

Dieta niskowęglowodanowa (nieketogenna)

jako interwencja w obrzęku lipidowym.

Opis przypadku pacjentki

Low-carbohydrate (non-ketogenic diet) – also as effective as possible intervention in lipoedema. A case report of the patient

mgr inż., dietetyk klin. Zuzanna Strzemkowska, mgr, dietetyk klin. Magdalena Jerzak

■ **Słowa kluczowe:** dieta niskowęglowodanowa, nieketogenna dieta, lipoedema, wskaźnik HOMA-IR, insulinooporność, obrzęk tłuszczowy.

■ **Keywords:** low-carbohydrate diet, non-ketogenic diet, lipoedema, HOMA-IR, insulin resistance, fatty edema.

■ **Abstract:** Lipoedema is characterized by the accumulation of fatty tissue mainly in the lower extremities. A person suffering from lipoedema complains about hypersensitivity and pain, and a tendency to bruise in the affected areas. This disorder mainly affects women and has a negative impact on their quality of life. The therapy of fatty edema involves physical anti-edema therapy and, in justified cases, surgical interventions. They are designed to reduce symptoms and improve patients' quality of life. Previous studies also indicate a positive effect of the ketogenic diet on symptoms and disease progression. However, there are contraindications to the use of such a nutritional model in some cases. Herein, we report a case in which a low-carbohydrate diet was used without introducing a patient suffering from lipoedema into a state of clinical ketosis. In addition to weight loss, we observed a reduction in lipoedema symptoms - reduction of edema, reduction of tissue soreness, reduction of premenstrual pain and improvement of the overall quality of life. In subsequent studies, the use of a low-carbohydrate (non-ketogenic) diet should be considered as a possible therapeutic option for people with fatty edema.

■ Wprowadzenie

Lipoedema – nazywana również lipodemią, obrzękiem lipidowym oraz obrzękiem tłuszczowym – została po raz pierwszy rozpoznana klinicznie w 1940 r. w Klinice Mayo w Stanach Zjednoczonych. W opublikowanej monografii przedstawiono ją jako nieproporcjonalne względem reszty ciała, lecz symetryczne nagromadzenie tkanki tłuszczowej na kończynach dolnych [1].

Lipoedema wyróżnia się ponadto nadwrażliwością oraz bolesnością tkanek w dolnej części ciała, kruchością naczyń krwionośnych i podatnością na zasinienia. Zmienione patologicznie tkanki tłuszczowe cechuje wyraźna oporność na tradycyjne diety redukcyjne oraz ćwiczenia fizyczne [2]. Lipoedema dotyczy niemal wyłącznie kobiet. Etiologia choroby nie została do tej pory dokładnie poznana, biorąc pod uwagę jej

początek, który przypada na wiek pokwitania, podejrzewa się udział hormonalny (estrogeny) oraz uwarunkowania genetyczne [3].

W 2020 r. opisano pierwszy możliwy gen odpowiedzialny za występowanie lipoedemy – AKR1C1 – Aldo-Keto Reductase 1C1. Ten gen, kodujący aldo-keto reduktazę, katalizuje redukcję progesteronu do jego niewłaściwej postaci 20- α -hydroksyprogesteronu. Podejrzewa się że, progesteron słabiej redukuje do hydroksyprogesteronu, co może powodować odkładanie się tłuszczu podskórnego [4].

Najbardziej charakterystycznymi objawami obrzęku lipidowego są:

- dysproporcje pomiędzy górami a dołami ciała;
- tkanka tłuszczowa na kończynach dolnych oraz w niektórych przypadkach górnych, zdaje się być oporna na deficyty kaloryczne oraz ćwiczenia fizyczne;
- nogi swoim wyglądem przypominają „kolumny”, tkanki wyglądające jak „cellulit” mogą rozpocząć się już od kostki, stopy pozostają szczupłe;
- zasinienia pojawiają się od najmniejszych urazów;
- bolesność tkanek może nasilać aktywność fizyczna oraz upały;
- chorobie często współtowarzyszy niewydolność żylna, płaskostopie;
- u 30% pacjentek tkanki tłuszczowe patologicznie zmienione mogą pojawiać się również na kończynach górnych.

Lipoedemę rozpoznaje się na podstawie wywiadu klinicznego, oględzin oraz badania fizykalnego (oceniający jest rozkład podskórnej tkanki tłuszczowej od bioder aż po kostki, bolesność i tkiwość tkanek oraz występowanie guzków i grudek tłuszczowych pod skórą, która może być mniej elastyczna i często pokryta rozstępami).

Lipoedema bywa błędnie diagnozowana jako nadwaga lub otyłość, a próg błędu diagnostycznego w przypadku współistniejącej nadmiernej masy ciała wynosi nawet 50% [5].

Lipoedemie często towarzyszy poczucie niskiej jakości życia oraz stany depresyjne [6].

Możliwe leczenie lipoedemy dzieli się na zachowawcze i chirurgiczne. Leczeniem zachowawczym jest odpowiednia dieta, której celem jest zmniejszenie stanów zapalnych, zachęcanie pacjentek do aktywności fizycznej (szczególnie wykonywanej w wodzie) oraz zastosowanie fizykalnej terapii przeciwobrzękowej. W przypadku pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie przynosi poprawy lub jest ona minimalna, należy rozważyć interwencję chirurgiczną – liposukcję [7].

Pomimo powszechnie panującego przekonania, że lipoedema jest oporna na diety redukcyjne, dieta ketogenna wydaje się być pomocna w walce z opornymi i patologicznie zmienionymi tkankami tłuszczowymi [1].

■ Różnice między dietą ketogenną a niskowęglowodanową

Dieta ketogenna zyskała popularność w ostatnich latach; powstaje coraz więcej opracowań naukowych i badań klinicznych na jej temat. Celem tego modelu żywieniowego jest wprowadzenie pacjenta w stan ketozy żywieniowej, który osiąga się poprzez wyczerpanie zasobów glikogenu zmagazynowanego w wątrobie i tkance mięśniowej do tego stopnia, że organizm zaczyna korzystać z ciał ketonowych jako główne źródło energii. Pomaga w tym ograniczenie spożycia węglowodanów, moderowane spożycie białka oraz zwiększenie podaży tłuszczów w diecie.

Dieta ketogenna może pomóc w redukcji masy ciała (przy zachowaniu deficytu kalorycznego). Istnieją prace, w których wykazano pozytywny wpływ diety ketogennej na profil lipidowy i epigenetyczny.

Ponadto dieta ketogenna może pomóc w odwróceniu objawów zespołu metabolicznego, w łagodzeniu objawów epilepsji oraz w hamowaniu progresji chorób nowotworowych. Stosowana jest również u osób niedożywionych w celu uzupełnienia braków energetycznych u pacjenta [8].

Dieta ketogenna ma również zmniejszać stan zapalny i może znaleźć swoje zastosowanie w terapii obrzęku tłuszczowego. Ponadto podaje się,

że dieta ketogenna moduluje ból w przebiegu lipoedemy niezależnie od utraty masy ciała, a ketogeneza „pozytywnie wpływa na integralność naczyń limfatycznych oraz transport limfy” [1].

Według klasyfikacji diet o zmodyfikowanej zawartości węglowodanów, opublikowanej w Rekomendacjach Postępowania Dietetycznego w Cukrzycy w „Oficjalnym Czasopiśmie Polskiego Towarzystwa Dietetyki” w 2017 r., za dietę ketogenną uważa się dietę z udziałem energii z węglowodanów na poziomie $\leq 15\%$, co odpowiada ≤ 75 g węglowodanów na dobę przy kaloryczności 2000 kcal.

W klasyfikacji uwzględniono również dietę niskowęglowodanową – w jej przypadku udział energii z węglowodanów wynosi 16-25%, czyli < 130 g węglowodanów przy kaloryczności 2000 kcal [9].

Przestrzeganie diety ketogennej długofalowo może być trudne, dlatego korzystniejsze może być stosowanie modelu żywieniowego niskowęglowodanowego, bez wprowadzania pacjenta w stan klinicznej ketozy [10].

■ Studium przypadku

Przedmiotem tego badania jest 28-letnia kobieta, u której lipoedemę zdiagnozowano po raz pierwszy w 2019 r., gdy miała 26 lat. U pacjentki od okresu pokwitania występowały problemy z nieproporcjonalnym przyrostem masy ciała. Tkanka tłuszczowa odkładała się u niej głównie na kończynach dolnych, a w jej rodzinie mama oraz babcia miały podobny problem. Przed rozpoczęciem dietoterapii kobieta nie odżywiała się prawidłowo, nie spożywała regularnie posiłków, często sięgała po słodycze lub słone przekąski.

Pacjentka, zgłaszając się do dietetyka, zazna-czyła, że cierpi na zaburzenia odżywiania – ortoreksję oraz że ma negatywne doświadczenia związane z dietami redukcyjnymi, współpracą z dietetykami i trenerami personalnymi. Dodatkowo w przeszłości miewała stany depresyjne i nie akceptowała własnego wyglądu. Przed rozpoczęciem dietoterapii pacjentce zlecono bada-

nia biochemiczne, których wyniki w styczniu 2021 r. potwierdziły znaczną insulinooporność – wskaźnik HOMA-IR wynosił 4.15.

Ze względu na współwystępujące zaburzenia odżywiania, insulinooporność oraz zgłaszane objawy zaburzeń hormonalnych (dokuczliwy zespół napięcia przedmiesiączkowego – ang. *Premenstrual Syndrome*, PMS; bolesne miesiączki), pacjentce zalecono dietę redukcyjną, niskowęglowodanową (ale nie była to dieta ketogenna), o niskich ładunkach glikemicznych, z elementami diety przeciwwzapalnej. Głównymi składowymi dietoterapii niskowęglowodanowej pacjentki były świeże warzywa, owoce niskowęglowodanowe (jagodowe), zdrowe źródła tłuszczów (oliwa z oliwek, orzechy, pestki, nasiona, awokado), dobrej jakości ryby (w modelu śródziemnomorskim) oraz różne rodzaje serów i rośliny strączkowe.

W pierwszym okresie pacjentka stosowała jadłospis o wartościach: 1600 kcal, 30% węglowodanów (120 g), 15% białka (60 g), 55% (98 g) tłuszczów; 3 posiłki dziennie, model śródziemnomorski, łączne ładunki glikemiczne dobowe (suma ze wszystkich posiłków) 33-42. Do dietoterapii dołączono suplementację: kwasy omega-3, kurkuminę, berberynę, probiotyk ze szczepami *Bifidobacterium*, witaminę B₁₂. Pacjentka stosowała ten model dietoterapii oraz suplementacji od końca lutego 2021 r. do końca kwietnia 2021 r. (ok. 8 tygodni). Ze względu na negatywne doświadczenia związane z procesami odchudzania w przeszłości, w pierwszych etapach współpracy z dietetykiem pacjentka nie dokonywała pomiarów masy ciała. Przy pomiarach obwodów centymetrem odnotowano spadek: -2 cm w obwodzie brzucha, -5 cm w obwodzie talii, -1 cm w obwodach ramion, -1 cm w obwodzie szyi, -3 cm w obwodzie klatki piersiowej, -3,5 cm w obwodach ud, -2 cm w obwodach łydek oraz -5 cm w obwodzie bioder. W badaniach kontrolnych wykonanych na początku maja 2021 r. roku wskaźnik HOMA-IR wynosił 2,12 (odnotowano spadek o 2.03).

Podczas konsultacji kontrolnych pacjentka zgłaszała poprawę ogólnego samopoczucia, zmniejszenie dokuczliwego PMS oraz zmniejszenie bolesności miesiączek.

W drugim etapie współpracy z dietetykiem – od początku maja do początku lipca 2021 r. – pacjentka kontynuowała stosowanie diety niskowęglowodanowej w modelu wegetariańskim o wartościach: 1600 kcal, 33% węglowodanów (132 g), 20% białka (80 g), 47% tłuszczów (84 g); 3 posiłki dziennie, łączne ładunki glikemiczne dobowe 39-58. Po 12 tygodniach stosowania berberyny zmieniono ją na gorzki melon, reszta suplementacji pozostała bez zmian. W tym etapie pacjentka dokonała pomiaru masy ciała i wynosiła ona 77,5 kg, a przy pomiarach obwodów odnotowano spadek o: -1,5 cm w brzuchu, -2,5 cm w talii, -0,5 cm w szyi, -1,5 cm w udach, -0,5 cm w łydkach, -1,5 cm w biodrach, -2,5 cm w klatce piersiowej. Przez te 8 tygodni pacjentka schudła 3,8 kg. Na początku sierpnia 2021 r. pacjentka wykonała kolejne badania kontrolne, w których wskaźnik HOMA-IR wyniósł 1,63.

Trzeci etap dietoterapii trwał od początku lipca do początku października 2021 r. Pacjentka stosowała dietoterapię niskowęglowodanową, wegetariańską o wartościach: 1600 kcal, 33% węglowodanów (132 g), 20% białka (80 g), 47% tłuszczów (84 g); 3 posiłki dziennie, ładunki glikemiczne łączne dobowe wynosiły 32-60. Był to okres urlopowy, więc pacjentka nie zawsze trzymała się w pełni założeń dietoterapii. W tym czasie schudła 1 kg, przy pomiarach obwodów odnotowano spadek równomiernie po ok. -1 cm z każdej partii ciała, z wyjątkiem bioder -3,5 cm. Pacjentka nadal deklarowała wyraźnie lepsze samopoczucie. Od momentu rozpoczęcia współpracy z dietetykiem do chwili obecnej pacjentka kontynuuje dietoterapię niskowęglowodanową w wariantach śródziemnomorskim oraz wegetariańskim (naprzemiennie).

Od początku współpracy (koniec lutego 2021 r.) do chwili obecnej pacjentka schudła 5 kg lub więcej (brak początkowych pomiarów masy

ciała), zmniejszyły się równomiernie obwody ze wszystkich partii ciała, bez widocznej dysproporcji. Nastąpiła znaczna poprawa samopoczucia, ustąpił dokuczliwy PMS oraz zmniejszyła się bolesność miesiączek i tkanek kończyn dolnych. W wynikach kontrolnych, oprócz znacznej poprawy wskaźnika HOMA-IR, stwierdzono prawidłowe wartości profilu lipidowego, prób wątrobowych oraz parametrów pracy nerek.

W trakcie dietoterapii pacjentka zastosowała również inne aspekty leczenia zachowawczego, m.in.: drenaże limfatyczne, szczotkowanie ciała, kremy przeciwobrzękowe, noszenie odzieży kompresyjnej oraz regularne lekkie treningi (w kompresji medycznej).

■ Dyskusja

28-letnia pacjentka zgłosiła się do dietetyka w celu podjęcia próby zmniejszenia obrzęku lipidowego (lipoedemy) oraz redukcji masy ciała. W momencie rozpoczęcia współpracy z dietetykiem jedynym schorzeniem zdiagnozowanym była sama lipoedema oraz podejrzenie rozwijającej się choroby autoimmunizacyjnej tarczycy – Hashimoto. Pacjentka dobrowolnie wykonała zalecane wyniki badań, w których ujawniła się insulinooporność – wskaźnik HOMA-IR 4,15 [11]. Z powodu deklarowanych przez pacjentkę zaburzeń odżywiania (ortoreksja) nie podjęto próby walki z lipoedemą poprzez zastosowanie diety ketogennej, gdyż mogłaby okazać się być zbyt restrykcyjna [12]. Dietetyk zalecił pacjentce dietę niskowęglowodanową, z udziałem dobowym węglowodanów powyżej 100 g/dobę. Ze względu na objawy zaburzeń hormonalnych (dokuczliwy PMS, bolesne miesiączki) wszystkie trzy podjęte do tej pory dietoterapie opierały się na modelach diet: przeciwzapalnej, śródziemnomorskiej, wegetariańskiej oraz były wzbogacone suplementacją kwasami tłuszczowymi omega-3.

Zastosowane strategie żywieniowe spowodowały zmniejszenie insulinooporności (wskaźnik HOMA-IR spadł z 4,15 do 1,63 i wszedł w zakres normy); diety niskowęglowodanowe charakte-

ryzuja się niskim bilansem ładunków glikemicznych. Pacjentka zadeklarowała wyraźnie lepsze samopoczucie, zmniejszenie dolegliwości ze strony układu rozrodczego (zmniejszenie PMS i bolesności miesiączek). Dodatkowym aspektem, który należy wziąć pod uwagę, było 12-tygodniowe stosowanie berberyny w dawce 3 x dziennie 500 mg, które również mogło wpłynąć na zwiększenie insulinooporności [13]. Pomimo braku osiągnięcia stanu ketozy podczas stosowania diety niskowęglowodanowej, pacjentka traciła masę ciała równomiernie, pierwszy raz w jej życiu próba zastosowania diety redukcyjnej wpłynęła pozytywnie na zmniejszenie obwodów kończyn dolnych. Zmniejszyła się również bolesność tkanek nóg, co jest ciekawym zjawiskiem, gdyż w diecie ketogennej właściwości przeciwbólowe oraz przeciwzapalne przypisuje się obecności ciał ketonowych [1], które w diecie niskowęglowodanowej nie występują.

Choć dieta niskowęglowodanowa jest dietą alternatywną, u pacjentki nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych jej stosowania, a wyniki kontrolnych badań biochemicznych pacjentki są bardzo dobre (profil lipidowy ma wartości prawidłowe, próby wątrobowe nie są przekroczone, parametry nerkowe są w normie). Dodatkowo pacjentka deklaruje, że stosowana dietoterapia pozytywnie wpłynęła na jakość jej życia [14].

Ponieważ stan insulinooporności sprzyja wzrostowi adipocytów w tkankach tłuszczowych oraz utrudnia ich redukcję [15], możemy zakładać również, że insulinooporność sprzyja rozrostowi patologicznie zmienionych komórek tłuszczowych w tkankach lipoedemicznych [7]. Insulinooporność, która może wystąpić u pacjentek z lipoedemą, może być indukowana przewlekłym stanem zapalnym w organizmie, ale sama również powoduje wydzielanie cytokin prozapalnych w przerosniętych tkankach tłuszczowych [17]. Regulacja za pomocą interwencji żywieniowych oraz fitoterapii lub farmakoterapii insulinooporności powinna zmniejszać stany zapalne w lipoedemicznych

tkankach tłuszczowych, a tym samym przyczyniać się do zmniejszania ich bolesności.

Wyregulowanie poziomów insuliny oraz glukozy w organizmie kobiet cierpiących na obrzęk tłuszczowy może pozytywnie wpływać na osłabienie progresji choroby. Przyszłe badania dotyczące możliwie skutecznych strategii żywieniowych w walce z lipoedemą powinny koncentrować się nie tylko na dietach ketogennych, ale również niskowęglowodanowych i uwzględniać parametry wskaźnika insulinooporności w badanych grupach pacjentek. Uzyskane wyniki mogłyby być cenne dla pacjentek z lipoedemą, które z różnych przyczyn (zdrowotnych oraz zaburzeń odżywiania) nie mogą u siebie wprowadzić diety ketogennej.

Perspektywa pacjentki

Próbowałam wielu diet (włącznie z głodówkami), starając się schudnąć z nóg. Kilka lat różnych jadłospisów w połączeniu z morderczymi treningami zaowocowało zaburzeniami odżywiania i spadkiem motywacji do znalezienia źródła problemów oraz dbania o zdrowie. Dzięki diagnozie z 2019 r. uświadomiłam sobie, że nie jestem w tym sama i mam do czynienia ze schorzeniem, a nie „moją urodą”. Po podjęciu poniższych działań stan nóg oraz moja pewność siebie zaczęły się poprawiać:

- drenaże limfatyczne,
- szczotkowanie ciała,
- kremy przeciwobrzękowe,
- kompresja,
- treningi w odzieży kompresyjnej,
- dieta niskowęglowodanowa

Zniknął uciążliwy ból łydek, bolesne miesiączki oraz trudne do przetrwania PMS, a także zmniejszył się obwód nóg oraz ochota na słodczy. Sądzę, że kluczem do sukcesu było wyciszenie insulinooporności i wdrożenie diety niskowęglowodanowej – dzięki temu zaczęłam patrzeć w lustro z uśmiechem. Nauczyłam się akceptować ciało i dbać o nie najlepiej jak mogę, a lipoedema przestała się jawić jako problem nie do rozwiązania.

Ograniczenia badania

- w badaniu brała udział tylko 1 osoba;
- brak informacji dotyczących długofalowych efektów stosowania diety;
- brak hormonalnych badań biochemicznych pacjentki – poziomu estradiolu, progesteronu, prolaktyny – przed rozpoczęciem dietyterapii, w jej trakcie i po jej zakończeniu.

Podsumowanie

Przedstawiamy przypadek, w którym wdrożenie diety niskowęglowodanowej z podażą dzienną wyższą niż zalecana przy diecie ketogennej (> 100 g/dobę) u pacjentki z lipoedemą przyniosło efekty terapeutyczne. Polepszyły się parametry zdrowotne pacjentki – zmniejszył się wskaźnik HOMA-IR, wskaźnik BMI oscyluje bliżej granicy wagi w normie. Lipidogram oraz próby wątrobowe po dietyterapii pozostają prawidłowe. Ponadto dieta wpłynęła pozytywnie na sposób żywienia oraz samoocenę pacjentki. Zmniejszyła się również bolesność nóg i obrzęk. Zaobserwowano także zmniejszenie objawów napięcia przedmiesiączkowego. Dieta niskowęglowodanowa z większą podażą węglowodanów niż w przypadku diety ketogennej też może mieć potencjał terapeutyczny w lipoedemie, potrzebne są jednak dalsze badania. © P

Autorka korespondująca:
mgr inż., dietetyk klin. Zuzanna Strzemkowska
z.strzemkowska@gmail.com
Nadesłano: 28-10-2021

Piśmiennictwo:

1. Keith L, Seo CA, Rowsemitt C, Pfeiffer M, Wahi M, Staggs M, *et al.* Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Medical Hypotheses*, Volume 146, 2021, 110435, ISSN 03069877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110435>.
2. Sanchez- De la Torre Y, Wadea R, Rosas V, Herbst KL. Lipedema: przyczajacieli i wróg. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;33. DOI:10.1515/hmbci-2017-0076.
3. Szél E, Kemény L, Groma G, Szolnoky G. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Medical Hypotheses*, Volume 83, Issue 5, 2014, Pages 599-606, ISSN 0306-9877, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.011>.
4. Michelini S, Chirazzi P, Marino V, Dell'Orco D, Manara E, Baglivo M, *et al.* Aldo-Keto Reductase 1C1 (AKR1C1) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(17):6264. <https://doi.org/10.3390/ijms21176264>.
5. Herbst, K. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin* 33, 155-172 (2012). <https://doi.org/10.1038/aps.2011.153>.
6. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P & Tilly Smidt (2018). Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. *Psychology, Health & Medicine*, 23:7, 846-853, DOI: 10.1080/13548506.2018.1459750.
7. Buso G, Depairon M, Tomson D i inni. Lipedema: A Call to Action! *Volume27*, Issue 10. October 2019. Pages 1567-1576.

8. Dows K, Banga S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(5):1654. Published 2021 May 13. doi:10.3390/nu13051654.
9. Polskie Towarzystwo Dietetyki. Klasyfikacja diet o zmodyfikowanej zawartości węglowodanów. Rekomendacje Postępowania Dietetycznego w Człowieku. *Oficjalne Czasopismo Polskiego Towarzystwa Dietetyki*. 2017. vol. 10. WYDANIE SPECJALNE. ISSN 1897-7022.
10. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr*. 2018 Jun;57(4):1301-1312. doi: 10.1007/s00394-018-1636-y. Epub 2018 Mar 14. Erratum in: *Eur J Nutr*. 2019 Apr 16;: PMID: 29541907; PMID: PMC5959976.
11. Napiórkowska L, Franek E. Insulinooporność a stan przedcukrzycowy. *Prace poglądowe. Post N Med* 2017; XXX(02): str. 86.
12. Yoon JR, Kim HD, Kang HC. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J Pediatr*. 2013 Aug;56(8):327-31. doi: 10.3345/kjp.2013.56.8.327. Epub 2013 Aug 27. PMID: 24019842; PMID: PMC3764256.
13. Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Taheri S, Ramezani M. A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(6):485-497.
14. Daneshzad E, Keshavarz SA, Qorbani M, Larjani B, Azadbakht L. Association between a low-carbohydrate diet and sleep status, depression, anxiety, and stress score. *J Sci Food Agric*. 2020 May;100(7):2946-2952. doi: 10.1002/jsfa.10322. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32031258.
15. Bauer AT, von Lukowicz D, Lossagk K, Hopfner U, Kirsch M, Moog P, *et al.* Adipose Stem Cells from Lipedema and Control Adipose Tissue Respond Differently to Adipogenic Stimulation In Vitro. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Sep;144(3):623-632. doi: 10.1097/PRS.0000000000005918. PMID: 31461015.
16. Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulin resistance and chronic inflammation. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Dec 20;70(0):1245-1258. PMID: 28026827.