

DERLEME

Lipödemde Beslenmeye Güncel Yaklaşımlar

Nagehan KORU¹, Solmaz Ece YILMAZ¹

ÖZ

Lipödem, etiyolojisi ve patofizyolojisi net olarak bilinmeyen bir yağ doku hastalığıdır. İlk kez Allen ve Hines tarafından 1940 yılında tanımlanmıştır. Medikal tedavi, fizik tedavi, cerrahi tedavi ve tıbbi beslenme tedavisi olmak üzere 4 farklı tedavi çeşidi uygulanmaktadır. Beslenme tedavisinde hastaların inflamasyonunu azaltacak antioksidandan zengin diyet tipleri planlanmalıdır. Bunun sebeplerinden biri hastalığın oluşmasında kan ve lenfatik damarlarda bazı genlerin rol oynadığı ve bu genlerin hiperplaziye yol açtığı düşünülmesidir. Bir diğer teoriye hastalığın östrojen kaynaklı olduğu ve östrojen hormonunun sentezindeki bozukluk sonucu oluştuğuna dayanmaktadır. Lipödemi olan bireylerin yaşam kalitesi, alt ekstremitelerde yağ dokusunun fazla olması ve buna bağlı olarak ağrı şiddetinin artması nedeniyle düşmektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin artması, günlük yaşamdaki faaliyetlerini sürdürebilmesi için tıbbi beslenme tedavisi ve fizik tedavi önemli bir rol oynamaktadır. Bu yüzden birçok vaka çalışmasında hastaların iltihaplı dokusunu azaltmak için Akdeniz diyeti, glutensiz diyet, ketojenik diyet ve yüksek yağlı düşük karbonhidratlı diyet uygulanmıştır. Bu çalışmada diyet türleriyle besin takviyelerinin lipödemli hastalardaki kan parametreleri ve vücut kompozisyonlarındaki değişimler özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan; İnflamasyon; Ketojenik diyet; Yağ dokusu

Current Approaches to Nutrition in Lipedema

Nagehan KORU¹, Solmaz Ece YILMAZ¹

ABSTRACT

Lipedema is a fatty tissue disease whose etiology and pathophysiology are not clearly known. It was first described by Allen and Hines in 1940. Four different types of treatment are applied: medical, physical, surgical and medical nutrition therapy. In nutritional treatment, types of diet that will reduce the patients' inflammation and rich in antioxidants are recommended. One reason for this is that some genes in the blood and lymphatic vessels are thought to play a role in the development of the disease and these genes cause hyperplasia. Another theory is that the disease is caused by estrogen and occurs as a result of a disorder in the synthesis of the estrogen hormone. The quality of life of individuals with lipedema decreases due to the excess fat tissue in the lower extremities and the result of an increase in the severity of pain. Medical nutrition therapy and physical therapy play an important role in improving patients' quality of life and enabling them to maintain their daily activities. That's why in many case studies, Mediterranean diet, gluten-free diet, ketogenic diet, and high-fat low-carb diet were applied to reduce inflamed tissue in patients. In this study, the changes in blood parameters and body composition of patients with lipedema due to diet types and nutritional supplements were summarized.

Keywords: Adipose tissue; Antioxidant; Inflammation; Ketogenic diet

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Nagehan KORU

E-posta adresi: dytnagehankoru@gmail.com

Gönderi Tarihi: 09.09.2024

ORCID No: 0009-0003-1517-5882

Kabul Tarihi: 28.08.2025



GİRİŞ

Lipödem, Allen ve Hines (1) tarafından 1940 yılında ağırlı deri altı yağ dokusu bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Lipödem genellikle kadınların uzuvlarında fibrotik deri altı yağ dokusunda ve hücre dışı sıvıda toplanarak mikrovasküler inflamasyon nedeniyle oluşmaktadır fakat çok nadir olsa da erkeklerde de görülebilmektedir (2,3). Lipödem Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına (ICD-11) "Subkutanöz yağın bazı inflamatuvar olmayan bozuklukları" kategorisinde EF02.2 kodlu ayrı bir klinik hastalık olarak dahil edilmiştir: "Lipödem, genellikle bacaklar, uyluklar, kalçalar ve üst kollarla sınırlı, çukur oluşturmeyen yaygın 'yağlı' şişlik ile karakterizedir. Lenfödem ile karıştırılabilir. Lipödem ayrıca kafa derisinde de görülebilir." (4).

Almanya'da yapılan Lipödem-3 çalışmasına göre, genel popülasyonda lipödem yaygınlığı %39'a kadar çıkabilmektedir (5). Lipödem, dünya genelinde kronik ve ilerleyici bir hastalık olarak, özellikle yetişkin kadınların %11'ini etkilemektedir (1,6). Lipödem prevalansı 18 yaş üstü kadınlar arasında Amerika'da %6,5 ve Avrupa'da ise %15-

18 arasında değişmektedir. Hastalık, X kromozomuna bağlı dominant veya otozomal dominant bir şekilde kalıtılmaktadır (7).

Lipödem genellikle fark edilmemekte ya da lenfödem, kronik venöz yetmezlik, fibromiyalji, obezite olarak yanlış teşhis edilmektedir (8). Klinik tanısı etkilediği bölgedeki yağın dış yapısına veya görünümüne dayanmaktadır. Lipödem patofizyolojisinin başlangıcı ergenlik, hamilelik veya menopoz gibi hormonal değişimlerin görüldüğü zamanlarda meydana gelmektedir (9).

Lipödem cilt altı beyaz yağ depolarında bulunur. Yağ dokusu genellikle diyet veya egzersize dayalı müdahalelere karşı dirençlidir (10). Ancak son üç yıldır yapılan araştırmalar çeşitli diyet yaklaşımları ve besin takviyelerinin ağırlık kaybında ve lipödem semptomlarının yönetiminde etkili olabileceğini vurgulamaktadır (11,12).

Bu derlemenin amacı; lipödem hastalarında güncel beslenme yaklaşımları ve besin takviyelerinin etkilerini özetlemektir.

LİPÖDEM PATOFİZYOLOJİSİ

Lipödem patogenezi hem hormonal faktörler hem de doku düzeyindeki anormalliklerle

şekillenir. Birincil olarak, östrojenle ilişkilendirilen hormonal değişimlerin lipödemde ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir. Ailevi analizler bu bozukluğun otozomal dominant kalıtım modeline sahip olduğunu öne sürse de bazı çalışmalar lipödemde beyaz yağ dokusundaki östrojen reseptörlerinin poligenik değişikliklerinden kaynaklandığını iddia etmektedir. Özellikle, alfa ve beta östrojen reseptörlerinin (ER) dağılımındaki değişiklikler, örneğin ER- α 'nın azalması ve ER- β 'nin artması, bu hormonal etkileşimin patogenezi nasıl şekillendirdiğini açıklamaktadır (8,13).

Östrojen; Estron (E1), estradiol (E2) ve estriol (E3) adlı üç endojen forma sahip steroid bir hormondur. Östrojen sinyalizasyonu, östrojen reseptöre bağlandıktan sonra doğrudan DNA'yla etkileşime girerek veya gen ekspresyonu aracılığıyla transkripsiyonu etkileyerek gerçekleşmektedir. E2 östrojenin en güçlü formudur, E1 ve E3 ise daha zayıftır. Östrojen reseptörü olan ER- α ve ER- β , gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer almaktadır. ER- α daha baskın olmakla birlikte her iki reseptör de insan deri altı ve fare karın içi depolarındaki yağ hücrelerinin metabolizmasında etkilidir (14, 15).

Östrojen sinyalinin davranış, üreme, kardiyovasküler sistem, metabolizma ve yağ dağılımı gibi vücutta önemli fonksiyonları bulunmaktadır (16). Östrojen kalça ve uyluk bölgelerinde gibi alt ekstremitedeki bölgelerde deri altı yağ dokusunda baskındır. Menopozla östrojen kaybı, yağ dokusunun birikimini alt ekstremiteden karına doğru kaydırmaktadır (17).

Lipödem patofizyolojisi ve hormonun ilişkisi östrojen reseptörünün aşağı yönlü sinyalinden kaynaklı olabilmektedir. Bu iki mekanizma ile açıklanmaktadır: Birincisi, lipödemde olan bireylerde ilgili bölgedeki adipoz dokunun daha yüksek bir ER- α /ER- β oranını göstermesidir. Bu durum yağ dokusunda artışa yol açabilir. İkincisi, deri altı yağ dokusunda bulunan adipositler tarafından üretilen steroidojenik enzimlerin üretiminde artış olabileceği düşünülmektedir. Bu artış, bölgedeki adipositler arasında ER- α 'yı aktif hale getiren parakrin sinyalleme artmasına yol açarak lipid birikimini tetikleyebilir. Genel olarak özetlendiğinde östrojen hormonunun sentezindeki bozukluk sonucu, alt vücut yağ deposunda aşırı birikim ile lipödem oluştuğu düşünülmektedir (9).

İkincil patogeneze ise, yağ dokusundaki mikrovasküler disfonksiyonlarla karakterizedir; bu durum, kılcal damarlarda artan geçirgenlik ve doku ödeme yol açar. Zamanla, lenf damarlarının taşıma kapasitesi aşılar ve lenfatik yetersizlikler ortaya çıkar. Ayrıca, yüksek doku sodyum içeriği damar bariyerini bozarak inflamasyona ve doku hipoksisine neden olabilir. Lipödem inflamasyonla yakından ilişkilidir; yağ hücrelerinin büyümesi ve çoğalması, düşük dereceli inflamasyonu tetikler ve bu durum insülin direncini artırabilir (17,18). Lipödem yağ dokusunun sodyum birikimi ve inflamasyonla ilişkili olduğu ve bu durumun glikoz metabolizmasını da etkilediği bulunmuştur. Glikoz metabolizması açısından, lipödem yağ hücrelerinde insülin sinyalleme bozulmuştur, bu da glikoz homeostazını etkiler. Sonuç olarak, lipödem patogenezi, inflamasyon, sodyum birikimi ve glikoz metabolizmasındaki bozukluklarla karmaşık bir ilişki içindedir. Bu durum, lipödem klinik belirtileri olan şişlik, ağrı ve metabolik düzensizliklerle kendini gösterir (19,20,21).

Lipödem, karmaşık hücre ve mikrovasküler mekanizmaların etkileşimiyle gelişen kronik, ilerleyici bir yağ dokusu hastalığıdır. Bu süreçte

ZNF423, CCND1 ve BUB1 genlerinin artmış ekspresyonu, yağ hücrelerinin proliferasyonunu artırarak hiperplaziye neden olmaktadır. (23). Her ne kadar hücrelerde lipid birikiminin arttığı doğrulanmış olsa da, bu bulgunun hastalık gelişimindeki rolü hâlen tartışmalıdır. Yağ hücrelerinin büyümesiyle birlikte, dokuda oksijenlenme azalmakta; bu da ekstraselüler matrisin yeniden yapılanmasına yol açmaktadır. Artan sodyum (Na^+) konsantrasyonu, kollajen birikimi ve glikokaliks yapısındaki bozulmalar, mikroanjyopati ve fibrozis gelişimini tetiklemektedir. Ayrıca, endotel hücreler arası bağlantıların zayıflaması damar geçirgenliğini artırmakta ve bunun sonucunda vasküler sızıntı meydana gelmektedir. Bu bozukluk ilerledikçe lokal inflamasyon gelişmekte; bununla birlikte lenfatik kılcal damarlar, interstisyel sıvının yeterli şekilde taşınmasını sağlayamayarak sıvı birikimine ve interstisyel alanın genişlemesine neden olmaktadır. Vasküler ve lenfatik sistemdeki bu patolojik değişiklikler, interstisyel sıvı birikiminin artmasına yol açmakta ve bu sıvı, yağ hücreleri için adeta bir besin kaynağı işlevi görmektedir. Bu durum, yağ hücrelerinin daha da büyümesine

katkıda bulunarak hastalığın ilerlemesine zemin hazırlamaktadır (22).

Lipödem, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (3). Bir çalışmaya göre, lipödemi olan bireylerin %28,1'inde hipotiroidizm, %8,6'sında lenfödem ve %0,8'inde tip II diyabet gibi sağlık sorunları gözlemlenmiştir. Hipotiroidizm ile lipödem arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olsa da lipödem gelişiminde insülin direnci ve obezite öyküsünün etkili olabileceği düşünülmektedir (23).

LİPÖDEM TEŞHİSİ, TİPLERİ VE AŞAMALARI

Lipödemın teşhisinde klinik bulguları, aile öyküsünün ve fiziksel muayenenin dikkatle değerlendirilmesi tanı konması aşamasında önem taşımaktadır (17,20). ABD standart kılavuzlarına göre klinik tablodaki ayırıcı tanı kriterleri arasında: Aile geçmişinde lipödem varlığı, ekstremitelerde iki taraflı ve simetrik deri altı doku büyümesi, orantısız yağ dağılımı (üst gövde ve alt gövdedeki farklılık), etkilenen dokularda ağırlık kaybının sınırlı olması veya olmaması, dokunmaya karşı ağrı veya hassasiyet, ekstremiteleri kaldırırken/yükseltirken hacimde ve/veya ağrıda

azalma olmaması, kolay morarma eğilimi, ödem ve deri altında nodül varlığı yer almaktadır (17, 21).

Yağ dağılımına bağlı olarak literatürde beş tip lipödem tanımlanmaktadır. Tip I'de yağ nodülleri kalça ve kalça çevresinde birikmektedir. Tip II'de kalçadan başlayarak dizlere kadar yağ dokusu gözlenmektedir. Tip III'te kalçadan ayak bileklerine kadar doku mevcuttur. Tip IV'de kollarda yağ dokusu görülür veya bunun yerine tip II ve tip III'e ek olarak kollarda da yağ tutulumu vardır. Nadir olarak görülen Tip V'te baldır çevresinde baskın şekilde yağ bulunmasıdır (17,18,24). Aynı zamanda, lipödem şiddeti dört aşama olarak tanımlanmaktadır. Birinci aşamada deri pürüzsüz ve yumuşak olabilmektedir fakat alttaki hipodermis genişlemektedir. İkinci aşamada ciltte inci büyüklüğünde ele gelen dokular girintili çıkıntılı olabilmektedir. Üçüncü aşamada deforme olan, daha büyük yağ kütleleri üzerindeki kıvrımlar ve oyuklar mevcuttur. Dördüncü aşamada lipödemın dışında lenfödeminde bulunmasıdır (18).

LİPÖDEMDE TIBBİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Lipödemın kesin nedeni bilinmediğı ve net bir tedavi yöntemi bulunmadığından ağrı, ödem, morarma, dış görünüşteki orantısızlık gibi semptomların ilerlemesini önlemek ve kişinin yaşam kalitesini artırmak için konservatif tedavi ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (8, 17).

Medikal Tedavi

Medikal tedavide hekimler tarafından obeziteden kaynaklanan doku enfeksiyonu, fibrözis ve ağrı gibi komplikasyonları azaltmak için standart yönergelere uygun ilaçlar kullanılmaktadır. Ödem ve inflamatuvar etkiler ile ilgili yeterli kanıt bulunmadığından kortikosteroidler, hormonlar ve antagonistleri, diüretikler, flavonoidler, nutrasötik ilaç grupları lipödem tedavisinde önerilmemektedir. Oral antidiyabetik olan ve tip-II diyabet tedavisinde kullanılan glitazonlardan, deri altındaki yağ dokusunu artırdığı için kaçınılmaktadır. Diüretikler ise ödemin altında yatan mekanizmayı hedeflemediğinden genellikle etkisizdir. Yağ dokusundaki hipoksinin neden olduğu fibrozu biguanidlerden metforminin engelleyebileceğı düşünülmektedir. Ancak

lipödemın tedavisi için bilinen spesifik bir ilaç grubu bulunmamaktadır (20, 21, 25).

Fizik Tedavi

Lipödemın en popüler konservatif tedavi yöntemi kompleks dekonjestif terapidir (KDT). Cilt bakımı, fiziksel egzersiz, kompresyon tedavisi ve manuel lenf drenajı (MLD) KDT'yi oluşturmaktadır (8). Bu tedavi yöntemi doğru ve güvenli uygulandığında şişliğin azalması, lenf drenajının artması, derinin iyileşmesi, fonksiyonel aktivitenin iyileşmesi ve yaşam kalitesinin artması gibi önemli etkileri bulunmaktadır. KDT deri altındaki yağ dokusuna yavaş cevap verdiği için kompresyon bandajı yağın azalmasına yardımcı olabilmektedir (21, 26).

Lipödem alt ekstremitelerde şişmeye yol açan kronik ve ilerleyici bir hastalık olduğundan yağ dokusu egzersize karşı oldukça dirençlidir. Fakat egzersizin de önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Orta derecedeki aerobik egzersizler lipödemde sık görülen şikayetlerinden olan ağrıyı azaltabilmektedir. Bu nedenle lipödem hastalarının egzersiz programlarına orta şiddette aerobik egzersizleri dahil etmeleri önerilmektedir (27). Genellikle yüzme ve su altı egzersizleri tavsiye

edilmektedir. Su yoğunluğu, sıcaklık, hidrostatik basınç ve kaldırma kuvveti; yerçekimi, direnç ve eklem sorunları ile ilgili durumlarda etkilidir. Özellikle obezite hastalarında bu tür egzersizler oldukça faydalıdır. Suda yapılan egzersizler psikolojik etkiyle pozitif olarak nöromusküler ve metabolik sistemleri uyatabilmektedir (21).

Egzersiz tedavisinin bir diğer bileşeni MLD'dir. MLD hafif deri masajıdır. Genellikle haftada iki kez günde iki defa her seans 45-60 dakika süre ile uygulanması önerilir. Bu yöntem lenf toplayıcılarının kasılmasını uyarmakta ve protein emiliminin artmasına yardımcı olmaktadır (21).

Cerrahi Tedavi

Hastanın yaşam kalitesi düştüğünde ve diğer tedavi yöntemlerinden yanıt alınamadığında cerrahi yöntemlerden liposakşın (yağ aldırma) ve lipektomi uygulanabilmektedir (18).

Günümüzde lipödemli hastalarda lenfatik damarlarda oluşabilecek yaralanmalar nedeniyle “ıslak”, “süper-ıslak” ve “tümesan” liposakşın teknikleri cerrahi tedavi yöntemleri olarak hekimler tarafından uygulanabilmektedir. Bu üç yöntemin lenfatik sisteme daha az zarar verdiği düşünülmektedir. Yeni liposakşın metotlarından

olan titreşimli kanüllerle güç destekli liposakşın veya su jeti destekli liposakşın tekniklerinin beraberinde mikroanüllerin kullanımı doku travmasını ve komplikasyon oranını daha da azaltmaktadır. Liposakşın yapılırken çapraz teknik uygulanmaktadır bunun sebebi lenfödem gelişmesini önlemektir. Ayrıca, lenf damarlarını kurtarmak için bölgedeki yağ alınırken kanülün çapraz hareket ettirilmesi gerekmektedir. Lipektomi ise hastalığın çok fazla ilerlediği vakalarda ciltteki fibrötik yağ dokusunun hacmini liposakşın yeterince azaltamadığında kullanılmaktadır (17,21).

Liposakşın ağrıyı ve asimetriyi azaltıp, hastalığın ilerlemesini önleyerek yaşam kalitesinde artış sağlayabildiğinden önerilmektedir. Cerrahi tedavi, konservatif tedavinin gerekliliğini azaltabilmektedir. Ek olarak vücut ağırlığı artışı olan kişilerde yağ dokusunun yeniden artabildiğine dair raporlar bulunmaktadır. Bu nedenle ağırlık yönetimi de liposakşın yönteminin başarısı için önemli faktördür (18,28,29).

LİPÖDEM HASTALARININ PSİKOLOJİK VE SOSYAL DURUMU

Tartıdaki yansımalar, diyetler, vücut memnuniyetsizliği ve beden imajının bozulması ruhsal olarak lipödemli kadınlarda olumsuz etki yaratmaktadır (30). Hastaların sürekli olarak çevrelerindeki anlayış eksikliğiyle karşı karşıya kalması, özgüvenlerinin de zedelenmesine sebep olmaktadır ve dolayısıyla günlük aktiviteleri de kısıtlanmaktadır (31).

Yaşam Kaliteleri

Lipödem yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Hastaların çoğunun aşırı kilolu veya obez olması, semptomların şiddetini arttırarak daha düşük yaşam kalitesine yol açmaktadır. Bireylerin özgüveninin azalmasına, yalnızlık hissine ve yetenek kısıtlılığına neden olmaktadır (31). Aynı zamanda suda yapılan egzersizlerin faydalı olduğu bilinmesine rağmen birçok kişi dış görünüşlerinden utandığı ve kaygı duyduğu için toplum içinde bulunmamayı tercih etmektedir (32). Yaşam kalitesinin düşmesiyle birlikte hasta depresyona girebilmekte ve bu durum semptomların algılanışını ve tepki verme sürecini olumsuz etkilemektedir (6).

Psikolojik Stres ve Ağrı

Birçok lipödem hastası şiddetli zihinsel stres yaşamaktadır. Bireylerde bu stresi kontrol altına almak oldukça önemlidir çünkü stres kontrol altına alınmazsa farklı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir ve ağrı seviyesinin algısını şiddetlendirebilmektedir (31, 33). Stresin sebeplerinden birisi günümüzdeki sosyal mecraların güzellik algısı oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu hastalar fiziksel veya cinsel istismara maruz kalabilmektedir (33). Yaşanan acının toplum tarafından küçümsenmesi ve bireyin damgalanması hastayı strese sokarak ağrı düzeyinin artmasına sebep olabilmektedir (31).

Bu yüzden hastaların bireysel tedavi planları yapılırken uzman desteği ile psikolojik terapi almaları sağlanmalıdır. Görünüş kaygısı ile depresyonun dikkate alınması ve değerlendirilmesi, bakım ve destek programlarının bu faktörler göz önünde bulundurularak oluşturulması önem taşımaktadır (32, 33).

LİPÖDEMDE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ VE BESİN TAKVİYELERİ

Lipödem tedavisinde beslenme önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme ve egzersiz kombinasyonları, hastaların yaşam kalitesini artırabilir ve klinik belirtileri hafifletebilir (17). İnsülin direncini kontrol altında tutmak amacıyla, genellikle öğünler arasında yeterli süre bırakılarak izoglisemik diyetler tercih edilir (18). Literatürde; inflamasyonu, insülin seviyelerini ve adipogenezi azaltmaya yönelik düşük işlenmiş karbonhidratlı diyetler önerilmektedir (34).

Bu hastalıkla başa çıkmak için çeşitli beslenme ve diyet stratejileri uygulanmaktadır. Ancak, bazı diyet protokollerinin bilimsel geçerliliği henüz kanıtlanmamıştır. Örneğin ‘Nadir Hastalıklar Bozuklukları’ (RAD) protokolünde, gluten ve süt gibi potansiyel inflamatuvar etkisi olduğu düşünülen besinlerden kaçınılmasını tavsiye etmektedir. Aynı zamanda hastalığın birincil nedeni olduğu düşünülen östrojen hipotezi göz önüne alındığında, östrojen içeren veya östrojen benzeri etkisi olan besinlerden kaçınılmasını önermektedir (12).

Diyet Modelleri

Lipödem tedavisinde Akdeniz diyeti, tedavide potansiyel bir diyet seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Lipödem, inflamasyonla karakterize bir hastalık olduğundan, Akdeniz diyetinin yüksek antioksidan içeriği ve enflamasyon belirteçlerini azaltma potansiyeli bu hastalık için faydalı olabilir. Anti-enflamatuvar besinler, lipödem tedavisinin etkili bir parçası olarak görülmektedir. Bu besinler arasında soğan, sarımsak, zerdeçal, zencefil, safran, biber, kekik, biberiye ve karanfil gibi otlar ve baharatlar inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir. İyi kalite kahve, siyah ve yeşil çay gibi içecekler de anti-enflamatuvar özellikler taşımaktadır (35).

Bir çalışmada, lipödemli olan bireylere meyve, sebze, baklagiller ve sızma zeytinyağı gibi bileşenleri içeren, günlük enerjinin alımının %20 azaltıldığı ve 5 öğün olarak planlanan hipokalorik Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Bu diyetin dört haftalık uygulaması sonucunda bireylerin vücut ağırlığı ve beden kütle indeksinde (BKİ) azalma, yaşam kalitesinde iyileşme, kollar ve bacaklardaki yağ dokusunda belirgin bir azalma sağlandığı

belirtilmiştir (34). Ancak, bazı çalışmalar düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeren diyetlerin lipödem tedavisinde Akdeniz diyetinden daha etkili olabileceğini öne sürmektedir (36, 37, 38, 39,40). Bir çalışmada, 7 hafta süresince uygulanan yüksek yağlı (%70-75) ve düşük karbonhidratlı (%5-10) diyetlerde, bel, baldır ve kalça çevresinde anlamlı bir azalma ve ağırlık kaybı gözlenmiş, trigliserid (TG), HbA1C ve alkalen fosfataz (ALP) gibi kan parametrelerinde önemli düşüşler kaydedilmiştir. Ayrıca, ağrı seviyelerinde de önemli bir azalma görülmüştür (36).

Başka bir çalışmada, 7 ay boyunca günlük 50 g karbonhidrat içeren yüksek yağlı bir diyet uygulanmış ve bu diyet anti-enflamatuvar özelliklere sahip besinler ve baharatlarla (zerdeçal, karanfil, sarımsak, kekik, biberiye ve günde bir kez siyah/yeşil çay) zenginleştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda vücut ağırlığında, bacak hacminde ve ağrı düzeyinde anlamlı azalma gözlemlenmiştir (37).

Ketojenik diyetler, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriği ile hem kan şekerinin düzenlenmesinde hem de inflamasyonun azaltılmasında etkili olabilir. Ketojenik diyetlerin leptin duyarlılığını

artırarak tokluk hissini güçlendirdiği ve adiposit boyutunu küçültme, plazma insülin ve leptin seviyelerini düşürme gibi etkiler sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu diyetlerin kronik ağrı yönetimine de katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (36,38).

Bir vaka çalışmasında, lipödemi olan 32 yaşındaki bir kadına 2 yıl boyunca günlük 25 g karbonhidrat içeren ketojenik bir diyet uygulanmış ve bu diyet sonucunda hasta 41 kg kaybetmiş, vücut çevresinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Bel, kol, diz, kalça, baldır ve ayak bileklerinin çevresinde incelleme olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, biyokimyasal değerlendirmelerde insülin, HOMA-IR ve C-reaktif protein (CRP) değerlerinde önemli düşüşler görülmüştür (39).

Yapılan başka bir çalışmada düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet ile düşük glisemik indeksli orta yağlı-orta karbonhidratlı diyet karşılaştırılmıştır. Düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyetle doymuş yağ içeriği kısıtlanmış ve Akdeniz diyetine özgü sebze ve meyveler, kuruyemişler, zeytinyağı ve balık tüketimi artırılmıştır. Düşük glisemik indeksli orta yağlı-orta karbonhidratlı diyetle ise sebze ve meyveler, kurubaklagiller, tam tahıllar, zeytinyağı,

balık ve az yağlı süt ürünleri tercih edilmiştir. Düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet, düşük glisemik indeksli orta yağlı-orta karbonhidratlı diyetle kıyaslandığında, vücut ağırlığı, vücut yağı ve çevresel ölçümlerde daha belirgin bir azalma sağlamış, ayrıca ağrı ve şişlikte azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlemlenmiştir. Düşük glisemik indeksli orta yağlı-orta karbonhidratlı diyetle ise bu tür değişiklikler daha az belirgin olmuştur (40).

Bununla birlikte, gluten tüketimi ile lipödemde görülen inflamasyon arasında ilişkiyi inceleyen çalışma yapılmıştır (41). Gluten tüketiminin lipödemdeki inflamatuvar durumu incelenmiş ve çölyak hastalığındaki 6p21 kromozomunun üzerindeki lökosit antijenleri (HLA'lar) HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genlerinin sıklığı araştırılmıştır (41,42). Hastalarda HLA-DQ2 prevalansı %47,37 ve HLA-DQ8 prevalansı %22,11 anlamlı bulunmuştur. Toplam HLA (HLA-DQ2 veya HLA-DQ8) varlığı ise %61,05'tir. Bu yüzden glutensiz diyetin semptomları hafifletebileceği vurgulanmaktadır. Ancak çalışma nedensel bir araştırmayı içermediğinden daha fazla kanıt gerekmektedir (41).

Lipödem, henüz tam olarak tanımlanmamış ve anlaşılmamış bir hastalık olmakla birlikte, belirgin bir inflamatuvar sürecin rol oynadığı görülmektedir. Bu inflamasyon, serbest radikal üretimini artırmakta ve bu da vücutta oksidatif stres yaratmaktadır (19,20,21,22). Bu durum, bazı tedavi protokollerinin neden etkili olduğunu, obezitenin yönetiminde etkisini gösteren bazı beslenme planlarının ise neden lipödemde başarısız olabildiğini kısmen açıklamaktadır. Bu çerçevede önerilen yaklaşım, hastalığın biyolojik karmaşıklığını dikkate alan, bütüncül ve kişiselleştirilmiş bir beslenme yönetimini içermelidir. Özellikle glisemik indeksli besinlerin sıkı kontrol altına alınması önemlidir. Bu nedenle, düşük karbonhidratlı diyetlerin hastalığın yönetiminde etkili olabileceği ve dönemsel olarak daha yüksek karbonhidrat alımına izin veren döngüsel modellerle desteklenebileceği ifade edilmektedir (43).

Besin Takviyeleri

Besin takviyeleri lipödem hastalığının tedavi yaklaşımlarında önemli bir rol oynayabilir. Özellikle C vitamini, D vitamini, B12 vitamini, Omega-3 yağ asitleri ve selenyum gibi besin

takviyeleri, lipödemde görülen inflamatuvar durumların yönetiminde etkili olabilir. Ancak, bu alanda sınırlı sayıda araştırma olduğu için, kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır (12,44).

C Vitamini

C vitamini (askorbik asit), lipödem yönetiminde hem antioksidan özellikleri hem de bağ dokusunu destekleyici etkileri nedeniyle dikkat çeken bir mikronutrienttir. Serbest radikallerin nötralizasyonuna katkı sağlayarak inflamatuvar sürecin hafiflemesine yardımcı olur. Bununla birlikte, kolajen sentezini desteklemesi, lipödemde sık görülen bağ doku zayıflığını telafi etmede önemli bir rol oynamaktadır. Bu çift yönlü etkisi sayesinde, C vitamini hastalığın ilerleyişini yavaşlatmada potansiyel fayda sağlayabilir (12).

Yüksek doz C vitamini uygulamasının C vitaminin antioksidan etkisi ve kolajen sentezini desteklemesi nedeniyle ağrı şiddetini azaltabileceği belirtilmektedir (12). Özellikle lipödemde görülen ağrılara benzer semptomların gözlemlendiği diyabetik nöropati olgularında bu etkinin doğrulanması, C vitamininin lipödemli bireyler için de umut verici bir destek olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan

çalışmada 200 mg oral C vitamini takviyesinin anlamlı düzeyde diyabetik nöropati ile ilişkili ağrı şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir (45). Cannatora ve arkadaşlarının bir lipödem hastası üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, günlük 1 gram C vitamini takviyesinin ağrı ve semptomlarda belirgin iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (39).

D Vitamini

Yağ dokusu, enerji depolama ve dağıtımında kritik bir rol oynar ve D vitamini gibi yağda çözünen vitaminlerin depolanmasını sağlar. D vitamini, inflamasyonu azaltma, kas-iskelet sistemi fonksiyonlarını düzenleme ve kalsiyum emilimini artırma gibi önemli işlevlere sahiptir (46). Normalde ciltte sentezlenen D vitamini, obezite veya lipödem gibi durumlarda kan dolaşımında düşük seviyelerde bulunabilir. Bunun nedeni, artmış yağ dokusunun D vitaminini depolayarak serumdaki miktarını azaltmasıdır (12). Lipödem hastalarında, şişkin ve inflamatuvar yağ hücreleri D vitaminini daha fazla hapsederek eksikliğe yol açabilir. Bu durum, yüksek BKİ ile düşük serum D vitamini seviyeleri arasında çift yönlü bir ilişki ortaya koymaktadır (47). Ancak liposakşın sonrası yapılan bir çalışmada, tedavi sonrasında D vitamini

seviyelerinde beklenmedik bir düşüş gözlemlenmiştir. Bu bulgu, lipödem patofizyolojisinde D vitamini metabolizmasının karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılamamış olduğunu göstermektedir (46).

B12 Vitamini

B12 vitamini, sinir sistemi başta olmak üzere periferik sinirlerde önemli bir koruyucu rol oynar. Lipödem hastalarında sıkça görülen nöropatik ağrının tedavisinde B12 desteği faydalı olabilir. İdeal olarak B12 vitamini seviyelerinin plazmada normal aralığın orta ya da üst sınırlarında tutulması hedeflenir (48,49). Daha güvenilir bir değerlendirme için holotranskobalamin (holoTC) düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Klinik uygulamalarda, lipödem hastalarının B12 seviyelerinin takibi yapılarak 500-1000 mcg arasında B12 takviyesi kullanımı önerilebilir (12).

Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri, özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), güçlü anti-inflamatuar özellikleriyle bilinmektedir. Lipödem, kronik inflamasyonun eşlik ettiği ve ağırlı yağ birikimi ile karakterize bir hastalık olduğu için, EPA ve DHA bu bağlamda terapötik

potansiyel taşımaktadır. Alfa-linolenik asit (ALA) her ne kadar omega-3 ailesine ait olsa da EPA ve DHA'ya dönüşüm oranı düşüktür ve bu nedenle doğrudan alımı önemlidir (12). Lipödemde sık görülen inflamatuvar yanıt, bu yağ asitlerinin düzenleyici etkileriyle hafifletilebilir. Ayrıca, DHA ve EPA'dan türetilen resolvin ve maresin gibi mediyatörler, inflamasyonu çözmede kritik rol oynamaktadır (50,51). Lipödemli bireylerin büyük çoğunluğunda ağrının eşlik etmesi, bu potansiyel etkiyi klinik açıdan daha da anlamlı kılmaktadır. Bu nedenle, EPA ve DHA alımı, lipödemin inflamatuvar ve ağırlı bileşenlerini azaltmada etkili olabilir (12,52).

Selenyum

Selenyum, bağışıklık sistemi fonksiyonları ve serbest radikal yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Eksikliği, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasını olumsuz etkileyerek oksidatif stresin artmasına yol açar. Lipödem hastalarının yaklaşık %80'inde obezite eşlik eder. Obezite ise hem oksidatif stres hem de kronik inflamasyonla ilişkilidir ve bu süreçler selenyum düzeylerinde azalmaya neden olabilir. Kadın obez bireylerde serum selenyum düzeyleri düşük

olmakla birlikte bu durum, obezite derecesi arttıkça daha belirgin hale gelmektedir. Lipödemli bireylerde sık görülen obezite, selenyum eksikliği riskini artırabilir. Selenyumun antioksidan sistemdeki rolü, lipödemdeki inflamatuvar sürecin hafifletilmesine katkı sağlayabilir. Bu nedenle, lipödem tedavisinde selenyum durumunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir (12, 44).

Polifenoller

Polifenoller, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri sayesinde lipödemde inflamatuvar bileşenine yönelik potansiyel faydalar sunmaktadır (53). Özellikle, hücre içinde inflamatuvar genlerin ifadesini kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör kappa B (NF-Kb) yolunu baskılayan polifenoller, inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak bağ dokusunda inflamasyonu düzenleyebilir (54). Oleuropein, hidroksitirosol ve kurkumin gibi bileşikler bu etkileriyle öne çıkmakta; kurkumin aynı zamanda Nrf2 yolunu aktive ederek oksidatif stresin kontrolünde rol almaktadır. Akdeniz diyetine özgü polifenoller, lipödemde sık görülen ağrılı semptomların hafifletilmesinde destekleyici olabilir. (55). Düşük biyoyararlanım nedeniyle, doğal kaynaklardan

zengin bir diyetle veya bitkisel öz içeren takviyelerle günlük 100–150 mg polifenol alımının semptomları hafifletebileceği belirtilmektedir (12). Ek olarak, çinko ve magnezyum gibi mineraller de lipödemde anti-inflamatuvar etkilere sahip olabilir. Ancak besin takviyeleri konusunda genellikle karışıklık yaşandığı ve seçimlerin anekdotlara dayalı olarak yapıldığı göz önüne alındığında, bu takviyelerin kullanımı dikkatle ele alınmalıdır (33). Lipödem hâlâ tüm yönleriyle açıklığa kavuşmamış bir hastalık olsa da hastalıkta güçlü bir inflamatuvar mekanizmanın yer aldığı görülmektedir. Bu yüzden inflamasyonu ve serbest radikal üretimini baskılayan, antioksidandan zengin bir diyet tedavi sürecinde etkili olabilir (43).

SONUÇ

Sonuç olarak lipödem, çoğunlukla kadınlarda görülen ve kalıtsal olarak taşınan bir hastalıktır. Teşhis koymadan önce anamnez alınırken ailede lipödem öyküsünün sorgulanması önemlidir. Lipödemde beslenme tedavisinde, yüksek yağ içeriğine sahip, düşük karbonhidratlı ve düşük glisemik indeksli diyetler daha etkili olabilir. C vitamini ve polifenoller gibi antioksidan bileşenlerden zengin bir diyet, lipödemde

inflamasyonu azaltmada destekleyici olabilir. Ancak, lipödem için henüz kanıtlanmış bir beslenme protokolü bulunmamaktadır. Bu sebeple ağrıların hafifletilmesi ve semptomların tamamen ortadan kaldırılmasını hedefleyen beslenme yaklaşımlarının belirlenebilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, Ussery C, Badowski M, Harris D, et.al. Dilated blood and lymphatic microvessels angiogenesis increased macrophages and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *J Obes*. 2019;(1).
2. Van la Parra RFD, Deconinck C, Pirson G, Servaes M, Fosseprez P. Lipedema: what we don't know. *J Plas Reconstr Aesthet Surg*. 2023;84:302-12.
3. Torre YSDL, Wadea R, Rosas V, Herbst KL. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;33(1):20170076.
4. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th revision). 2024 Aug 22 [cited 2024 Oct 9]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#1172950828>
5. Marshall M, Schwahn-Schreiber C. Prevalence of lipedema in professional women in Germany. (Lipoedema-3-study). *Phlebologie*. 2011;40(03):127-34.
6. Dudek JE, Białaszek W, Gabriel M. Quality of life its factors and sociodemographic characteristics of Polish women with lipedema. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):1-9.
7. Vyas A, Adnan G. Lipedema. 2021.
8. Aksoy H, Karadag AS, Wollina U. Cause and management of lipedema-associated pain. *Dermatol Ther*. 2021;34(1).
9. Katzer K, Hill JL, McIver KB, Foster MT. Lipedema and the potential role of estrogen in excessive adipose tissue accumulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11720.
10. Poojari A, Dev K, Rabiee A. Investigating resistant nature of lipedema fat. 2023.
11. Sørli V, De Soysa AK, Hyldmo AA, Retterstøl K, Martins C, Nymo S. Effect of a ketogenic diet on pain and quality of life in patients with lipedema: The LIPODIET pilot study. *Obes Sci Pract*. 2022;8(4):483-93.
12. Cannataro R, Cione E. Nutritional supplements and lipedema: Scientific and rational use. *Nutraceuticals*. 2022;2(4):270-7.
13. Bjornstrom L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol*. 2005;19(4):833-42.
14. Dieudonne MN, Leneuve MC, Giudicelli Y, Pecquery R. Evidence for functional estrogen receptors α and β in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286(3):C655-61.
15. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest*. 1983;72(3):1150-62.
16. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Brunzell JD. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1104-10.
17. Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, Prantl L, Klein-Weigel P, Ghods M. Lipedema—pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(22-23):396.
18. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L. Lipedema: a call to action!. *Obesity*. 2019;27(10):1567-76.
19. Caruana M. Lipedema: a commonly misdiagnosed fat disorder. *Plast Aesthet Nurs*. 2020;40(2):106-9.
20. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, Ehrlich C, Wright T, McHutchison L, Larson E. Standard of care for lipedema in the United States. *Phlebology*. 2021;36(10):779-96.
21. Forner-Cordero I, Forner-Cordero A, Szolnok G. Update in the management of lipedema. *Int Angiol*. 2021;40(6):474-84.
22. Poojari A, Dev K, Rabiee A. Lipedema: Insights into morphology, pathophysiology, and challenges. *Biomedicines*. 2022;10(12):3081.
23. Carballeira Braña A, Poveda Castillo J. The Advanced Care Study: Current Status of Lipedema in Spain, A Descriptive Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(17):6647.
24. Wright TF, Herbst KL. A young woman with excessive fat in lower extremities develops disordered eating and is subsequently diagnosed with anorexia nervosa, lipedema, and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Case Rep*. 2021;22.
25. Herbst KL. Subcutaneous adipose tissue diseases: Dercum disease, lipedema, familial multiple lipomatosis, and Madelung disease. *Endotext* [Internet]. 2019. Available from: <https://www.endotext.org>
26. Ricolfi L, Reverdito V, Gabriele G, Bortolon M, Macherelli I, Haag P, et al. Micromassage compression leggings associated with physical exercise: Pilot study and example of evaluation of the clinical and instrumental effectiveness of conservative treatment in lipedema. *Life*. 2024;14(7):854.
27. Esmer M, Schingale FJ, Unal D, Güzel NA. Physiotherapy and rehabilitation applications in lipedema management: A literature review. *Lymphology*. 2020;53(2):88-95.
28. Wiedner M, Aghajanzadeh D, Richter DF. Differential diagnoses and treatment of lipedema. *Plast Aesthet Res*. 2020;7(10):1-9.
29. Witte T, Dadras M, Heck FC, Heck M, Habermalz B, Welss S, Behr B. Water-jet-assisted liposuction for the treatment of lipedema: Standardized treatment protocol and results of 63 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(9):1637-44.
30. De Oliveira J. The role of body image in lipedema. *Maturitas*. 2023;107884.
31. Czerwińska M, Ostrowska P, Hansdorfer-Korzon R. Lipoedema as a social problem. A scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10223.
32. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P, Smidt T. Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. *Psychol Health Med*. 2018;23(7):846-53.
33. Theila. Therapy for lipedema [Internet]. 2024 Aug [cited 2025 Jun 27]. Available from: <https://theila.net/wp-content/uploads/2024/08/therapy-for-lipedema.pdf>
34. Di Renzo L, Cinelli G, Romano L, Zomparelli S, Lou De Santis G, Nocerino P, et al. Potential effects of a modified Mediterranean diet on body composition in lipoedema. *Nutrients*. 2021;13(2):358.

35. Kunzová M. Optimalizace výživy pro léčbu lipedému – nové cesty ke zlepšení kvality života. Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) FN u sv. Anny v Brně, Ústav veřejného zdraví LF MU v Brně. Čas. Lék. čes. 2023;162:248-50.
36. Sørlie V, De Soysa AK, Hyldmo AA, Retterstøl K, Martins C, Nymo S. Effect of a ketogenic diet on pain and quality of life in patients with lipedema: The LIPODIET pilot study. *Obes Sci Pract.* 2022;8(4):483-93.
37. Jeziorek M, Szuba A, Kujawa K, Regulska-Ilow B. The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate-carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:2545-61.
38. Verde L, Camajani E, Annunziata G, Sojat A, Marina LV, Colao A, et al. Ketogenic diet: A nutritional therapeutic tool for lipedema?. *Curr Obes Rep.* 2023;(12):529-43.
39. Cannataro R, Micheli S, Ricolfi L, Caroleo MC, Gallelli L, De Sarro G, et al. Management of lipedema with ketogenic diet: 22-month follow-up. *Life.* 2021;11(12):1402.
40. Jeziorek M, Szuba A, Kujawa K, Regulska-Ilow B. The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate-carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:2545-61.
41. Amato AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL. Assessing the prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in lipedema patients and the potential benefits of a gluten-free diet. *Cureus.* 2023;15(7):e.
42. Wolf S, Rannikko JH, Virtakoivu R, Cinelli P, Felmerer G, Burger A, Gousopoulos E. A distinct M2 macrophage infiltrate and transcriptomic profile decisively influence adipocyte differentiation in lipedema. *Front Immunol.* 2022;13:1004609.
43. Cannataro R, Cione E. Lipedema and nutrition: What's the link? *Acta Sci Nutr Health.* 2020;4(11):2582-1423.
44. Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Selenium deficiency in lymphedema and lipedema—a retrospective cross-sectional study from a specialized clinic. *Nutrients.* 2020;12(5):1211.
45. Bai A, Abdullah F, Kumar J, Lal A, Abbas M, Sandesh R, et al. (2021). The Role of Vitamin C in Reducing Pain Associated With Diabetic Neuropathy. *Cureus* 2021; 13(6), e15895.
46. Flores T, Kerschbaumer C, Jaklin FJ, Glisic C, Sabitzer H, Nedomansky J, et al. High-volume liposuction in lipedema patients: Effects on serum vitamin D. *J Clin Med.* 2024;13(10):2846.
47. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity—a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049.
48. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician.* 2019;22:E45–E52.
49. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh.* 2019;91:122–129.
50. Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. *Trends Neurosci.* 2011;34:599–609.
51. Zhang LY, Jia MR, Sun T. The roles of special pro-resolving mediators in pain relief. *Rev Neurosci.* 2018;29:645–660.
52. Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, Crescenzi RL, Rutkowski JM. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6621.
53. Cione E, La Torre C, Cannataro R, Caroleo MC, Plastina P, Gallelli L. Quercetin, epigallocatechin gallate, curcumin, and resveratrol: From dietary sources to human microRNA modulation. *Molecules.* 2019;25:63.
54. Choi MC, Jo J, Park J, Kang HK, Park Y. NF-κB signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction. *Cells.* 2019;8:734.
55. Coletro HN, Diniz AP, Guimarães NS, Carraro J, Mendonça RD, Meireles AL. Polyphenols for improvement of inflammation and symptoms in rheumatic diseases: Systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2021;139:615–623.