

**MHV MAS-1 19V**

**Masteroppgave i helsevitenskap:**

**Sammenhenger mellom kosthold og lipødem - en  
litteraturstudie**

**Lipidma and diet: A review of the litterature**



Universitetet  
i Stavanger

**Institutt for Helsefag  
Master i Helsevitenskap**

//

Christen Chr. Sigridnes, mastergradstudent UiS

Veileder:

Kristin Hjorthaug Urstad, førsteamanuensis UiS

Kristin, takk for all hjelp med å rettlede en rotekopp. Øks eller skalpell kan påvirke resultat, og du har vært til god hjelp for å gjøre skaden så liten som mulig som følge av mine uendelige kromspring, og hjelpe å samle alt kaoset i min lille hjerne til et noget mer velformulert resultat. De er herved takket.

Takker for øvrig alle som har bidratt med utfyllende informasjon, samt rettleidet og veiledet en villedet meg.

For Anna Sofie og Camilla.

“Here’s what I believe. Shit fucking happens. That’s rule one. Everybody walking the planet knows that. Rule two: things rarely turn out the way you planned. Three: everybody gets knocked down. Four, and most important of all: after you take those shots, it’s time to stand up and walk on—to continue to live.” — Duff McKagan

“The only way to keep your health is to eat what you don’t want, drink what you don’t like, and do what you’d rather not.” – Mark Twain

“Doctors won’t make you healthy. Nutritionists won’t make you slim. Teachers won’t make you smart. Gurus won’t make you calm. Mentors won’t make you rich. Trainers won’t make you fit. Ultimately, you have to take responsibility. Save yourself.” -Naval Ravikant

Og, kjære Camilla:

Best i test, skakke bare gifte oss da?

# Innholdsliste

Sammendrag.....	2
1 Innledning.....	3
1.1 Oppgavens oppbygning.....	5
1.2 Bakgrunn og formål.....	5
1.3 Problemstilling.....	8
2 Oppgavens teoriforankring.....	9
2.1 Lipødemets patofysiologi.....	9
2.1.1 Typer, stadier og grader.....	12
2.1.2 Inflammasjon.....	13
2.1.3 Hormoner.....	14
2.2 Livskvalitet.....	15
2.3 Behandling.....	16
3 Metode.....	17
3.1 Metodevalg.....	17
3.1.1 Forskningsspørsmål og avgrensning.....	19
3.1.2 Inkludert og ekskludert materiale.....	19
3.1.3 Grå litteratur og eksperter.....	20
3.2 Søkestrategi.....	21
3.2.1 Utvalg.....	23
3.3 Analyse.....	24
3.4 Resultater og funn.....	26
3.5 Metodiske og etiske refleksjoner.....	30
4 Diskusjon.....	33
4.1 Kosthold kan bidra til å hindre progresjon.....	34
4.1.1 Kalorirestriksjon virker ikke på lipødemfettvev.....	35
4.1.2 Betydningen av sunn kost.....	36
4.2 Kosthold kan bidra til å redusere symptomer.....	39
4.2.1 Anti-inflammatorisk kost.....	40
4.2.2 Harvie & Howell 2-day diet.....	44
4.2.3 RAD-diet (Rare Adipose Disease).....	46
4.2.4 Måltidsfrekvens.....	47
4.3 Kosthold kan bidra til å reversere lipødemfett (?)......	50
4.3.1 Lav-karbo/ketogent kosthold.....	50
5 Oppsummerende refleksjoner.....	57
6 Referanser.....	61
Vedlegg 1.....	68
Vedlegg 2.....	80
Vedlegg 3.....	82
The end.....	83

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Lipødem (fett-hevelse) er en kronisk tilstand som i hovedsak rammer kvinner og medfører uproposjonale fettansamlinger, som regel fra midje til ankler. Lipødem er ikke en livsstilssykdom, og lipødemfettvev omtales som resistent mot slanking. Tilstanden er distinkt fra, men koeksisterer ofte med fedme. Utbredelse er uviss, men tilstanden omtales å ramme alt mellom 0.06 - 18% av den kvinnelige befolkningen. Lipødem kan synes å være mer utbredt enn tidligere antatt, men er i stor grad ukjent både blant befolkning og helsepersonell. Det er lite eksisterende forskning på tematikken. Lipødem kan ha stor innvirkning både fysisk, psykisk og sosialt, og medføre til redusert livskvalitet. Det finnes ingen kur som vi vet om i dag. Det er også lite kunnskap om kostens rolle i behandlingen.

**Formål:** Kartlegge hvordan litteraturen på lipødem omtaler sammenheng mellom kosthold og symptomene tilstanden fremviser.

**Metode:** Litteraturstudie. Databasesøk i PubMed, EMBASE, Medline, Scopus, med søkeordene «lipedema» OR «lipoedema» AND «diet» OR «weight loss» OR «weight reduction» OR «weight management». Totalt ble 37 titler inkludert, kildene er av av ulik vitenskapelig kvalitet.

**Resultat:** Flere sammenhenger mellom kosthold og symptomer ved lipødem trekkes frem. I hovedsak kobles mange av symptomene til patofysiologiske elementer med bakgrunn i insulinresistens/sensitivitet og kronisk lavgradig inflammasjon. Flere kostholdstiltak omtales å kunne påvirke dette. Selv om kalori restriksjon/slanking omtales å ikke påvirke lipødemfettvev, fremheves et sunt kosthold/livsstil og vektkontroll som viktig for å hindre progresjon av tilstanden. Konklusjonen understreker at dette er et felt med store kunnskapsmangler, og behov for videre forskning.

# 1 Innledning

Lipødem er en tilstand som ved første øyekast lett kan forveksles med fedme. Tilstanden ble først omtalt av Allen & Hines i 1940, (Allen & Hines 1940: 184), og kjennetegnes ved uproposjonale fettansamlinger under huden, som regel lokalisert fra midjen til ankler. Fettansamlingene er uproposjonale i forhold til fettfordeling på resten av kroppen. Tilstanden kan patologisk ikke sidestilles med fedme grunnet lipødemfettets sammensetning og andre fysiologiske forskjeller (Buck & Herbst 2016). Et annet navn er «smertefullt fettsyndrom» og assosieres med en rekke symptomer som; ømhet, smerte, spreng- og tyngdefølelse, hematomer, og nedsatt mobilitet for å nevne noen. Årsakene til tilstanden er ikke kartlagt, men man anser at det både er arvelige og hormonelle komponenter som ligger til grunn (Amato 2019, Buso et. al. 2019). Det er stor usikkerhet knyttet til tilstandens utbredelse, men flere anslag tyder på at den kan være mer utbredt enn tidligere antatt (Buso et. al. 2019), Buck & Herbst 2016). Tilstanden har stor innvirkning på den berørtes helse og liv, med både fysiske, psykiske og sosiale implikasjoner (Fetzer & Fetzer 2016). På tross av at tilstanden først ble omtalt for 80 år siden er den fortsatt relativt ukjent. Ofte feildiagnostiseres eller avfeies den av helsepersonell som ren overvektproblematikk (Wounds UK, 2017). Amato (2020: 1) hevder derfor at; «[l]ipedema is a disease with high prevalence but low recognition». Forner-Cordero, Szolnoky, Forner-Cordero & Kemeny (2012) påpeker manglende innsikt og kunnskap om tilstanden, spesielt blant spesialister på overvekt.

Fedme eller overvekt kan i mange tilfeller også koeksistere med lipødem, noe som dermed lett kan bidra til å utelukke ytterligere undersøkelser. Fedme kan usynliggjøre lipødemets særegenhet, og videre komplisere differensialdiagnostisering. Lipødem blir også feildiagnostisert som lymfødem (Dayan et. al. 2015). I lys av at global økende fedmeproblematikk omtales som en globesity (Vasileva, Marchev & Georgiev, 2018), har fedme som paraplybegrep fått stort fokus i samfunnet. Det kan dermed tenkes at tilstander med lignende symptomer ikke fanges opp, og at de det gjelder ikke får den hjelpen de har behov for.

En av de største misforståelsene ved tilstanden er at lipødem skyldes eller er forårsaket av livsstil eller kosthold (Amato 2020; Fetzer & Fetzer 2016), og pasienter blir derfor ofte rådet til å slanke seg. I motsetning til vanlig overvekt eller fedme, har tradisjonell slanking gjennom kalori restriksjon vist liten effekt på lipødem (Child et. al. 2010).

Som behandler som jobber med pasientgruppen hører jeg ofte historier om gjentatte forsøk på vektreduksjon ed stort sett minimal virkning på det abnormale fettvevet. Overkroppen kan slankes, mens underkroppen påvirkes i liten grad av store endringer. Mangelfull forståelse og påvirkningsmulighet kan føre til skam, og at mange til slutt gir opp videre forsøk på slanking eller øvrige livsstilsendringer. Mistro fra helsepersonell om egeninnsatsen og tildels selvbepreidelse for å ikke klare å påvirke egen fysiologi forsterker ofte den negative syklusen som kan synes å være uoverkommelig. Slike møter med pasientgruppen, kombinert med at tilstanden er relativt ukjent og har få behandlingsmuligheter, vekket min interesse. Spesielt har jeg erfart at pasienter, og etterhvert faggruppen, har mange spørsmål knyttet til livsstil og kostholdets rolle for tilstanden. Flere lipødempasienter forteller at de opplever at kosten kan spille en vesentlig rolle for å dempe symptomer, og bedre tilstanden. Disse erfaringene står i motsetning til rådende konsensus blant behandlere hvor kosthold tilskrives liten innvirkning på tilstanden.

Antall pasienter er økende, tilstanden er forholdsvis ukjent og det er mange misforståelser knyttet til tilstanden, dette har vekket min interesse. Litteratur som omhandler lipødem beskriver hvordan tilstanden ikke responderer på slanking eller trening, og at dette er en av årsakene til at det skiller seg fra vanlig overvekt. Et område hvor det er mange spørsmål både fra pasientgruppen og fagmiljø relateres til kostholdets rolle i forhold til tilstanden, er det en link mellom kosthold og lipødem? Der er det interessante gap mellom faglitteraturen og en del pasienters erfaringer. Dette gapet ønsker jeg å se nærmere på. Kostholdsomlegging tilskrives av tradisjonell faglitteratur liten verdi i behandling av lipødem, samtidig opplever flere pasienter selv at kosten kan spille en vesentlig rolle for å dempe symptomer. For å få innsikt i dette vil jeg prøve å få en oversikt over hva faglitteraturen sier om sammenhenger mellom kosthold og lipødem.

Siden det er mye usikkerhet og mange spørsmål knyttet til området, ønsker jeg å utforske dette nærmere. Da synes det relevant å gå til litteraturen for å få en oppdatert oversikt over litteraturens beskrivelser om sammenhenger mellom kosthold og lipødem. For å kartlegge dette har jeg gjort en litteraturstudie. Da det er få studier på området, har jeg en bred innfallsvinkel og inkluderer også utvidet litteratur på emnet for å supplere, dette omtales i metodekapittel som grå litteratur. Slik har jeg både fått en oversikt over hvilken informasjon som er allment tilgjengelig for pasienter og behandlere på tidspunktet undersøkelsen ble gjennomført, og tilgang til ny og oppdaert kunnskap gjennom kontakt med eksperter innen fagfeltet. Dette er relevant fordi mye av informasjonen og kunnskapen som er allment tilgjengelig, og som pasienter og behandlere forholder seg til, ikke nødvendigvis er fagartikler, men informasjon de finner gjennom søk på internett.

## 1.1 Oppgavens oppbygning

For å tydeliggjøre strukturen redegjør jeg her kort for hvordan oppgaven er bygd opp. Jeg har overordnet delt oppgaven inn i tre deler. Første del omhandler bakgrunn, forskningsspørsmål og teori om lipødem. Andre del redegjør for metode, utvalg og resultat, herunder metodiske og etiske refleksjoner. Siste del vies til diskusjon og avsluttende oppsummeringer.

I kapittel en vil jeg først gi en nærmere beskrivelse av bakgrunn og formål med oppgaven, før jeg presiserer forskningsspørsmål. I kapittel to gis en dypere innføring i lipødem som tilstand, her omtales patofysiologi, hvordan tilstanden virker inn på den enkeltes liv og livskvalitet samt hvilke behandlingsmuligheter som eksisterer i dag. Kapittel tre beskriver metodevalg og fremgangsmåte for hvordan litteraturen er samlet inn, og metodiske refleksjoner som sier litt om styrker og svakheter ved litteraturstudien, før resultater og funn presenteres. Til slutt i kapittel fire vil funnene diskuteres i lys av teoriene som omtalt i kapittel to, med fokus på tre omtalte sammenhenger mellom kosthold og lipødem som peker seg ut i materialet; 1) kosthold kan bidra til å hindre progresjon, 2) kosthold kan bidra til å redusere symptomer og 3) kan kosthold bidra til å reversere lipødemfettvev? Oppgaven avrundes med oppsummerende refleksjoner i kapittel fem.

## 1.2 Bakgrunn og formål

I 2020 kom European Best Practice of Lipedmea (Bertsch et. al. 2020) som oppdaterer kunnskap om lipødem og behandling. Dette er et uttrykk for at det i de senere år er blitt et økt fokus på tilstanden og spørsmål knyttet til behandling. Også i Norge ser vi at tilstanden også har blitt viet mer fokus i den senere tid, blant annet gjennom omtale i media<sup>1</sup>. Som behandler av lipødem har jeg, og flere av mine kolleger, opplevd stor økning i antall lipødepasienter siden 2015, dette kan også ha sammenheng med økt bevissthet, at tilstanden stadig blir mer omtalt, og pasienterfaringer som i større grad deles på forum og sosiale medier på internett.

Som nevnt er lipødem en tilstand som det har vært, og fortsatt er, lite kunnskap om (Fetzer & Fetzer 2016). Feltet preges av lite og tildels motstridene data (Buso et. al. 2019: 1567), som både gjelder patofysiologiske beskrivelser og forekomst, som det er knyttet stor usikkerhet til. Flere forfattere plasserer lipødem inn i spekteret som som omtales som RAD (Rare Adipose Disease), eller sjelden fettsykdom. Diagnosegruppen er en fellesbetegnelse som inkluderer en større undergruppe av

---

1 <https://www.dagbladet.no/tema/slik-behandlet-nina-lipodem/72182195>  
<https://www.kk.no/livet/johanna-turte-ikke-bruke-shorts-pa-20-ar/71769605>  
<https://www.vi.no/helse/cecilies-bein-vokste-ustoppelig/71683215>

varierte fettsykdommer som omtalt av Buck & Herbst (2016). Selv om lipødem ofte plasseres inn under gruppen sjeldne fettsykdommer, påpeker flere forfattere at det likevel er sannsynlig at tilstanden er mer vanlig enn tidligere antatt (Buck & Herbst 2016; Buso et. al. 2019; Canning & Bartholomew 2018). Tilstanden rammer i hovedsak kvinner, men Dayan et. al. (2017: 3) viser til tilfeller hvor også menn er rammet (jf. også Chen et. al. 2004).

Dayan et. al. (2017: 3) estimerer forekomsten fra 0,06-10,00%. Andre estimerer forekomsten til å være 8-18% (Forner-Cordero et. al. 2012 i Dayan et. al. 2017). Földi & Földi (i Dayan et. al. 2017: 3) estimerer at opptil 11% av den kvinnelige befolkningen i Tyskland kan ha lipødem, tallet estimeres på bakgrunn av antall pasienter ved en lymfødemklinikk i Tyskland. Omtalt utbredelse på 11% gjenspeiles i Keith et. al. (2020), Al-Ghadban et. al. (2019), Fetzer & Wise (2015). Det vises også til en mulig utbredelse på 1:72.000 (Williams 2018a/b, Child et. al. 2010), basert på utvalg fra en regional hudavdeling i England. Mens andre omtaler en mulig forekomst på 1:9 voksne kvinner, (Buck & Herbst 2016), som er en omskriving av de 11% oppgitt av Földi & Földi (2006). Norsk lymfødem- og lipødemforbund (NLLF 2020) anslår på sin side at 20.000-40.000 kvinner i Norge kan lide av lipødem. Det synes relevant å påpeke at estimatet fra Földi & Földi (2006) som omtaler 11% er basert på ekstrapolering fra pasienter ved en lymfødemklinikk, hvor det kan tenkes at antall pasienter som har en lipødemlidelse er høyere enn i en alminnelig populasjon. Det er stor usikkerhet om forekomsten og Bertsch et. al. (2020) finner på sin side ingen vitenskapelig forankring i at påstått utbredelse på 11% stemmer. Flere studier og kartlegging er nødvendig for å få bedre innsikt i nøyaktig forekomst.

Siden lidelsen er såpass ukjent kan det forklare at den er både under- og feildiagnostisert (Amato 2019; Child et. al. 2010; Buso, et. al. 2019), og høye mørketall er dermed svært sannsynlig. Inkonsistente diagnostiske kriterier kan også tenkes å bidra til dette bildet (Buso et. al. 2019: 1567). Fife, Maus & Carter (2010) viser for eksempel til at 10,-20% av lymfødempasienter er feildiagnostiserte lipødempasienter. Tilstanden inngår heller ikke i differensialdiagnostiseringen i forhold til fedme (Caruana 2018), som kan bidra til å usynliggjøre lipødem i lys av den mer synlige fedmekomponenten. Herbst (2012a: 159) skriver;

*«Lipedema is generally unknown to medical providers, is easily confused as obesity, does not have a MESH term in the National Library of Medicine, and does not have an International Classification of Diseases (ICD) code».*



Som et resultat blir pasienter ofte feildiagnostisert med livsstilsrelatert fedme og/eller lymfødem (Buck & Herbst 2016: 1). Tilsvarende beskriver også NLLF (2020) at mange leger ikke føler de innehar nødvendig kompetanse for å diagnostisere lipødem. Et nederlandsk studie fra 2018 fremhever at pasienter oppsøker et gjennomsnitt på 2,8 leger før de fikk diagnosen (Romeijn, de Rooij, Janssen & Martens 2018: 303). Til tross for at lipødem ikke har en egen ICD-kode, og ikke inngår i differensialdiagnostiseringen i forhold til fedme og lymfødem, påpeker flere forfattere at lipødem er en unik klinisk tilstand, som skiller seg fra fedme (Szolnoky 2016; Amato 2020). Ifølge Fetzer & Fetzer (2016) er gjennomsnittsalder i England før pasienter får diagnosen 44 år.

Tilstandens «usynlighet» medfører altså at pasienter ofte ikke får riktig diagnose, og blir rådet til å iverksette tiltak ment å behandle den mer synlige fedmen (Fetzer & Fetzer 2016). Som påpekt over skiller lipødem seg fra fedme, og krever tiltak som tar høyde for tilstandens særegne patofysiologi. Mange med lipødem har hatt store plager med henhold til vektproblematikk eller vektproblematikk kombinert med uspesifikke smerter over flere år (Williams 2018: 38). I tillegg opplever mange stadig økende kroppsvekt til tross for omfattende oppfølging, som tradisjonelt har vært basert på bevisstgjøring og endring av livsstil med henhold til kalori restriksjon og trening. Når tiltakene ikke gir ønsket resultat og vektreduksjon er fraværende, legges ofte ansvaret direkte eller indirekte over på pasienten (Fetzer & Fetzer 2016), noe som ytterligere kan sykeliggjøre pasienter, medføre personlig skam, og over tid føre til at mange til slutt gir opp håp om bedring.

Pasienter som får riktig diagnose opplever lettelse over å endelig bli tatt på alvor. Samtidig uttrykker respondentene mismot over å få en diagnose som de blir fortalt ikke har en kur, og få behandlingsmuligheter som kan lette symptomene (Fetzer & Fetzer 2016: 2). Bakgrunnen er at litteratur og rådende konsensus fremhever at lipødem ikke responderer verken på trening eller kalori restriksjon, og at de i beste fall kan motvirke progresjon av tilstanden. Mangel på retningslinjer for behandling, kombinert med lite kunnskap på temaet, kan føre til at pasienter i stor grad bli overlatt til seg selv for å eksperimentere med livsstilsendringer. Mange deler sine erfaringer på nettbaserte forum for eksempel gjennom facebook, hvor spesielt kostholdets betydning for tilstanden diskuteres. Her har spesielt lav-karbo/ketogen kost blitt trukket frem, og mange beskriver at de opplever gode resultater for å bedre/reducere både fettprosent og øvrige symptomer (mindre spreng, tyngde, smerter mm). Pasienter deler i tillegg erfaringer med behandlere og har bidratt også til at fagmiljøet stiller flere spørsmål om kosten kan ha større betydning enn tidligere tenkt. Nyere litteratur ser også ut til å antyde mulige sammenhenger som ikke har blitt fremhevet i stor grad tidligere (Keith et. al 2020). Dette synes altså å stå i kontrast til hva den tidligere litteraturen tilsier,

hvor kosten tilskrives liten sammenheng med symptomer ved lipødem, og at kosthold ikke kan påvirke til reduksjon av det lipødematøse vevet. Her er altså et uoversiktlig bilde som understreker behovet for oppdatert kunnskap på tema. Økt bevissthet om tilstanden, oppdatert kunnskap og videre forskning etterlyses både av pasientgruppen, behandlere og øvrig fagmiljø (Fetzer & Fetzer 2016: 8; Alwardat, Di Renzo, & Alwardat *et al.* 2019). Herbst (2012b) påpeker at det er behov for økt kunnskap om trenings- og kostregimer som kan inngå i behandling av sjeldne fettsykdommer, herunder lipødem.

Mangel på effektiv eller kurativ behandling understreker et sterkt behov for videre forskning på tema (Szèl, Kemèny, Groma & Szolnoky 2014). Buso *et. al.* (2019: 1574) oppmuntrer til «A call to action for increasing awareness about this widespread and too often misdiagnosed disease is urgently needed». Dette gjelder både for å få bedre innsikt og kunnskap om patofysiologi, utbredelse og behandlingsmuligheter for lipødem.

Lipødemets patofysiologi, hvordan tilstanden innvirker på livskvalitet, og eksisterende behandlingsmuligheter vil behandles mer inngående i kapittel to. Dette fungerer som bakteppe for diskusjon av funn fra litteraturen for å belyse sammenhenger mellom kosthold og lipødem, sett i lys av hva patofysiologien beskriver, og hvordan metabolske prosesser kan påvirke denne.

### **1.3 Problemstilling**

Tilstandens utbredelse, den store innvirkningen den har på den enkeltes liv, i kombinasjon med lite kunnskap og få behandlingsmuligheter gjør altså dette til et interessant forskningsområde. Som behandler i møte med pasientgruppen opplevde jeg informasjon om behandling av lipødepasienter som et uoversiktlig felt, spesielt når det gjelder viten om kostholdets rolle for å kunne påvirke symptomene. Manglende retningslinjer sammen med lite tilgjengelig forskning, og tildels motstridene data, har bidratt til å vekke min interesse ytterligere.

Da tilstanden kan synes mer utbredt enn tidligere antatt, noe jeg også selv opplever som behandler med økende antall pasienter senere år, synes problemstillingen å være både relevant og aktuell. I lys av at tilstanden har stor klinisk innvirkning på pasientenes helse og liv, samt mangel på behandlingsmuligheter ble tematikken mer aktuell. Da stadig flere pasienter forteller om positive erfaringer ved kostholdsomlegging, ble det interessant å se på hva faglitteraturen innenfor lipødem fremhever og omtaler om eventuelle sammenhenger mellom kost og lipødem. Tematikken blir

spesielt interessant når det på den ene siden hevdes at «*fettet forsvinner ikke ved slanking*» (wikipedia 2020), og på den andre spekuleres i om kosten potensielt også kan bidra til å reversere tilstanden (Keith. et. al. 2020).

Lipødemets patofysiologi/etiologi danner i denne oppgaven bakgrunn for å forstå og diskutere om kosthold kan påvirke symptomer gjennom metabolske prosesser. Kosten rolle er aktuell både for pasienter og fagmiljø fordi terapeuter så langt ikke med sikkerhet kan tilråde spesielle kostomlegginger, men stadig blir bedt om råd og veiledning i behandling når det gjelder anbefalinger om kosthold. Med dette som utgangspunkt er oppgavens formål å foreta en kartlegging av hvordan sammenhenger mellom kosthold og lipødem omtales i litteraturen.

Forskningsspørsmålet er dermed formulert som;

***Hvilke sammenhenger omtales mellom kosthold og symptomer ved lipødem i eksisterende litteratur og hvilke sammenhenger finnes det mest evidens for?***

## **2 Oppgavens teoriforankring**

Som teoretisk rammeverk bruker jeg teorier om tilstanden lipødem. Først og fremst beskrives tilstandens patofysiologi slik vi kjenner den i dag. Jeg vil også kort omtale hvordan lidelsen også påvirker den enkeltes livskvalitet, og de behandlingsmuligheter som eksisterer. Som Buso et. al. (2019: 1568) påpeker er det mye uvisshet knyttet til lipødemets patofysiologi samt utløsende årsaker. Det er få vitenskapelige studier av høy kvalitet, og forfatterne oppfordrer til kritisk lesning av flere av de mekanismer og faktorer som beskrives. Etter å ha redegjort for tilstandens patofysiologi vil jeg trekke frem et par faktorer som synes å være særlig relevant for å belyse kostholdsrelaterte sammenhenger; inflammasjon og hormoner.

### **2.1 Lipødemets patofysiologi**

Lipødem er en medfødt tilstand som typisk inntreffer innen fylte 30 år (Herbst 2016). Det beskrives som en kronisk og patologisk tilstand som ikke har en kurativ behandling (ibid.). Tilstanden er også kjent under andre navn, blant annet; lipomatosis dolorosa of the legs, lipohypertrophy dolorosa, adiposis dolorosa, lipalgia, adiposalgia, painful column leg og painful lipedema syndrome (Reich-Schupke et al. 2017: 759). Trolig er lipødem arvelig og utløses på bakgrunn av genetisk predisposisjon (Buso, et al 2019: 1568). Okhovat, J-P. & Alavi, A. (2015: 262) påpeker at;

«Although lipedema is not currently recognized as a hereditary disease, studies suggest that positive family history in patients with lipedema ranges between 16% and 64%.8».

Som beskrevet i bakgrunnen, har lidelsen mange trekk til felles med en rekke andre fettsykdommer som gjør at den plasseres i gruppen av sjeldne fettsykdommer (RAD), men flere forfattere argumenter for at lidelsen er relativt utbredt (Buck & Herbst 2016). Tilstanden rammer i hovedsak kvinner, men det mangler som nevnt det eksakte tall for tilstandens forekomst, som anslås å ligge et sted mellom 0,06% og 11% av den kvinnelige befolkning. Mangelfull diagnostiske kriterier bidrar trolig til betydelig underdiagnostisering og feildiagnostisering (Buso et al. 2019: 1567).

Tilstanden kan ved første øyekast lett forveksles med «bare» overvekt, og det påpekes at patofysiologien ved lipødem enda ikke forstås fullt ut (Dayan et. al. 2017: 1-4). Ofte feildiagnostiseres som tidligere nevnt, lipødem som overvekt eller lymfødem. Begge disse tilstandene, overvekt og lymfødem, kan koeksistere med lipødem, noe som ytterligere forvansker diagnostisering. Det anslås at om lag 50% av pasienter med lipødem har også generell overvekt (Child et. al. 2010), og dette kan være en medvirkende faktor til at pasientgruppen utelukkende ansees som overvektige. Men der normalt fett responderer på kostomlegging og trening viser lipødematøst fett enorm motstand mot å kunne reduseres ved slike konvensjonelle behandlinger (Dayan et. al. 2017: 3). Kroppstype/fasong (phenotype) ved vanlig fedme/overvekt karakteriseres ved en android eller epleformet kroppsfasong, fettmengden er da konsentrert i hovedsak sentralt på kroppen. Lipødem fremviser en mer typisk gynoid eller pæreform hvor tyngden ligger i bunnen. Ved overvekt ligger altså tyngden mer jevnt fordelt, mens lipødemvekten er typisk konsentrert under midjen, og gir sådan en tydelig skjevfordeling av fettfordelingen. Å skille mellom overvekt og lipødem basert på phenotypisk figur er dog vanskelig da mange har kombinasjon av begge (Dayan et. al. 2017: 10).



(Bilde; Google search: normal fat vs lipedema).

Navnet lipødem betyr oversatt fett-hevelse (Williams 2018), og tilstanden gir stor økning av vevsvekst, væskeansamling og ofte kroniske smerter. Tilstanden kalles derfor også ofte for smertefullt fettsyndrom. Ved klinisk undersøkelse kan det hos mange pasienter kjønes granulære eller nodulære korn under huden. Disse klumpene varierer i størrelse alt fra sandkorn til nærmest valnøtter, og er ofte forbundet med smerter/ømheter ved palpasjon. Til forskjell fra lymfødem fremviser lipødem ofte negativt Stemmer's tegn. Stemmer's tegn er en klinisk test hvor en hudfold knipes og løftes mellom tær eller fingre, der man løfter huden uten at underliggende vev følger med. Lipødem medfører skjevfordeling av fettvevet, som kan føre til ugunstig belastning og feilstillinger i ledd. Fettansamlinger som for eksempel er typisk på innside og underside av knær kan bidra til feilstillinger i kneledd, samt i forlengelsen av dette strukturelt påvirke ankler, knær, hofter, bekken og rygg. Dette kan medføre store smerter og nedsatt mobilitet. Redusert evne til å utføre daglige aktiviteter og nedsatt psykososial velferd kan, kombinert med kroniske smerter, tenkes å føre til overvekt. Den økte fettmengden ved lipødem kan være forårsaket av adipocyt hypertrofi. Dette innebærer at fettcellenes størrelse er økt. Antall fettceller kan i tillegg være høyere og medfører dermed hyperplasi (Wounds UK 2017: 5). Suga et.al (2009: 1297) finner at økt adipogenese i lipødem videre fører til økt hypoksi og økt adipocyt nekrose. Kort oversatt medfører dette økt mengde og størrelse av fettceller som reduserer oksygentilførsel og fører til celledød. Sammenhenger mellom lipødemvev og tap av elastisitet i vevet peker mot at lipødem også er en bindevevssykdom. Grunnet fettvevets kompleksitet er det ikke usannsynlig at det foreligger andre bindevevsmutasjoner som påvirker strukturen av bindevevet (Sanchez de la Torre, Wadea, Rosas, Herbst 2018).

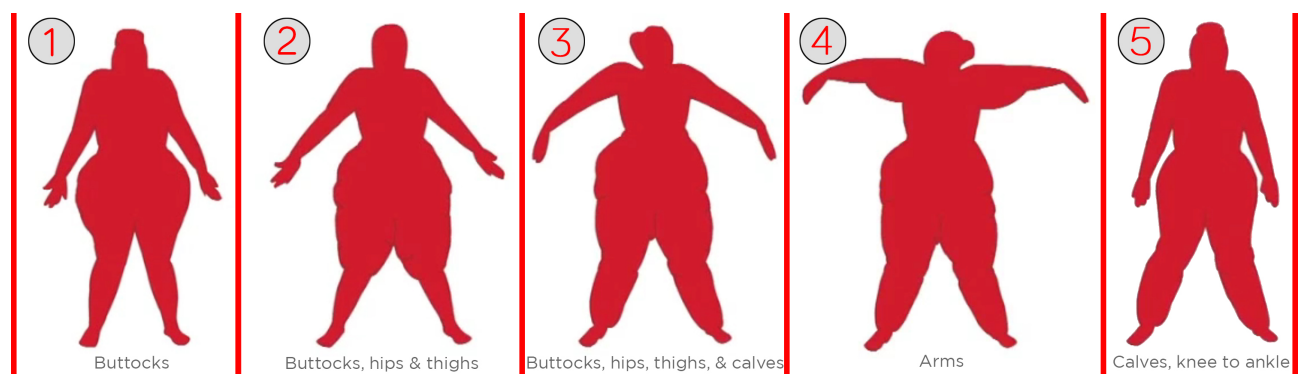
Et av symptomene ved lipødem er at den berørte enkelt får blåmerker, såkalt «easy bruising» eller hematomer. Lipødem medfører mikroangiopati i fettvevet som fører til økt skjørhet i blodkapillærer og økt permeabilitet for plasmaproteiner (Foldi & Foldi 2006). Lymfekarillærene i huden viser patologiske endringer, aneurismelignende strukturer og økt permeabilitet av lymfekarillærene har også blitt observert (Al-Ghadban et. al. 2019). Ved langtkommen/fremskredet lipødem kan også hemoglobin bli liggende igjen i vevet nederst i bena og gi assosiasjoner til rustflekker også kalt «Rusticanus Moncorps» (Langendoen et. al. 2009: 5).

Lymfødem er som nevnt en av diagnosene som ofte kompliserer diagnosesetting. Tidligere var slike ødem ansett som et symptom på lipødem, og man har også en undergruppe kalt lipolymfødem. I dag stilles det spørsmål ved om den lymfatiske komponenten er tilstede. På den ene siden påpekes det at dersom vevsmengden utøver trykk som påvirker lymfebanene, og følgelig medvirker til nedsatt

transport av lymfevæske, vil det gi opphopning av lymfatisk væske i vevet og være uttrykk for progresjon til lipolymfødem. I tilfeller hvor kombinasjon av lipødem, kronisk venøs insuffisiens og lymfødem er til stede kalles det phlebolipolymfødem (Canning & Batholomew 2018: 23). Bertsch & Erbacher (2018: 1) uttaler derimot at; «there is actually no indication that any form of relevant edema is present in lipedema patients, i.e. edema in the sense of fluid retention». NLLF (2020) uttaler på sin side at «dersom pasienten går opp i vekt, vil overvekten i stor grad sette seg i lipødemområdene og forverre vektbelastning her, noe som kan påvirke lymfedrenasjen. Overvekt gjør derfor at lipødem gir en øket sjanse for å utvikle lymfødem». Det er altså flere sider ved patofysiologien som vi enda ikke forstår fullt ut. Genetiske, inflammatoriske og hormonelle faktorer synes dog å være involvert.

### 2.1.1 Typer, stadier og grader

Hvilken type lipødem beskriver ulike typer av uproporsjonal fettfordeling i forhold til hvor den enkelte er rammet. Det må riktignok understrekes at beskrivelsene sjelden er svart-hvit, men en kombinasjon av flere typer med glidende overganger. Type beskriver altså lokalisasjon på kroppen.



(The five types of lipedema, Dayan et. al. 2017, s.6)

De fire stadiene av lipødem er uttrykk for progresjon. Her bør det påpekes at tilstanden viser til mulig progresjon, men ny litteratur viser til at progresjon av tilstanden gjennom alle stadier er ikke absolutt for alle som har det. Fedme fremheves som potensielt progressiv, ikke lipødem, selv om fedme assosieres med å forverre lipødemets symptomer (Bertsch et. al. 2020). Type og stadie blir dermed uttrykk for hvor lipødemet er lokalisert, og hvor langtkommet det er. Her bør det påpekes at tilstanden viser til *mulig* progresjon, men progresjon av tilstanden gjennom alle stadier er ikke absolutt.



Stage 1

Stage 2

Stage 3

Stage 4

(Google search: The four stages of lipedema).

## 2.1.2 Inflammasjon

Mild eller lavgradig inflammasjon kan forklare den store variasjonen i symptomer som lipødem fremviser, peker Amato (2020: 3-4) på, og viser til at slik kronisk, mild inflammasjon spiller en nøkkelrolle i de fleste kroniske ikke-kommuniserbare sykdommer (Chronic noncommunicable diseases, CNCD). Han fremhever videre at inflammasjon både kan være en utløsende faktor og samtidig bidra til å opprettholde og forverre symptomene ved lidelsen.

Det vises som nevnt til økt adipocyttdød mulig som følge av hypoksi (oksygenmangel) grunnet vevsforstørrelse, og infiltrasjon i fettvev av inflammatoriske celler (makrofager) (Wounds UK 2017:5). Hypoksi grunnet adipocytthyperproliferasjon kan forårsake adipocyttnekrose og produksjon av inflammatoriske cytokiner og makrofag infiltrasjon (Szèl et. al. 2014: 602). Sammengående sykluser av celledød og celleregenerasjon vil rekruttere immunceller, som videre resulterer i kronisk inflammasjon. Lipødematøst vev har, i motsetning til normalt fettvev, mye mer «crown-like-structures» formet av makrofager som stjeler rester fra døende fett-, stam- og stromalceller som hjelper med vekst og reparasjon av fettceller (Suga et.al. 2009, i Erlich et. al. 2015: 51). Dette understøtter også en pågående celleregenerasjon og celledød som følge av varierende grader av blodtilførsel og oksygenmangel (Suga et. al. 2009). Lipødem fremviser iboende strukturelle defekter i kapillærer som forsyner fettvevet (Al-Ghadban et. al. 2018). Kapillærene medfører en økt strøm av blodplasma til fettvevet og samtidig en manglende evne til å

---

2 Adipocytter er fettceller hvor [fettet](#) i kroppen lagres i form av [triglyserider](#) ([www.snl.no](http://www.snl.no)).

fjerne den. Nedsatt generell sirkulasjon, manglende blodtilførsel og økt mekanisk trykk fra store fettceller, og ødem samt inflammasjon vil forårsake nerveskader (Erlich et. al. 2015: 51).

Overflod av væske i vevet tenkes å stimulere vekst i fettvevet. Samtidig stimulerer den påfølgende inflammasjonen til fibrotisering av vev som bidrar til resistens mot vektreduksjon. Slik inflammasjon og væskeopphopning tenkes videre å aktivere nervefibre som forårsaker det smertefulle fettvevet i lipødem (Al-Ghadban et. al. 2018). Ømhet i det lipomatøse vevet kan i tillegg føre til nevrogen inflammasjon som forverrer mikroangiopatien (endringer i små blodkar, min anmerkning), (Foldi & Foldi 2006: 397). Slike beskrivelser ligger til grunn for uttalelser som omhandler lipødmets «kroniske inflammasjonstilstand». Dette er interessant da kronisk inflammasjon i fettvev kan også tilrettelegge for insulinresistens og metabolsk dysfunksjon (Herbst 2019). Om dette sier Amato (2019: 4); «*There has been an increasing appreciation of the role of inflammation [...] as a key factor in insulin resistance*».

### **2.1.3 Hormoner**

Lipødem rammer som tidligere nevnt i hovedsak kvinner, og symptomer på lipødem fremvises typisk i tenårene, men bruk av P-piller, graviditet og overgangsalder kan også trigge en iboende, om ikke uttalt, tilstand (Wounds UK, 2017: 4). Det er derfor fristende, skriver Buso et. al (2019: 1568); «to speculate that lipedemas' pathophysiology is largely influenced by sex hormones. Estrogen is known to directly modulate lipid metabolism in white adipose tissue [...]».

Dette taler dermed for at hormoner spiller en rolle i utviklingen. Den abnormale veksten av lipødemfettceller beskrives som særlig sensitiv for glukose og insulin, som kan forsterkes ved en arvelig variant av hvordan østrogenrelaterte hormoner påvirker fettcellers vekst (Erlich et.al. 2015: 51). Det er dog manglende beskrivelser som forklarer hvorfor lipødem både kan fremtre/trigges når østrogen øker i puberteten, men også først slå til når østrogen avtar ved overgangsalder.

Keith et. al. (2020: 7) antyder at østrogenhormoner kan ha implikasjoner for hvordan kroppen lagrer fett. En mekanisme kan være at østrogen fremmer sekresjon av insulin, og samtidig hindrer fettoksidering (omtales senere) (ibid.). Samtidig argumenterer Buso et al. (2019: 1567-68) for at forskning antyder hormonelle sammenhenger som kan bidra til å belyse hvorfor lipødemfettvevet er særlig resistent for vektreduksjon, men at videre forskning er nødvendig for å belyse disse sammenhengene bedre. Mange former for fettsykdommer innehar komponenter av lipodystrofi som



igjen assosieres med abnormaliteter ved glukose/insulin-metabolismen (Child et. al 2017: 974). Dette er også noe av bakgrunnen til spørsmål relatert til kostens innflytelse på tilstanden. Østrogenhormoner og hypersensitivitet for insulin trekkes av flere, (Dayan et. al. 2017, Buck & Herbst 2016/2019, Szèl et. al. 2014), frem som relevante komponenter i beskrivelser av lipødem. Hvorvidt kostholdsendringer kan modulere dette, og på den måten ha sammenheng med symptomene ved lipødem, blir omtalt i diskusjonen.

## 2.2 Livskvalitet

Lipødem kan som nevnt ha stor innvirkning på den enkelts liv og helse. Romejin et. al. (2018) viser til at livskvaliteten blant lipødepasienter er signifikant lavere enn gjennomsnittlig livskvalitet. Dette kan innebære fysiske og psykiske plager, sosiale påkjenninger og praktiske implikasjoner. Tilstanden, som på en side anses som fedme, innebærer paradoksalt nok i seg selv økt risiko for å utvikle fedme. Lipødem som kan føre til overvekt, kan videre føre til redusert aktivitetsnivå som igjen kan bidra til å forsterke overvekt, altså en ond sirkel, og tilsynelatende ingen vei ut. Abnormalt fett som ikke responderer på trening eller kost, tross ekstreme forsøk, kan blant annet føre til spiseforstyrrelser (Bertsch et. al. 2020). Funksjonsnivå og livskvalitet kan reduseres i sammenheng med hvor utbredte symptomer den enkelte har. Når opplevelsen av å ikke bli trodd i tillegg forsterkes av helsepersonell med manglende kunnskap, kan dette også tenkes å forsterke en ond sirkel av psykisk maktesløshet. Ett studie viser høyere selvmordsrisiko blant lipødepasienter (Sanchez-De la Torre et. al. 2018).

Feildiagnostisering medfører en stor påkjenning for pasienten. En studie av Fetzer og Fetzer fra 2016 fremhever at mange lipødepasienter har opplevd å bli møtt med manglende kunnskap, fordommer og mistro fra helsepersonell (Fetzer & Fetzer 2016: 4). Symptomene ble avfeid som å skyldes overvekt, dårlig kosthold eller mange på fysisk aktivitet (ibid.). «[...]Patients are often misdiagnosed with lifestyle-induced obesity, and/or lymphedema, and subjected to unnecessary medical interventions and fat-shaming» (Buck & Herbst 2016: 1).

Det følger både frustrasjon og desperasjon fra pasienter som ikke tas på alvor, men stadig blir bedt om å spise mindre og trene mer. Til tross for vektreduksjon i overkroppen vil lipødemfettet forbli. Skeiv symmetri mellom over- og underekstremitetene blir enda mer synlig og pasientene selv føler ofte skyld for at de ikke klarer å redusere vekt også i bena. Fordi slanking i seg selv kan føre til større avvik mellom størrelsesforholdet i over- og underkropp velger derfor pasienter ofte å ikke slanke seg, nettopp fordi det bidrar til å visualisere problemet i større grad enn å bidra til å løse det

(Child et. al. 2009: 974). Lav selvtilit, spiseforstyrrelser, angst og depresjon sammen med nedsatt bevegelse bidrar også til å gjøre vektreduksjon svært utfordrende (Canning & Bartholomew 2018: 88).

## 2.3 Behandling

Lipødem kan altså oppstå eller forverres av ovennevnte faktorer, men ingen behandling har vist god effekt i form av reduksjon av det lipødematøse vevet. Normalt fettvev kan påvirkes, men det virker ikke som lipødemfett kan reduseres. Tvert i mot omtales lipødem som en kronisk og potensielt progressiv tilstand som virker forholdsvis enkel å forverre, men nærmest umulig å forbedre med tradisjonelle tiltak som inkluderer kosthold og trening. Mangelfull kunnskap om patofysiologi gjenspeiles i manglende behandlingsmuligheter. Behandling fokuseres ofte mot å redusere symptomer eller hindre progresjon, men ingen kurative behandlingsformer er så langt kjent (Fetzer & Fetzer 2016).

Da man har mistenkt ansamling av lymfatisk væske i vevet inkluderer behandlingen ofte varierende bruk av kompresjonsstrømper og manuell samt maskinell lymfedrenasje (Herbst 2019; Buso et. al. 2019). Mange har i senere år gjennomgått kirurgi i form av en egen type fettsuging (Dadras, M., Mallinger, P.J., Corterier, C.C., Theodosiadi, S., Ghods, M., 2017). Fettsuging uten hensyn til lipødem kan føre til skader på lymfebaner, som videre kan ha store negative konsekvenser for kroppens evne til å transportere lymfevæske fra vev, og videre ha svært negativ påvirkning på tilstanden (ibid.). Spesielle former for fettsuging har i senere tid blitt benyttet hvor lipødemets patofysiologi er tatt hensyn til, og de kirurgiske teknikkene søker å fjerne det patologiske fettvevet, men ikke skade lymfatisk funksjon. Mange pasienter har gjennomgått slik kirurgi og hatt gode resultater (Baumgartner, A., Hueppe, M., Schmeller, W., 2016, i Herbst 2019). Det at pasienter og media i senere tid har delt positive erfaringer omkring dette har i stor grad gitt økt fokus på tilstanden både for pasientgruppen og øvrige behandlere. Buso et. al. (2019) fremhever at kirurgi kun bør vurderes når andre tiltak ikke oppnår ønsket effekt. Selv om enkelte forfattere foreslår farmakologisk behandling av lipødem, er det foreløpig uvisst hvor effektivt dette er ved behandling av lipødem (Buso et al. 2019: 1573).

Siden tilstanden er kronisk og kan ha omfattende konsekvenser på den enkeltes helse og liv anbefales psykologisk støtte som et viktig ledd i behandlingen (Todd 2016; Bertsch et.al. 2020; Buso et al. 2019; Fetzer & Fetzer 2016). Tilstandens kompleksitet og omfattende symptombylle

understreker et behov for tverrfaglig oppfølging og forskning (Buso et al. 2019: 1572-73). Her vil blant annet fedme- og karspesialister, lymfologer, plastikkirurger, endokrinologer og fysioterapeuter være aktuelle aktører for å belyse tilstanden både i forhold til patofysiologi og behandling.

Lipødem har altså tradisjonelt blitt behandlet med formål om vektreduksjon, eller hindre ytterligere vektoppgang. Livsstilsendringer for å håndtere tilstanden samt hindre progresjon inkluderer fysisk aktivitet og kosthold. Regelmessig fysisk aktivitet kan bedre symptomer ved lipødem, selv om det ikke reduserer det abnormale fettvevet, og bør derfor inngå som støtte-behandling (Amato 2020: 3). Trening i vann fremheves som spesielt gunstig, da trykket i vannet kan påvirke lymfene positivt (Buso et. al. 2019: 1572). Når det gjelder kostholdets betydning i behandling er det som påpekt flere spørsmål, både hva slags rolle det kan ha i behandling av tilstanden og hvordan kostholdet påvirker utvikling av tilstanden og assosierte symptomer.

## **3 Metode**

Dette kapittelet omhandler valg av metode samt søkestrategier og redegjørelse for inkludert/ekskludert litteratur. Treff, utvalg og funn vil presenteres. Da oppgaven også benytter grå litteratur vil dette kapittelet gjengi strategier og metoder for hvordan informasjon er innhentet, og hvor det er hentet fra.

### **3.1 Metodevalg**

Målet med denne besvarelsen er å belyse hvordan litteraturen på lipødem omtaler sammenhenger mellom tilstandens symptomer og kosthold. Dette gjøres ved å samle og beskrive tilgjengelig litteratur på området, belyst ut fra sentrale faktorer i tilstandens patofysiologi. En litteraturstudie på området kan bidra til økt innsikt i kostens rolle for symptomer ved lipødem, og kan peke mot kunnskapshull hvor det er behov for mer forskning, som i neste omgang kan være et bidrag til kunnskapsbasert praksis i behandling av lipødem.

Med utgangspunkt i oppgavens problemstilling har jeg gjennomført en tradisjonell (narrativ) litteraturstudie slik det beskrives av Machi & McEvoy (2016). Et litteraturstudie oppsummerer nåværende kunnskap, og evaluerer påstandene som fremkommer (Machi & McEvoy 2016). Metoden egner seg altså for å samle eksisterende viten på et bestemt område for å gi innsikt i det vi vet på et gitt tidspunkt, enten med hensikt om nytolkning av eksisterende litteratur, eller for å

avdekke nye sammenhenger som kan gi grobunn for videreutvikling av hypoteser (Baumeister & Leary, 1997). På denne måten kan metoden også stille spørsmål ved det «tatt-for-gitte», og er spesielt verdifull for å undersøke tematikk som er lite utforsket.

Meg bekjent finnes det ingen studier som oppsummerer forholdet mellom kosthold og lipødem. Et innledende databasesøk, gjort i samarbeid med bibliotekar ved Universitetet i Stavanger, avdekket at området lipødem og kosthold var lite forsket på. Søk i databaser som Medline, Pubmed, Cochrane, Pedro og Cinahl fant ingen forskning som samler kunnskap som omhandler kostholdets rolle i behandling av lipødem, og heller ingen store studier som er gjort med ulike kosthold som intervensjon. Ett studie som omhandlet kostholdsintervensjon sett i lys av lymfødem og fedme, ble inkludert da det ble ansett som relevant med bakgrunn i at fedme og lymfødem er to sentrale komponenter ved lipødem.

Det fremkom altså ingen studier som spesifikt tok utgangspunkt i denne tematikken, selv om gjennomlesning viste at det var flere artikler hvor tema omtales som del av en videre kontekst (for eksempel under behandling eller patofysiologi). At tematikken er såpass ukjent og underforsket, gjør det til et veldig spennende felt å se nærmere på, men det representerer også en utfordring ved at man må hente informasjon fra et bredere kildetilfang. Det er ikke et veldefinert eller artikulert område, og litteraturen som omhandler lipødem preges ofte av mangelfulle beskrivelser om kostholdets rolle, og tematikken omtales ofte implisitt mer enn eksplisitt. «The difficulty is a lack of linkage between the wording of subject definition and appropriate academic terms of the academic discipline. Word usage and meaning are particular to context» (Machi & McEvoy 2016: 28).

For å få en helhetlig beskrivelse av et område hvor det er få vitenskapelige studier, ble det ansett som hensiktsmessig å inkludere flere typer kilder i oppsummeringen. En tradisjonell litteraturstudie kan i følge Hart (2018) inkludere flere typer litteratur, som bøker og grå litteratur, i tillegg til tidsskiftsartikler, og både publisert og upublisert materiale. Metoden tillater dermed inkludering av flere typer litteratur, og variasjonen av inkludert litteratur gir også et bredere og mer helhetlig perspektiv.

Jesson, Matheson & Lacey (2011: 105) viser en skjematisk oversikt over forskjellene mellom narrativ og systematisk litteraturstudie:

	Tradisjonell/Narrativ	Systematisk
Hensikt	Å få en bred forståelse og oversikt over et felt	Smalt felt som er svært godt definert mht forskningsspørsmål/ problemstilling
Omfang	Udefinert, åpner for kreativitet og utforskning	Gjennomsiktig og dokumentert prosess/fremgangsmåte som kan etterprøves
Finne studier	Søkende, følge tråder	Streng og omfattende søk etter alle relevante studier
Utvalg	Målbevisst	Forhåndsdefinerte inklusjons- eksklusjonskriterier
Kildekritikk	Forfatters helhetsvurdering	Sjekkliste for kvalitetssjekk
Analyse/sammendrag	Diskursiv, sammenligning og drøfting	Oppsummeringer og tabeller
Metodekapittel	Ikke nødvendigvis	Må være oppgitt for etterprøvbarehet

(Figur 1, tradisjonell/systematisk litteraturstudie).

### 3.1.1 Forskningsspørsmål og avgrensning

Første steget i litteraturstudien var å identifisere forskningsområdet. Basert på pasienthistorier og diskusjoner i fagmiljøet ble problemstillingen innledningsvis spisset til å omhandle mulige sammenhenger mellom lipødem og lav-karbo/ketogen diett. Innledende søk ble utført med synonymer og søkestrategier som inkluderte lipedema OR lipoedema AND ketogenic diet OR low-carb OR low-carbohydrate OR low-carb high-fat OR lchf. Resultatet var ingen (0) treff. Oppgavens fokus ble derfor endret til å omhandle kosthold generelt (i motsetning til en spesifikk diett), og hvordan dette omtales i sammenheng med symptomer ved lipødem.

Etter slik å ha identifisert forskningsområdet, ble forskningsspørsmålet som ligger til grunn for litteraturstudien, og som har veiledet søkeprosessen, etterhvert formulert som; «*Hvilke sammenhenger omtales mellom kosthold og symptomer ved lipødem i eksisterende litteratur og hvilke sammenhenger finnes det mest evidens for?*» Endring av søkestrategi til å kombinere lipedema OR lipoedema AND diet ga flere funn i søkemotorene, og åpnet dermed opp for en bredere diskusjon av sammenhenger mellom kosthold og lipødem.

### 3.1.2 Inkludert og ekskludert materiale

«*Exhaustive searching is improbable, because the total «universe» of potentially relevant literature is unknown*» (Gough, Oliver & Thomas. 2017: 98)

Litteraturstudier må avgrense informasjonsmengden studiet skal forholde seg til. En vanlig prosedyre er å opprette inklusjons- og eksklusjonskriterier. De veileder og gir retningslinjer for hva slags litteratur som tas med i studiets vurdering eller ikke ut fra resultat av søk. Hensikten er å definere kriterier som resulterer i funn av relevant litteratur, som deretter brukes som argumentasjonsgrunnlag for å belyse problemstillingen. Kriteriene er likeledes viktige for å sortere

ut studier som ikke er relevante, og som dermed ikke er hensiktsmessige å inkludere da de ikke bidrar til å belyse studiets problemstilling. Tydelig beskrivelse av fremgangsmetode vil gjøre aktuell metode mer gjennomiktig og etterprøvable (Boland, Cherry & Dickson 2017; Befring 2007). Kriteriene som settes for utvalgsprosedyren, vil også sette føringer for de søkeordene som anvendes i litteratursøket (Gough, Oliver & Thomas. 2017: 95). Ut fra oppgavens forskningsspørsmål har jeg satt opp følgende kriterier for hva slags litteratur som trolig kan være relevante å inkludere: Litteratur som omhandler lipødem eller tilstandens patofysiologi, og omtaler kosthold (oversatt til engelsk diet) og/eller en spesifikk diett, kostholdsregime og/eller vektreduksjon. Litteraturen må være tilgjengelig i full-tekst, utgitt/datert de siste 20 år og publisert på engelsk. Både tidsskriftsartikler, bøker/bokkapitler, retningslinjer og review-artikler er inkludert.

Inklusjon	Eksklusjon
Litteratur som omhandler lipødem/ patofysiologi eller relevante koeksisterende tilstander, og omtaler kosthold (dieta) og/eller spesifikk diett/kostholdsregime og/eller vektreduksjon. Tidsskriftartikler, bøker, bokkapitler, review-artikler og retningslinjer. Utgitt/datert de siste 20 år. Publisert på engelsk.	Litteratur som ikke omtaler lipødem eller relevante koeksisterende tilstander. Litteratur som ikke omtaler, diett, kosthold eller vektreduksjon. Publisert på andre språk enn engelsk. Utgitt/datert for mer enn 20 år siden.

(Figur 2: Inklusjons- og eksklusjonskriterier)

### 3.1.3 Grå litteratur og eksperter

Et viktig spørsmål for en litteraturstudie er om grå litteratur skal inkluderes og hvordan det skal søkes etter, påpeker Paez (2017: 233). Med grå litteratur menes her kilder til kunnskap som ikke er fagfelleurdert og publisert i akademiske tidsskrift (ibid.). Dette inkluderer akademiske avhandlinger, gransknings- og komitè-rapporter, konferanseartikler og pågående forskning. Dette kan være rike kilder for å belyse konteksten rundt spørsmål som stilles og slik bidra til å danne et balansert bilde, påpeker Paez videre. Grå litteratur kan derfor være viktige bidrag i en litteraturstudie. Fordi tematikken for denne oppgaven er såpass lite forsket på, og for å gi et mer helhetlig bilde av forskningsområdet, har jeg valgt å inkludere grå litteratur i denne litteraturstudien. Spørsmålet denne oppgaven stiller besvares blant annet med inklusjon av upublisert materiale (Keith et al. 2020), kliniske retningslinjer (Dayan et. al. 2017) og bokkapitler Erlich et. al. (2015), Földi & Földi (2006).

Paez (2017) peker på at forfattere av grå litteratur kan kontaktes for å avklare spesifikke spørsmål omkring deres arbeidsfelt. Korrespondanse med eksperter for å avklare informasjon eller identifisere andre former for grå litteratur kan være verdifull for å innhente informasjon, men kan

også være svært tidskrevende. Med henhold til arbeidet med denne oppgaven har flere eksperter blitt kontaktet og bidratt med supplerende informasjon som syntes relevant for oppgavens fokus. Blackhall & Ker (2007: 359) understreker at det ofte kan være hensiktsmessig å kontakte eksperter i feltet, som kjenner litteraturen, og som kan vise til upubliserte studier som kan være relevante med litteraturgjennomgangen.

Å inkludere grå litteratur krever en bevissthet om både hvilke begrensninger slike kilder har og hvilke bidrag det kan ha for en litteraturstudie. Det er blant annet en utfordring at slike kilder ikke har vært gjennom samme kvalitetssikring som fagfellevurdert litteratur. Det kan også være en utfordring å sammenstille kilder eller dokumenter som er av svært variert karakter. Samtidig kan inklusjon av variert kildemateriale som nevnt gi verdifulle bidrag for å tegne et bredt, helhetlig og utforskende bilde. Inklusjon av grå litteratur kan åpne for en diskusjon om litteraturens tyngde og verdi, og vurderinger omkring hva som inkluderes eller ekskluderes. Jeg har valgt å inkludere dette på grunn av dokumentenes relevans for og innsikt i problemstillingen.

## **3.2 Søkestrategi**

En systematisk tilnærming innebærer å redegjøre for metodevalg og søkestrategi og bidrar til gjennomsiktighet og etterprøvbarehet (Aveyard 2014: 3). Jeg vil derfor først beskrive søkehistorikken og redegjøre for inklusjon av materiale.

Søkeprosessen kan i følge Boland, Cherry & Dickson 2017: 63) deles inn i flere faser. Et innledende «scoping search» gjøres da med enklere termer/søkeord for å avdekke en oversikt over relevant litteratur sett i forhold til problemstillingen eller interesseområde. Innledende søk, sier de, kan også resultere i referanser til andre studier og gi bedre forståelse for hvilke nøkkelpunkter som utpeker seg i forhold til interessefeltet, og gi en omtrentlig oversikt over antallet aktuelle artikler et senere hovedsøk vil avdekke. Videre skriver de at det innledende søket også brukes for å raffinere forskerspørsmålet og kriteriene for inklusjon og eksklusjon (Boland, Cherry & Dickson 2017: 63).

I forbindelse med denne litteraturstudien ble det første søket utført i databasene Cinahl, Medline, Pubmed, Embase, Cochrane, Pedro og kombinerte søkeordene lipoedema OR lipedema AND ketogenic diet. Søkene ble gjennomført i perioden desember 2019-januar 2020 i samarbeid med bibliotekar ved UIS, og resulterte i ingen (0) treff. I figur 3 vises som eksempel treffene i Medline og Pubmed.

Søkeord:			Avgrensning:	MedLine	PubMed
Lipedema	AND	Ketogenic diet	Full tekst, siste 20 år, engelsk	0	0
Lipoedema	AND	Ketogenic diet	Som over	0	0
Lipedema	AND	Low carb diet/low carb/lchf	Som over	0	0
Lipoedema	AND	Low carb diet/ low carb/lchf	Som over	0	0
Lipedema			Full tekst siste 10 år, engelsk	5	126
Lipoedema				1	156
Lipedema/ Lipoedema	AND	Calorie/Caloric restriction	Som over	0	0

(Figur 3, innledende søkeord)

På bakgrunn av søket og manglende treff ble forskningsspørsmål endret fra et smalt fokus (en spesifikk diett) til et bredere (kosthold generelt). Søkestrategien ble endret til å inkludere lipedema OR lipoedema AND diet. Søkene ble gjennomført i databasene Cinahl, Medline, Pubmed, Embase, Cochrane, Pedro i perioden januar-februar 2020. Resultat fra søke i Medline og Pubmed fremvises i figur 4. Søkene i Cinahl, Embase, Cochrane og Pedro og viste samme artikkelfunn eller ingen artikkeltreff.

Søkeord	Avgrensning	Medline	Pubmed
Lipedema AND diet	Full tekst, siste 20 år, engelsk	6	7
Lipoedema AND diet	Som over	1	0

(Figur 4, endring av søkeord)

Et oppdatert søk i Medline, Pubmed og Scopus ble gjennomført i august 2020, utvidet med søkeordene; lipedema OR lipoedema AND diet OR weight reduction OR weight loss OR weight management. Nye artikler som ble funnet gjennom det oppdaterte søket bekreftet og understøttet i hovedsak tidligere funn, men bidro til en bredere belysning og utvidet forståelse for tematikken.

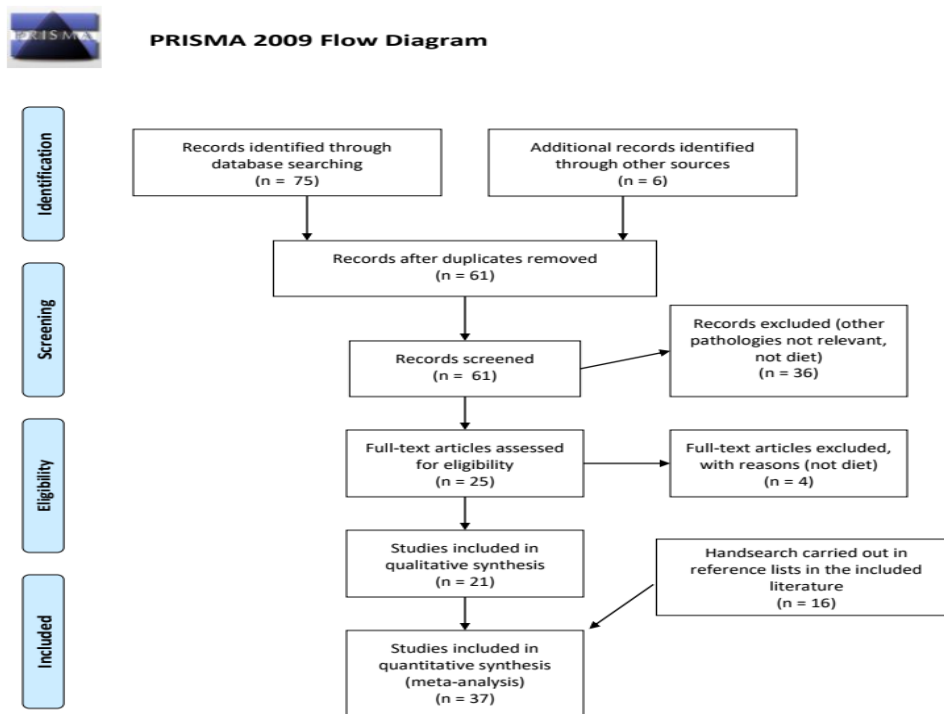
Søkeord			Avgrensning	Medline	Pubmed	Scopus
Lipedema OR lipoedema	AND	Diet OR weight loss OR weight reduction OR weight management, 2010-2020	Full tekst, siste 20 år, engelsk	21	23	35

(Figur 5, oppdatert søkeord)



### 3.2.1 Utvalg

Totalt ble 75 titler identifisert gjennom søk i databaser. Jeg har også vært i kontakt med eksperter i fagmiljøet og fått tilsendt 6 relevante dokumenter som ble inkludert i litteraturstudien. Etter at duplikater ble fjernet, gjenstod 61 artikler. Ved gjennomlesning av titler og abstrakter ble 36 artikler fjernet på bakgrunn av manglende relevans. Resterende 25 artikler ble lest gjennom full tekst. Til slutt ble 21 titler fra databasesøk og mottatte artikler fra eksperter inkludert i oppgaven. Grunnlag for å ekskludere artikler var at de ikke omhandlet lipødem eller relevante koeksisterende tilstander, eller kun omtalte behandlingsmetoder som ikke inkluderer kosthold, slik som kirurgiske inngrep eller bruk av kompresjon. Deretter ble referanselistene i den inkluderte litteraturen gjennomgått for identifisere artikler eller forfattere som ble ofte sitert (jf. Jesson, Matheson & Lacey, 2011). Det ble gjennomført manuelle søk etter disse. Ved å følge slike tråder i den utvalgte litteraturen, ble seksten (16) dokumenter inkludert. Totalt er 37 titler inkludert i litteraturstudien for å belyse forskningsspørsmålet. For å oppsummere tilgjengelig litteratur på en systematisk og reproducerbar måte, har jeg synliggjort utvelgelsesprosessen i et PRISMA flow diagram. Figur 6 beskriver utvalgsprosessen.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

(Figur 6, PRISMA Flow Diagram, vedlegg3.)

### 3.3 Analyse

Dataanalyse i litteraturstudier innebærer at data fra kildene systematiseres, kodes, kategoriseres og oppsummeres for å kunne besvare forskningsspørsmålet (Cooper 1998 i Whitemore & Knafl 2005). Arbeidet med analyse i denne oppgaven er gjort gjennom fire steg, etter inspirasjon av Whitemore & Knafl (2005), som viser til fire stadier for analyse; «(1) data reduction, (2) data display, (3) data comparison and (4) conclusion drawing and verification». Noen av stegene er forenklet, og tilpasset denne litteraturstudien. Whitemore & Knafl (2005) understreker videre viktigheten av å ha gjennomsiktede prosesser for å sikre metodisk troverdighet og validitet.

Første steg (data reduction) av analysearbeidet i forbindelse med denne litteraturstudien innebar å samle og systematisere den inkluderte litteraturen skjematisk for å synliggjøre på en komprimert måte hva som ansees relevant i forhold til forskningsspørsmålet (jf. vedlegg 1). I skjemaet ble relevante sitater hentet ut og redusert, og aktuelle referanser/kilder i teksten oppgitt, som grunnlag for videre analyse. Med bakgrunn i teori om lipødemets patofysiologi, og ved en helhetlig gjennomlesning av den inkluderte litteraturen, ble aktuell tematikk identifisert. Litteraturen ble så gruppert på ulike måter for å oppnå dypere innsikt i materialet.

I første omgang ble litteraturen vurdert ut fra i hvor stor grad de omtalte den aktuelle tematikken, både som et ledd i å vurdere relevans og for å kritisk evaluere påstandene som fremkom. Jo mer spesifikt en artikkel omhandler kosthold, jo mer inngående beskrives og underbygges sammenhengene med patofysiologien. Dette ble vurdert til å øke relevansen. Det ble samtidig gjort en kritisk vurdering av påstandene som fremkom i kildene, ved å se på hvordan disse underbygges og hvilke kilder de refererer til. Der det refereres til sentrale teorier om kosthold for å underbygge påstandene, har jeg gått til de refererte kildene for å få mer innsikt i tematikken.

Deretter ble den inkluderte litteraturen overordnet kategorisert ved å se på om de peker på sammenhenger mellom kosthold og symptomer ved lipødem. Kategoriene var; 1) kosthold har sammenheng med symptomer ved lipødem og 2) kosthold har ikke sammenheng med symptomer ved lipødem. Flere av dokumentene kunne plasseres i begge kategoriene. Dette dreier seg for eksempel om litteratur som både omtaler at kalori restriksjon har liten innvirkning på lipødem, men som samtidig fremhever at et sunt kosthold er viktig for å hindre progresjon, eller som påpeker at enkelte matvarer bør unngås da disse kan bidra til å forverre symptomer. Bildet viste seg altså å være mer nyansert og sammensatt enn først antatt. For en ytterligere konkretisering, ble litteraturen

deretter organisert etter hvilke kostholdstiltak eller dietter som omtales. Deretter ble litteraturen organisert etter hva slags sammenhenger som omtales mellom kostholdet eller kosttiltaket og symptomer forbundet med lipødem (for eksempel «inflammasjonsdempende»), uavhengig av hva slags kostholdstiltak eller diett som beskrives (jf. vedlegg 2). Dette ble satt inn i skjematiske oversikter (data display) som dannet grunnlag for å sammenligne litteraturen (data comparison) for å se etter fellesnevnerne; “to organize your findings visually often makes it easier to discern various kinds and degrees of similarity and difference [...] and serve as a starting point for interpretation” (Whittmore & Knafl 2005: 551). Ved å konvertere data til systematiske kategorier synliggjøres mønstre og gjentakene tematikk, samt variasjoner i mønstre og sammenhenger (ibid.).

Ut fra materialet, og ved å se på hyppigheten av hvor ofte en bestemt sammenheng ble omtalt, utkrystalliserte det seg visse tematikker og sammenhenger mellom lipødem og kosthold som gikk igjen i den inkluderte litteraturen. Det var dermed mulig å løfte blikket fra spesielle kostholdsendringer og spesialdietter til å se mer på de sammenhengene de viser til med henhold til patofysiologi. Lesningen av materialet kan dermed beskrives som en prosess fra det generelle og overordnede (identifisere relevant tematikk) til det konkrete (kosthold og kosttiltak), før det igjen ble mulig å abstrahere og se på fellesnevnerne (sammenhenger) (jf. Hart 2018). I følge Whittmore & Knafl (2005: 551) må alle mønstre, sammenhenger, tematikk og konklusjoner verifiseres ved å gå tilbake til kilden for å bekrefte meningsinnholdet og tolkningen. For å verifisere påstandene og tolkningene mine, gikk jeg derfor tilbake til kildene og leste gjennom på nytt (conclusion drawing and verification). Jeg fikk også hjelp av andre i fagmiljøet til separat gjennomlesning for å sikre større grad av tolkningsmessig validitet. Der hvor jeg var usikker på min fortolkning, eller så behov for utvidet innsikt kontaktet jeg aktuelle forfattere for avklaring (dette gjelder for eksempel prof. Tobias Bertsch<sup>3</sup>, Kristin Ruder<sup>4</sup> og dr. Leslyn Keith<sup>5</sup>).

---

3 Dr. Bertsch (Md, PhD) has been a senior consultant at the Foeldi clinic in Hinterzarten, Germany since 2005, specializing in lymphology and bariatric medicine. He also serves as Secretary General of the German society of Lymphology.

4 Specialist in oncology and lymphology at Tönsberg Lymfedema and Feldenkrais Studio.

5 OTD, OTR/L, CLT-LANA, has a Clinical Doctorate in Occupational Therapy with an emphasis on lymphedema and obesity. She was certified as a Lymphedema Therapist in 2000 and became LANA-certified in 2001. Dr. Keith has started four lymphedema therapy programs in California including two in private practice. In addition to treating lymphedema and other lymphatic disorders, she currently researches, consults, and lectures on lymphedema, lipedema, and obesity nationally (i USA).

### 3.4 Resultater og funn

Av 61 unike kilder/titler som ble avdekket gjennom databasesøk, eller tilsendt av eksperter i feltet samt 16 titler identifisert gjennom håndøk fra referanselister, var 37 titler egnet for inklusjon. All inkludert litteratur omtaler kost i forbindelse med håndtering eller behandling av lipødem, eller relevante koeksisterende tilstander, men det er stor variasjon i hvor stor grad sammenhengene eller bakgrunnen for kostholdet vies plass. Det er også som beskrevet tidligere stor variasjon i type litteratur som er inkludert i litteraturstudien, fra retningslinjer beregnet for klinikere til forsknings- og review-artikler. Disse vektlegges ulikt (jf. sjekklister for kritisk vurdering av vitenskapelige studier og systematiske oversikter, Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2015). Jeg vil derfor i det følgende redegjøre for funn i studiene og reviewartiklene med størst vitenskapelig kvalitet. Resterende kilder (se vedlegg 1) er enten retningslinjer for klinikere (jf. S1 guidelines 2017; Wounds UK 2017), internasjonal konsensusoppdatering av beskrivelser om tilstand og behandling (jf Bertsch et. al 2020), eller fagartikler som vurderes til å inneha relevant informasjon som kan bidra til å belyse problemstillingen.

I det inkluderte materialet, ble det identifisert tre studier som ble ansett som relevante for problemstillingen. Disse oppsummeres i tabellen under.

Studie	Formål, utvalg og funn
Keith, L., Rowsemit, C., Richards, L.G. (2017) Lifestyle Modification Group for Lymphedema and Obesity. Results in Significant Health Outcomes.	<p><b>Formål med studien:</b> undersøke om livsstilsendingsprogram som benytter ketogen diett for pasienter med lymfødem og fedme kan redusere vekt og ødem, samt øke livskvalitet for pasientene.</p> <p><b>Metode:</b> Kvantitativ. Intervensjonsstudie. Single group within-subjects design over en periode på 3 mndr. Datainnsamling er gjort i tre steg: før intervensjon, ved intervensjonens slutt og 1 måned follow-up. Intervensjonsvarighet: 18 uker, 83,3 % gjennomførte intervensjonen.</p> <p><b>Outcome measures:</b> endring i kroppsvekt og volum av lymfødem og sekundært vekt- og ødemrelatert livskvalitet. Primære måleresultater: endring i kroppsvekt og alvorlighetsgrad av lymfødem (volum). Sekundært vekt- og lymfødemrelatert livskvalitet, måleinstrumenter: Obesity and Weight-loss Quality-of-Life (OWLQOL) og Weight-Related Symptoms Measures (WRSM), Lymphedema Life Impact Scale (LLIS). Data ble analysert med bruk av ANOVA og Pearson correlation.</p> <p><b>Utvalg:</b> N=12, 11 kvinner og 1 mann, rekruttert fra en lymfødemklinikk i USA. Inklusjonskriterier var alder 25-75 år, engelskspråklig, BMI over 30 og diagnostisert med lymfødem. Gjennomsnitt BMI: 38,38. Resultat: Deltakerne viste statistisk signifikant forbedringer på de fleste måleområdene. Gjennomsnittlig vekttap var 5,18 kg og gjennomsnittlig ødemreduksjon var 698,9 ml. Vekttap og ødemtap viste en positiv korrelasjon. Det var en tendens til at ketogen diett viste bedre resultater i forhold til deltakere som ikke benyttet ketogen diett (n=4). Utvalget i de to gruppene er for små til å kunne konkludere på generelt grunnlag, og det understrekes behov for videre forskning. Studien gir likevel innsikt i mulig verdi i å benytte KD i behandling av fedme og lymfødem. Studien ble ansett som relevant da fedme kombinert med lymfødem er beskrevet i litteraturen om lipødem som sentrale komponenter ved tilstanden.</p>
Fetzer, A. & Fetzer, S. (2016). Lipoedema UK Big Survey 2014 Research Report	<p><b>Formål med studien:</b> Undersøke hvordan mennesker med lipødem blir diagnostisert og behandlet av helsepersonell, hvilke symptomer de fremviser og effekt av behandling, og hvordan det er å leve med tilstanden, fra et pasientperspektiv.</p> <p><b>Metode:</b> Digital, kvalitativ spørreundersøkelse med 74 spørsmål, multiple choice og fritekst. Gjennomført i perioden 2012-14.</p> <p><b>Respondenter/utvalg:</b> N=250, kvinner, diagnostisert med lipødem. Rekruttert gjennom lymfødem klinikker i England, nettsider for lipødem og sosiale media. Alder: 21 -79, gjennomsnittsalder 59.</p> <p><b>Funn:</b> Studien peker på manglende kunnskap på området lipødem, både blant helsepersonell og i</p>

	<p>befolkningen generelt. Pasientene opplevde at det er vanskelig å få korrekt diagnose. 9 % av respondentene fikk diagnosen første gang de rapporterte symptomer, 5 % fikk diagnose av fastlegen. For 46 % av respondentene oppstod symptomer på lipødem i puberteten. Gjennomsnittlig fikk de diagnosen lipødem ved 44 års alder. Flertallet av respondentene rapporterte at helsepersonell avviste tilstanden og feildiagnostiserte lipødemet som overvekt/dårlig diett/mangel på trening. Den vanligste responsen på å få diagnosen var lettelse, men samtidig sinne og frustrasjon over at diagnostiseringen tok så lang tid og frykt for en fremtid med manglende behandlingsmuligheter. 51 % av respondentene rapporterte at lipødem påvirker arbeidsevne på grunn av nedsatt mobilitet og ubehag. 98 % av respondentene har prøvd å slanke seg, men bare 5 % opplevde jevn vektreduksjon. 33% kunne vise til familiemedlemmer med samme diagnose, men 74 % mistenkte at familiemedlemmer hadde tilstanden uten å ha blitt diagnostisert. Lipødem har stor negativ innvirkning på livskvalitet (87 %). Vanligste rapporterte behandling er bruk kompresjon (79 %). Trening i vann ble vurdert av 79 % av respondentene som effektiv og lindrende behandling.</p>
<p>Child, A.H., Gordon, K.D., Sharpe, P. Bryce, G., Ostergaard, P., Jeffery, S, Mortimer, P.S. (2010). Lipedema: An Inherited Condition.</p>	<p><b>Formål med studien:</b> Å kartlegge arvelige/familiære komponenter og phenotypiske trekk ved lipødem.</p> <p><b>Metode:</b> Intervjuer, kliniske undersøkelser og biologisk materiale (DNA-analyser).</p> <p><b>Utvalg:</b> 67 propositi<sup>6</sup> med lipødem. Alle propositi ble identifisert ved et kompetansesenter for lymfødem i London. Pasientene var henvist med mistenkt lymfødem, men ble diagnostisert med lipødem ved kompetansesenteret. 67 propositi ble inkludert innledningsvis for DNA-analyser. 38 av de 67 propositi ble tatt med videre i studien for grundigere kliniske undersøkelser for å avdekke phenotypiske trekk. Dette var alle kvinner mellom 26-74 år (gj.snittsalder 51 år).</p> <p><b>Funn:</b> 15 % av 67 propositi viste en positiv familiehistorie. For 55 % oppsto symptomene i puberteten. 36 av de 38 propositi rapporterte at fettvev under midjen ikke responderte på slanking. De oppnådde likevel fettreduksjon i ansikt, nakke og overkroppen. Slanking medførte derfor at den uproporsjonale fettfordelingen assosiert med tilstanden ble ytterligere forsterket. 58 % hadde fettansamling lokalisert rundt knær. 27 av 38 propositi opplevde smerter i relasjon til hovne bein, og 31 rapporterte om hematomer (easy bruising), mens 55 % opplevde knesmerter. 15 propositi hadde åreknuter og 20 opplevde venøse problemer. Mål for BMI rangerte mellom 21,1-54,6. 4 % var normalvektige (BMI = 18,5-24,99), mens 11 % ble klassifisert som overvektig (BMI = 25-29,99). 8 % ble klassifisert som sykkelig overvektig grad 1 (BMI = 30-34,99), 27 % som sykkelig overvektig klasse 2 (BMI 35-39,99), og 50 % ble klassifisert som sykkelig overvektig klasse 3 (BMI over 40) iht. WHO BMI calculation 2010.</p>

(Figur 7, vitenskapelige studier inkludert i litteraturgjennomgangen)

Databasesøket fant 11 review-artikler. Av disse er det en systematic review og en narrativ review. Av de 11 review-artiklene er det tre som tilfredsstillende beskriver metode, søkestrategi og utvalgsprosess, og disse er oppsummert i tabellen under.

Studie	Formål, utvalg og funn
<p>Fomer-Cordero, I., Szolnoky, G., Fomer-Cordero, A., Kemény, L. (2012). Lipedema: Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment of the Disproportional Fatty Deposition Syndrome. Systematic Review.</p>	<p><b>Formål:</b> en systematisk gjennomgang av litteraturen knyttet til lipødem utgitt i perioden 1995-2009.</p> <p><b>Metode:</b> Systematisk litteraturstudie med kvalitativ meta-analyse. Søk i databasene Web of Knowledge, Scopus og Cochrane Library og Embase med søkeord lipedema og lipoedema. 33 artikler ble inkludert.</p> <p><b>Konklusjon:</b> «Current knowledge about lipedema as a hidden epidemic is scarce, but the scientific interest is increasing. More studies are required to know the real prevalence and to reach an earlier diagnosis of this disorder. Diagnosis and treatment should be made as early as possible to prevent complications associated with increased functional and cosmetic morbidity.» (s. 11)</p>
<p>Shavit E, Wollina U, Alavi A. (2018). Lipoedema is not lymphoedema: A review of current literature.</p>	<p><b>Formål:</b> En gjennomgang av litteraturen med fokus på kliniske retningslinjer, differensialdiagnostisering og behandlingsstrategier ved lipødem, utgitt i perioden 1995-2017.</p> <p><b>Metode:</b> Review. Databasesøk i Pubmed og EMBASE med søkeord lipedema og lipoedema. 94 artikler inkludert.</p> <p><b>Konklusjon:</b> En sunn livsstil, vektkontroll og ødemreduksjon fremheves som ledd i behandlingen.</p>
<p>Alwardat, N., et al. (2019). The effect of lipedema on health-related quality of life and</p>	<p><b>Formål:</b> evaluere og oppsummere tilgjengelig litteratur om effekt av lipødem på helserealtert livskvalitet og psykologisk status.</p>

<sup>6</sup> Propositi: (Medicine): proband the first patient to be investigated in a family study, to whom all relationships are referred

psychological status: a narrative review of the literature	<p><b>Metode:</b> Søk i databasene Medline, Embase, Scopus, Web of Science, PEDro og Cochrane Review med søkeord lipoedema, lipedema, psychological status, Quality of life, Health related quality of life og HRQOL. Fire observasjonsstudier ble evaluert, studiene var av moderat kvalitet.</p> <p><b>Konklusjon:</b> Fremtidige studier bør inkludere spesifikke tilnæringer for behandling og håndtering av lipødem. Det anbefales at helsepersonell har et særlig fokus på helserelatert livskvalitet og psykologisk status.</p>
--	--

(Figur 8, review artikler inkludert i litteraturstudien)

Disse seks artiklene (tre studier og tre reviewartikler) omtaler kosthold på ulike måter. På den ene siden fremhever disse artiklene at kalorirestriksjon og slanking ikke virker, samtidig som to av studiene peker på at kosthold også *kan* ha innvirkning på lipødemfettvevet. Alwardat et al. 2019 omtaler at lipødempasienter ikke har effekt av slanking. Child et al 2010 viser også til at lipødemfettvev ikke kan slankes, og fremhever videre at det tvert imot kan bidra til å understreke den uproporsjonale distribusjonen av fettvevet som kjennetegner tilstanden. Dette kan forsterke den psykiske belastningen som pasienter opplever. Forner-Cordero et. al. (2012) påpeker likeledes at kosthold ikke kan redusere lipødemet, men fremhever at sunn livsstil og vektkontroll likevel er viktig for å håndtere tilstanden. Shavit et. al. (2019) på peker det samme, men legger til at der lipødem koeksisterer med fedme, vil kosthold ha en større betydning i behandling. Fetzer & Fetzer (2016) fremholder at ingen spesielle dietter utpeker seg for å håndtere tilstanden, men de viser til at det mest effektive kostholdet for å påvirke symptomene ved lipødem synes i følge pasientgruppens selvrappoterer å være lav-karbo diett. En ketogen diett, som består av svært redusert mengde karbohydrater, kan i følge Keith et. al. (2017) redusere både overvekt og ødem. Studien til Keith et. al. er riktignok rettet mot overvekt og lymfødem, men da dette har vært ansett som to kjernekomponenter ved lipødem, anses studien som relevant også i forbindelse med lipødem. Det må også påpekes at utvalget i de to gruppene er for lite til å kunne trekke bestemte slutninger, og det er derfor behov for videre forskning på dette området.

Det er altså mest uttalt, fra disse seks kildene, at slanking/kalorirestriksjon ikke virker, men at kosthold kan motvirke progresjon av tilstanden. To av kildene antyder at lav-karbo/ketogen kost kan ha en positiv innvirkning på symptomer ved lipødem. For å få bedre innsikt i området for litteraturstudien, vil de andre kildene som inkluderes bidra til å utfylle og gi et mer helhetlig bilde. Dette er kilder som for eksempel ulike typer fagartikler, blant annet hypoteseartikler, bøker/bokkapitler, kliniske retningslinjer for praktikere. Funnene i de seks hovedartiklene blir i hovedsak bekreftet av de andre kildene, men i tillegg bidrar de med utfyllende informasjon. Ved å se på alle kildene under ett kommer det også frem et mer nyansert bilde, hvor det også omtales at kosthold kan bidra til å dempe symptomer, og muligens også påvirke lipødemfettvevet. På denne

måten bidrar det helhetlige litteraturutvalget i litteraturstudien med å gi et balansert og nyansert bilde av området for problemstillingen. I diskusjonen vil derfor alle kildene, altså det helhetlige litteraturutvalget, behandles under ett i en narrativ tekst som diskuterer resultater og funn i en videre kontekst.

Ved litteraturgjennomgangen av all den inkluderte litteraturen (37 kilder totalt), ble det innledningsvis identifisert syv typer kosthold/dietter eller kosttiltak som omtales i den inkluderte litteraturen; (1) kalori restriksjon (2) sunn kost, (3) unngå visse matvarer/anti-inflammatorisk kost, (4) Harvie & Howell 2 day diet, (5) RAD-diett, (6) regulere måltidsfrekvens og (7) lav-karbo/ketogen diett. En kilde kan omtale flere typer kosthold/tiltak, og kategoriene er derfor ikke ekskluderende.

33 av kildene omtaler at kalori restriksjon ikke virker, mens 23 kilder omtaler sunt kosthold eller sunn livsstil som viktig for å håndtere tilstanden. Det er 10 forfattere som trekker frem lav-karbo/ketogent kosthold, og 16 forfattere fremhever anti-inflammatorisk kost eller at enkelte matvarer bør unngås fordi det forverrer symptomer. RAD-dietten fremheves av 3 av kildene, mens 3 kilder peker på Harvie & Howell 2-day diet som egnet for lipødem pasienter. 7 kilder fremhever viktigheten av å regulere måltidsfrekvens.

Ved gjennomgang av litteraturen for å se på hvilke sammenhenger mellom kosthold og lipødem som omtales, pekte fire tema seg ut i materialet; (1) kalori restriksjon påvirker ikke lipødem fettvev, (2) sunt kosthold fremheves som viktig ledd i håndtering av tilstanden og for å motvirke progresjon, (3) kost som er inflammasjonsdempende kan redusere symptomer forbundet med inflammasjon og (4) kost som er insulinregulerende kan redusere overvekt og symptomer forbundet med lipødem.

33 av de inkluderte kildene peker på at kalori restriksjon ikke påvirker lipødem fettvev. 23 kilder fremhever at sunt kosthold og sunn livsstil er viktig for å motvirke progresjon av tilstanden og opprettholde god helse. Det er 14 kilder som omtaler at kost som er inflammasjonsdempende kan redusere symptomer ved lipødem som er forbundet med inflammasjon, mens 9 kilder omtaler at kosthold som regulerer insulin kan redusere overvekt og symptomer forbundet med lipødem. I tillegg er det 10 kilder som fremhever at ketogen kost kan virke inflammasjonsdempende og insulinregulerende, og tre av disse ti antyder at ketogen diett potensielt også kan bidra til å redusere fettvevet.

Overordnet kan man sortere de fire tematikkene under hvilke sammenhenger og påvirkning av symptomer de peker mot; hindre progresjon, dempe symptomer eller reversere lipødemfett. Da omtaler om at kalori restriksjon ikke virker på lipødemfettvev som regel følges av argumentasjon om at et sunt kosthold likevel er viktig for å hindre progresjon, vil disse to temaene behandles under den overordnede kategorien; Kosthold kan bidra til å hindre progresjo. Kosthold som både virker inflammsjonsdempende og insulinregulerende fremheves som virkemiddel for å redusere symptomer, og disse vil derfor behandles under kategori; kosthold kan bidra til å redusere symptomer. For å synliggjøre forskjeller mellom symptomdemping og mulig påvirkning også av lipødemfettvev vil siste kategori omhandle lav-karbo/ketogent kosthold, som omtaler mulig påvirkning for også å redusere lipødemfett.

Kategoriene og tematikken som nevnt over, vil bli diskutert mer inngående i kapittel 4 i lys av teori om lipødemets patofysiologi og symptombilde. Diskusjonen benytter utvidet teori om enkelte matvarer og kostplaner som fremheves i den aktuelle litteraturen for å gi mer innsikt i aktuelle sammenhenger.

### **3.5 Metodiske og etiske refleksjoner**

Å gjennomføre en litteraturstudie er utfordrende og tidkrevende. Noen av de viktigste utfordringene knytter seg til hvordan man skal finne og velge ut relevant litteratur, og å kritisk vurdere litteraturen som vurderes for inklusjon. "Searching the literature for all relevant studies, assessing quality of studies, and synthesizing heterogenous data are some of the methodological challenges researchers experience [...]" (Whittmore et. al. 2014: 453).

Disse utfordringene blir spesielt tydelig når man utforsker et felt hvor det er lite eksisterende forskning. Som prosessen med å finne forskningsområde for oppgaven viser, var det ikke enkelt å lage en spisset problemstilling. Innfallsvinkelen til litteraturstudien ble derfor bred. Dette er hensiktsmessig for å kartlegge og utforske et relativt nytt felt, med få studier av høy kvalitet. Men det byr også på utfordringer å innta en slik bred innfallsvinkel, fordi det ikke i like stor grad som mer spissede forskningsspørsmål bidrar til å gi retning og fokus til arbeidet. Dette ser jeg i ettertid at ville vært til stor nytte blant annet i utvelgelsesprosessen.

Mer spissede inklusjons- og eksklusjonskriterier, kunne kanskje bidratt til å gi mer retning til, og dermed forenklet, arbeidet med utvelgelse av relevant litteratur i forbindelse med denne



litteraturstudien. Mange av kildene som ble identifisert og inkludert, kommer kun med enkeltstående påstander relatert til kosthold, og det har av den grunn vært vanskelig å avdekke hvilke belegg de har for påstandene. Samtidig er dette en del av helhetsbildet og det at en stor andel av litteraturen på lipødem som omtaler kosthold kommer med enkeltstående påstander uten referanser eller å underbygge, er også et funn.

Det kan videre være at oversettelsen av ordet kosthold til det engelske ordet «diet», som ble brukt i søkestrategien, kan ha en annen betydning enn ordet kosthold har på norsk. Det engelske ordet «diet» rommer både generelt kosthold, og i tillegg spesielle dietter forbundet med blant annet slanking. Ordet diett på norsk forbindes som regel kun med spesialdiett.

Det er så å si umulig å identifisere og å få tilgang til all relevant litteratur på et emne. Selv om det er viktig å prøve å fange opp så mye relevant litteratur som mulig, må dette også balanseres opp mot de ressursene, ikke minst tiden, som er tilgjengelig for forskeren (jf. Armstrong et al. 2011). Dette er ikke minst relevant når man utfører et mastergradsstudie som har relativt kort tidshorisont. Søke- og utvelgelsesprosessene i en litteraturstudie vil derfor stå sentralt. Det vil alltid være en fare for at den utvalgte litteraturen ikke er representativ, og at man derfor tegner opp et skeivt og ubalansert bilde av feltet. Å ha en systematisk tilnærming samt synliggjøre prosessene kan være et grep for å minske faren for partiskhet.

Paez (2017) argumenterer for at å inkludere flere kilder til kunnskap, ofte representert gjennom såkalt grå litteratur, kan bidra til å gi et mer helhetlig og balansert bilde. For å besvare forskningsspørsmålet og avdekke relevant litteratur, har jeg vært i kontakt med eksperter i fagmiljøet. En problemstilling ved å innhente informasjon fra bestemte kilder, er at annen relevant informasjon ikke innhentes, eller potensielt at informasjon utelates som resultat av manglende etterspørsel. På den annen side kan konsultasjon med autoriteter i feltet bidra til å unngå feiltolkninger.

Inklusjon av et bredt spekter av type kilder/litteratur, gjør det også vanskelig både å kritisk evaluere litteraturen og dermed også å sammenstille og tolke. “One of the major challenges for all review methods is the appraisal of the quality of studies included in the review. Assessment of the quality of individual studies is difficult and potentially biased [...]” (Whittmore 2014: s.454). Det er da heller ikke vanlig å utføre kvalitetsvurdering av litteraturen i studier som inkluderer svært varierte kilder (Whittmore et. al. 2014: 458; Jesson, Matheson & Lacey, 2011). For å synliggjøre at de ulike

kildene som inngår i denne litteraturstudien er av ulik vitenskapelig kvalitet, har jeg valgt å trekke ut de studiene og oversiktsartiklene (reviewartiklene) som har høyest vitenskapelig kvalitet og presenterer disse i en egen tabell i resultatdelen. Samtidig ser jeg at helheten i den inkluderte litteraturen bidrar til å balansere og nyansere forståelsen av forskningsspørsmålet, og jeg har derfor valgt å omtale disse samlet under diskusjonen av funnene.

Å avdekke partiskhet er en sentral del av alle litteraturstudier, men kanskje spesielt for studier som skal benyttes til å gi føringer, for eksempel for behandling (Suri, H. 2020). Å avdekke partiskhet kan synes særlig viktig - og utfordrende - i et tema som omhandler kosthold, da «kosthold har en egen tendens til å skape emosjonelle debatter basert på tilsynelatende ideologisk baserte standpunkter» (Wisløff, F. & Fossum, S. 2012: 124). Jeg har derfor i denne litteraturstudien etterstrebet å være nøye med å se på hvordan påstandene om kosthold blir underbygget, og hvilke kilder det refereres til. Jeg har deretter oppsøkt aktuelle kilder for å få en dypere innsikt i tematikken.

Da en litteraturstudie dreier seg om å samle og systematisere allerede eksisterende litteratur, kan det være lett å overse at etiske vurderinger er en del av prosessen. Etikk er gjerne heller ikke omtalt i bøker som omhandler systematiske litteraturstudier, påpeker Suri, H (2020). For eksempel er «ethics» ikke oppført i innholdsfortegnelsen til Boland, Cherry & Dickson (2017), og det er heller ikke oppført i innholdsfortegnelsen til Gough, Oliver & Thomas (2017).

«Foucauldian ethics er i tråd med kritiske systematiske oversikter som bestrider dominerende diskurs ved å problematisere de utbredte metanarrativene. Etisk beslutningstaking i kritiske systematiske oversikter fokuserer på å problematisere «hva vi kan ta for gitt» (Schwandt 1998: 410) i et forskningsfelt [...]» (Suri 2020: 44, min oversettelse).

Denne litteraturstudien kan slik bidra til å stille spørsmål ved det «tatt for gitt» ved å peke på at bildet er mer nyansert og sammensatt enn at slanking ikke virker på lipødem, og at kosthold har liten betydning. Som litteraturgjennomgangen viser er dette kun *en* del av bildet, da flere kilder også peker på at kosthold *kan* virke inn på symptomene, både i negativ og positiv forstand.

Et grunnleggende prinsipp i forskningsetikk dreier seg om å gjengi og sitere korrekt, og dette er også helt sentralt i en litteraturstudie. Jeg har derfor tilstrebet å redegjøre for alle omtalte sammenhenger mellom kost og tilstand på en mest mulig åpen og sammenhengende måte. En

bevissthet på om gjengitte påstander ikke bare er korrekt gjengitt, men i tillegg ivaretar helheten av hva originalteksten uttaler, har derfor vært viktig. For å ha forutsetning for å kritisk vurdere forskning på et bestemt felt, er det ofte nødvendig med inngående kjennskap til feltet. Dette er også bakgrunnen for at jeg i løpet av arbeidet med litteraturstudien har vært i kontakt med flere forfattere av den inkluderte litteraturen og eksperter i feltet, for å avklare min fortolkning, eller har trengt utvidet informasjon.

Både arbeidet med å inklusjon og eksklusjon av litteratur, altså utvelgelsesprosessen, og arbeidet med fortolkning og kategorisering av den inkluderte litteraturen har vært krevende prosesser som også har involvert subjektive vurderinger. Valget med å inkludere ulike datakilder har bidratt til å tegne et helhetlig bilde av området for problemstillingen, men å kombinere heterogene kilder har også vært komplekst og utfordrende. En av måtene man kan adressere disse utfordringen, er gjennom systematisk og gjennomsiktede prosesser. Jeg har derfor søkt å ha en systematisk tilnærming til litteraturstudien og å dokumentere for å synliggjøre prosessene; «For all decisions, the goal is transparency and reproducibility, therefore adequate documentation will maximize the utility of any review” (Armstrong et al. 2011: 149).

Mange av de utfordringene jeg har pekt på, som vanskeligheter med å definere et spisset forskningsspørsmål og inklusjon av heterogene kilder, understreker at litteraturstudien er rettet mot et område med lite eksisterende forskning.

## 4 Diskusjon

Dette kapittelet diskuterer resultatene fra litteratursøket med bakgrunn i lipødemets patofysiologi og symptombylde. Videre belyses dette ved hjelp av utvidet teori om de kosthold, matvarer eller kostiltak som omtales i den inkluderte litteraturen. Utgangspunktet for diskusjonene er den tematikken og de kategoriene som pekte seg ut i litteraturen. Vedlegg to (2) viser den skjematiske oversikten over kildene og hvilke sammenhenger mellom kosthold og symptomer ved lipødem som de omtaler.

De fire temaene som trekkes frem er som tidligere nevnt; (1) kalori restriksjon påvirker ikke lipødemfettvev, (2) sunt kosthold fremheves som viktig ledd i håndtering av tilstanden og for å motvirke progresjon, (3) kost som er inflammasjonsdempende kan redusere symptomer forbundet

med inflammasjon og (4) kost som er insulinregulerende kan redusere overvekt, inflammasjon og symptomer forbundet med lipødem. Disse er igjen sortert under tre kategorier; (1) Kosthold kan bidra til å hindre progresjon, (2) Kosthold kan bidra til å redusere symptomer og (3) kosthold kan bidra til å redusere lipødemfett. Sunn kost og kalori restriksjon omtales under kategori «hindre progresjon», forskjellige endringer i kost og mer spesifikke kostholdsplaner diskuteres i kategori 2 om symptomreduksjon. Til slutt omtales litteratur som påpeker at lipødemfettet også kan påvirkes gjennom kostholdsintervensjon. Kostholdene og tiltakene som ble identifisert i den inkluderte litteraturen vil omtales som del av diskusjonen.

## **4.1 Kosthold kan bidra til å hindre progresjon**

Nærmest alle forfatterne/kildene (33 av 37) påpeker at kalori restriksjon/slanking ikke har innvirkning eller effekt på lipødemfettet. Som nevnt under resultater var dette også det mest fremtredende funnet i de seks artiklene med høyest vitenskapelig rang. Samtidig anbefaler 21 av de samme kildene et sunt kosthold og sunn livsstil som et viktig ledd i håndtering av tilstanden. Sunn kost, livsstil og vektkontroll fremheves i forbindelse med å hindre utvikling/progresjon eller bidra til å opprettholde funksjon og helse. To kilder fremhever sunn livsstil som viktig for å håndtere tilstanden, men nevner ikke kalori restriksjon/slanking spesifikt. Jeg har derfor valgt å sortere både omtaler om sunt kosthold og kalori restriksjon under ett; kosthold kan bidra til å motvirke progresjon og opprettholde funksjon/helse.

Lipødem omtales av flere som en progressiv tilstand (Buso et. al. 2019; Todd 2016; Sanchez-De la Torre et. al. 2018). Men som tidligere omtalt er det relativt stor usikkerhet knyttet til flere av beskrivelsene som omhandler lipødem. Om det er tilstanden i seg selv, eller fedmen som ofte assosieres og koeksisterer med lipødemet, som er progressiv er også noe forskningen ikke ser ut til å enes om. Flere kilder ser riktignok ut til å bekrefte at det er forskjeller mellom vanlig/normalt fettvev og lipødemfettvev (Herbst 2012; Buso et. al 2019). Men det er ikke opplagt hvorvidt tilstanden kan vises å være progressiv, slik som mange lenge har antatt. Tvert i mot uttaler Bertsch & Erbacher (2018: 86-87) at det er fedmen som er progressiv, hvilket på sin side medfører forverring av symptomene lipødem fremviser. Det finnes ingen vitenskapelig belegg, hevder de videre, for å karakterisere lipødem som en progressiv tilstand (ibid.). De fremhever at; Progresjon av fedme settes i sammenheng med forverring av lipødem. Et gjennomgående tema i litteraturen er dermed at fokus rettes mot sunt kosthold og vektkontroll for å motvirke progresjon. Sunn kost og

kalorirestriksjon fremheves som et viktig ledd i håndtering av lipødem ved at det kan minske eller motvirke overvekt.

#### 4.1.1 Kalorirestriksjon virker ikke på lipødemfettvev

Når det gjelder uttalelsene som tilsier at verken kalorirestriksjon eller slanking vil redusere lipødemet er meningene også delte;

«There is neither any scientific nor any empirical evidence for the popular statement that weight loss does not improve lipoedema. Our more than 10 years' clinical experience points to the exact opposite. Persistent weight loss leads to a marked improvement in symptoms and the patients are often symptom-free. We then speak of lipoedema in remission Bertsch & Erbacher 2018: 194).

Ovennevnte uttalelse er av nyere og dato og er noe motstridene i forhold til at stort sett samtlige kilder (33 av 37) påpeker at kalorirestriksjon ikke påvirker lipødematøst fettvev, og at slikt vev ikke kan slankes bort:

---

AL-Ghadban et. al. 2019; Alwardat et. al. 2019; Bertsch & Erbacher 2018; Buck & Herbst 2016; Buso et. al. 2019; Canning & Bartholomew 2018; Caruana 2018; Child et. al. 2010; Erlich et. al. 2015; Dayan et. al. 2017; Faerber 2018; Fetzer & Wise 2015; Fetzer & Fetzer 2016; Fife, Maus & Carter 2010; Földi & Földi 2006; Forner-Cordero et. al. 2012; Halk & Damstra 2016; Herbst 2012a/b, Herbst 2019; Keith et. al. 2020; Langendoen et. al. 2009; Okhovat et. al. 2015; Peled & Kappos 2015; Reich-Schupke et. al. 2017; Sanches-De la Torre et. al. 2018; Shavit et. al. 2018; Suga et. al. 2009; Szèl et. al. 2014; Todd 2016; Williams 2018a/b; Wounds UK 2017.

---

Lipødemfett omtales av flere som «diet resistant fat» (Williams 2018a; Sanchez-De la Torre et. al. 2018), dette kan forstås som at slanking ikke virker på lipødemfett. Child et. al. (2010: 972-973) viser til at «Thirty-six of the 38 propositi (96%) reported that dieting failed to reduce weight below the waist, while successfully reducing fat deposition on the face, neck, and upper trunk. Dieting therefore increased the disproportionate distribution of body fat».

Et gjennomgående tema i litteraturen er at fedme gjerne koeksisterer med lipødem, og at ved å redusere generell overvekt kan symptomene ved lipødem forbedres (Wounds UK 2017). For eksempel uttaler Shavit et. al. (2018: 7); «The role of diet is much more relevant in the case of combined obesity». Fokus mot å unngå vektøkning kan dermed tenkes å være todelt, vektøkning kan påvirke lipødemet negativt og forsterke symptomene, og økende lipødematøst fettvev kan være

mer resistent mot slanking enn vanlig fettvev. Generell reduksjon av fettvev settes uansett i forbindelse med reduserte symptomer ved lipødem.

Tradisjonell tankegang er at fedme kommer på bakgrunn av et høyere inntak av kalorier enn man forbrenner. Ved å ikke «bruke opp» energien/kaloriene man inntar vil kaloriene lagres og føre til vektøkning. Dette er også bakgrunn for behandling av overvekt, som vil redusere overvekten gjennom å reversere kaloribalansen ved å forbruke mer kalorier enn man inntar. På slik måte vil kroppen ha mindre energi inn, og må etterhvert tappe av egne energireserver som typisk involverer reduksjon av eget fettvev. Altså; spis mindre og tren mer. Slik beskjed har også vært gjennomgående for pasienter med lipødem (Fetzer & Fetzer 2016).

«Long-term increased energy intake and little physical activity lead to weight gain and an increased flow of nutrients into the adipose tissue. This increased supply causes hypertrophy of the fat cells with subsequent hypoxia in the adipose tissue» (Bertsch, T. et. al. 2020: 36).

Sunt kosthold kombinert med fysisk aktivitet kan altså være en fordelaktig kombinasjon, selv om det også kan være store individuelle forskjeller på hvordan den enkelte responderer, og hvilke tiltak som virker best. Det kan også tenkes å være forskjeller mellom kortsiktige og langvarige kostholdsvaner og hvordan kroppen påvirkes over tid. En kortsiktig «diett» i form av kalori restriksjon for å redusere relativt mye vekt over relativt kort tid, kan ha forskjellig innvirkning på kropp og vekt enn langvarige kostholdsvaner. Kostholdsvaner, i motsetning til kortvarige dietter, og innsikt i hva som utgjør et sunt kosthold versus et usunt kosthold fremheves av den grunn av Bertsch et. al. (2020).

Det er altså stor usikkerhet angående lipødemets resistens mot slanking (jf. Bertsch et. al. 2020), for det andre omtaler Bertsch et. al. at det fullt mulig å påvirke overvekt (ibid.). Derfor fremheves også som nevnt sunn kost, fysisk aktivitet, vektkontroll og vektreduksjon for å unngå progresjon av overvekt, som på sin side kan forverre lipødemet (Bertsch et. al. 2020). Her kan altså både sunn kost og kalori restriksjon være medvirkende til å holde lipødemet stabilt gjennom å motvirke vektøkning, samt redusere normal overvekt.

#### 4.1.2 Betydningen av sunn kost

For å ha et utgangspunkt for å diskutere «sunn kost» ser jeg her at det kan være nødvendig med litt utvidet teori om hva som ligger i begrepet. Jeg støtter meg her til hvordan norske myndigheter definerer dette.

Det Norske Helsedirektoratet med utgangspunkt i Nordiske næringsstoffanbefalinger sier i Kosthåndboken (2016: 117) vedrørende energifordeling at karbohydrater, inkludert kostfiber, bør utgjøre hoveddelen ved å oppta mellom 45-60% av matens totale energiinnhold. Naturlig fiberrik mat, fullkorn, frukt og grønnsaker anbefales. Energimengden bør ikke inneholde mer enn 10% sukker. Kostfiber bør utgjøre minimum 25 gr. pr dag.

*«Proteiner bør dekke 10-20 % av det totale energiinnholdet i maten, eller ca. 0.8-1 gr. protein av god kvalitet per kg. kroppsvekt. Fett bør utgjøre maksimum 40 % av det totale energiinnholdet i maten. Fettkvaliteten er viktig, spesielt for personer med diabetes og personer med høye blodfettnivåer (kolesterol og triglycider, -min anmerkning). Hoveddelen av fettinntaket bør være enumettet fett. Flerumettet fett kan være opptil 10 % av energiinntaket, inkludert omega-3 fettsyrene som bør utgjøre minst 1 % av energiinntaket. Mettet fett bør ikke overstige 10 % av energiinntaket».*

Sunn kost bidrar til å holde en stabil vekt, altså vektkontroll, hvilket motvirker vektøkning, og dermed bidrar til å holde lipødemet stabilt. Sunn kost vil kanskje ikke ha *direkte* innvirkning på å redusere lipødemet, men være et *indirekte* virkemiddel for å motvirke generell vektøkning og progresjon av lipødemet. Generelle kostholdsråd i forbindelse med slanking kan dog stille seg noe anderledes hos lipødempasienter i forhold til normalbefolkningen. Sunn kost som normalt er forbundet med vektreduksjon (jf Kosthåndboken 2016) sies å ikke gjengi tilsvarende vektreduksjon på lipødem som ved overvekt;

*«Dietary advice for women with lipoedema does not always mirror the NHS (National Health Service) 'Eatwell Plate' and traditional weight-loss diets can have a disproportionate influence on nonlipoedema fat, further enhancing the lipoedema shape».* (Smith et. al. 2018, i; Williams 2018b: 9).

Energibalanse trekkes også frem i forhold til næringsverdi der det fremheves at «kalorier» som begrep i seg selv er meningsløst, med bakgrunn i at forskjellige næringsstoffer påvirker metabolismen på ulike måter uavhengig av kalorimengden (Bertsch et. al 2020: 42). «The concept of energy balance has to be accepted. This must not imply mere calorie counting since it is by now

evident that the different nutrients have different metabolic effects – a calorie is not a calorie” (ibid.). Kalorier sier altså ingenting om næringsverdien. Det omtales en mulig kobling mellom næringsmessig kvalitet i kosthold, og sammenhenger med metabolske prosesser, for eksempel gjennom hvordan fett lagres, eller sammensetning av mikronæringsstoffer. I forlengelsen av dette utdyper Bertsch et. al. (2020) koblinger mellom kosthold og blant annet hormonell innflytelse. Dette vil omtales noe senere i diskusjonen.

Det vises til at til tross for manglende forskning er det flere pasienter som påpeker sensitivitet for spesielle matvarer som settes i sammenheng med forverring av symptomer (Erlich et. al 2015, i Williams 2018a). Her fremheves spesielt hvete, høyt sukkerinnhold, prosesserte og inflammatoriske matvarer. Matvarer som settes i sammenheng med forverring av symptomer, kan vise til en mulig sammenheng mellom usunt kosthold og symptomer ved lipødem, for eksempel ved høyt inntak av sukker eller inflammatoriske matvarer.

Det kan være nyttig å se litt nærmere på forskjeller mellom makro- og mikronæring, og bakgrunnen til hvorfor Bertsch et. al. (2020) påpeker forskjeller mellom energibalanse og kalorier. Dette har utgangspunkt i uttalelser om at en «kalori ikke er en kalori» (jf Bertsch et. al. 2020).

Kalorirestriksjon omhandler et generelt redusert inntak av mat, men er lite utdypt i forhold til makro- og mikroverdiene for hva som bør inngå eller utgå i forhold til omtalt «sunn kost».

Makroverdiene i kosten er proteiner, karbohydrater og fett. Mikroverdiene omhandler sammensetninger av mindre grupper som inkluderer mineraler og vitaminer, og som ikke så lett lar seg identifisere gjennom overgruppen makronæring. Tilgang på, eller endring i mikronæringsstoffer kan i følge Aytakin, Godfri & Cunliffe (2019) påvirke nevrologiske, hormonelle, nevro-hormonelle og metabolske prosesser som videre kan påvirke til å øke eller redusere både sult/metthetsfølelse og matinntak; «The hunger trap continues as the mismatch between calories and micronutrients proceeds, with continued hunger as the inevitable result» (Aytakin, Godfri & Cunliffe 2019: 4). Energiubalanse som følge av kaloririk men næringsfattig og usunn kost, settes i sammenheng med negativ innvirkning eller endring av flere biokjemiske og metabolske prosesser relatert til energibalansens homeostase (ibid.). Negativ effekt av energitett og næringsfattig vestlig diett kan tenkes å forverre bakteriflora i mage/tarmsystemet, som både kan utløse og fremme autoimmune forhold (Minihane et. al. 2015). Kostholdets sammensetning retter på denne måten fokus mot kvalitativ næringsverdi heller enn energimengde. Erlich et. al. (2015) vier mye oppmerksomhet til



mikronæring og næringsverdi, og at et kosthold med riktig næringsmessig sammensetning bidrar til å øke kostholdets kvalitet, som kan påvirke ulike symptomer ved lipødem.

Næringsverdi, i motsetning til kalorier, synes å ha større betydning enn kalorimengden i seg selv, og dette kan tenkes å ha innvirkning blant annet på både sultfølelse, metabolske prosesser og vekt. Omtale av «sunn kost» og kalori restriksjon retter sådan fokuset mot kostholdets kvalitet og oppmuntrer til generell vektkontroll for å unngå forverring av tilstanden.

## **4.2 Kosthold kan bidra til å redusere symptomer**

Flere av kildene påpeker at kosthold ikke bare kan være et ledd for å hindre tilstandens progresjon, men også kan bidra til å lette symptomer. Dette knyttes opp mot faktorer i lipødemets patofysiologi spesielt knyttet til lavgradig kronisk inflammasjon og dysfunksjon ved glukose/insulinmetabolismen som omtalt i teorikapittelet. 14 kilder peker på at kosthold som kan virke inflammasjonsdempende, og derigjennom motvirke symptomer assosiert med lipødem. 9 kilder omtaler at kosthold eller kostiltak som bidrar til å regulere insulin, vil kunne påvirke symptomer ved å redusere blant annet inflammasjon. Alle kildene som omtaler insulinregulering gjennom kost, omtaler også inflammasjonsdempende effekter av kosthold. Begge disse faktorene settes i sammenhenge med symptomutvikling, men insulin settes i også i sammenheng med økt inflammasjon. Begge disse omtales som å potensielt kunne redusere symptomer og vil i det følgende behandles under ett.

Litteraturgjennomgangen viser at det er ulike tilnærminger for å redusere inflammasjon og regulere nivå av insulin, blant annet gjennom bestemte typer kosthold eller bestemte kostiltak for å regulere måltidsfrekvens. 16 av kildene i den inkluderte litteraturen peker på et anti-inflammatorisk kosthold enten ved å unngå visse matvarer, såkalte inflammasjonstriggere, og/eller inkludere matvarer som reduserer inflammasjon. De kosthold/tiltak som trekkes frem i sammenheng med å redusere symptomer, er følgende;

- Anti-inflammatorisk kost, unngå visse matvarer
- Harvie & Howell 2 day diett – periodisk lavkarbo/lavkalori og middelhavsdiett/
- RAD- (Rare Adipose Disease) diett – skal blant annet redusere inflammasjon og insulin

- Måltidsfrekvens kan påvirke både inflammasjon og insulin
- Lav-karbo/ketogen diett – reduserer insulin, inflammasjon, og påvirker potensielt lipødemfett, derfor omtales dette helt til slutt under siste kategori.

### 4.2.1 Anti-inflammatorisk kost

Seksten kilder trekker frem et anti-inflammatorisk kosthold, eller at pasienter med lipødem bør bevisstgjøres individuelle inflammatoriske triggere, og anbefales derfor å unngå visse matvarer.

Amato (2020); Bertsch & Erbacher (2018); Bertsch et. al. (2020); Buso et. al. (2019); Erlich et. al. (2015); Faerber (2018); Fetzer & Wise (2015); Herbst (2019); Keith et. al. (2020); Peled et. al. (2016); Reich-Schupke et. al. (2017); Sanchez-De la Torre et. al. (2018); Todd (2016); Williams (2018a/b); Wounds UK (2017)

«Patients should be informed about the pro- and anti-inflammatory effects of their dietary habits and food choices. In this context the reduction of hyperinsulinemia and the reduction of insulinresistance, which is present in most cases with additional visceral obesity, is of great importance for lipoedema patients. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with visceral obesity but are also extremely important for patients with lipoedema. Hyperinsulinemia is the main cause of chronic inflammation; the vicious circle of obesity and gradually increasing hyperinsulinemia leads to a further increase in adipose tissue» (Bertsch, T. et. al 2020: 42).

Bevissthet omkring kosthold som virker anti-inflammatorisk fremheves av flere av kildene i den inkluderte litteraturen. Henvisninger til denne typen kost baseres på generelle matvarer som bør unngås, og samtidig økt inntak av omega-3. Kosthold som både reduserer insulinnivå og virker anti-inflammatorisk er i følge Herbst (2019) mest effektivt for å redusere symptomer ved lipødem. Hun fremhever at kostplaner som blant annet begrenser innhold av prosesserte karbohydrater og sukker medvirker til dette, og at et slikt kosthold samtidig motvirker adipogenese<sup>7</sup>. 12 kilder viser til at man bør unngå visse matvarer, blant annet sukker fordi det settes i sammenheng med å øke nivå av insulin som kan forverre inflammasjon, som igjen kan påvirke til å forverre symptomene. Ulike matvarer settes i sammenheng med dette, og flere pasienter påpeker som nevnt symptomforverring i sammenheng med inntak av visse matvarer (Erlich el. al. 2015, Faerber 2018). Her fremheves blant annet sukker, fruktose, raffinerte karbohydrater, trans-fett, omega-6, konserveringsmidler og hvete (Faerber 2018). Et fellestrekk ved disse matvarene er at de øker inflammasjon, og fungerer som inflammasjonstriggere. Et kosthold med høyt inntak av sukker eller inflammatoriske matvarer,

<sup>7</sup> Nydannelse av fettvev, -min anmerkning.

settes altså i sammenheng med forverring av symptomer ved lipødem. Erlich et. al. (2015: 204) påpeker i tillegg at slike matvarer utløser biologiske signaler som fører til økt behov for tilsvarende matvarer: «Changing your tastes and breaking free of this cycle can be almost like dealing with a drug addiction» (ibid.).

WHO sine retningslinjer fra 2015 anbefaler redusert inntak av sukker gjennom hele livsløpet.<sup>8</sup> Barn og voksne anbefales å redusere sukkerinntaket til 10% av totalt energiinntak, men ser gjerne at inntaket ikke er over 5%. Anbefalingen gjenspeiles i den norske Kosthåndboken (2016), selv om inntaket gjerne sees videre halvert fra WHO. Amerikanske retningslinjer<sup>9</sup> anbefaler 100 sukerkalorier for kvinner, og 150 sukerkalorier for menn per dag, eller 5% av daglig inntak. Hovedforfatter av de amerikanske retningslinjene for kosthold Rachel K. Johnson<sup>10</sup> påpeker hvorfor det er viktig å begrense tilsatt sukkerforbruk;

*«Vi vet at mat med høyt tilsatt sukker, spesielt sukkerholdige drikker, henger sammen med økt risiko for overvekt. Videre øker sukker risikoen for høyt blodtrykk, inflammasjon, økt buk fett og forhøyede blodlipidnivåer uavhengig av overvekt» (Mitka 2016: 1440).*

I denne sammenhengen er spesielt koblingen mellom sukker, overvekt og inflammasjon relevant i forhold til symptomer ved lipødem.

Sukker ansees altså som en sterk pådriver for å øke inflammasjon, og derfor vil det være potensielt store helsefordeler ved å redusere sukkerinntaket som videre reduserer nivåer av inflammasjon. Foruten kobling til økte nivåer av inflammasjon kan sukker også føre til fedme og insulinresistens (Haque, McKimm, Sartelli, Samad, Haque & Bakar 2020: 82). Reduksjon av inntak av sukker kan ha vidtrekkende implikasjoner for å forbedre menneskelig helse (Arnold, Weinhold, Andridge, Johnson, Orchard 2018).

Interne prosesser påfølgende høyt sukkerinntak kan spille en sentral rolle i utvikling av metabolske forstyrrelser ved å forstyrre celledesignaler og påvirke pro-inflammatoriske og pro-oksidantstatus som bidrar til vevsskade, organ dysfunksjon og degenerering av nerver (Aragano & Mastrocola 2017). Høyt fruktoseinntak er assosiert med utbrudd av inflammasjonsresponser i flere vev. Her vises det til spesifikk aktivering av Nlrp-3-inflammasomkomplekset ved en høy-fruktose diett

8 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>

9 2015 – 2020 **Dietary Guidelines for Americans**. 8th Edition. December 2015. Available at <https://health.gov/our-work/food-and-nutrition/2015-2020-dietary-guidelines>

10 Rachel K. Johnson, PhD, MPH, RD, professor i ernæring ved University of Vermonts avdeling for ernæring og matvitenskap.

(ibid). Nlrp-3 inflammasomet omtales av Keith et. al. (2020: 10) som en bakenforliggende pådriver for inflammasjon forbundet med lipødem.

Det finnes meg bekjent ingen studier eller litteratur som helt konkret har undersøkt en anti-inflammatorisk diett sett i lys av lipødem, dermed ingen målinger som tydeliggjør hvilke sammenhenger slik kost kan ha på tilstanden. Søk i Medline på «anti-inflammatory diet» begrenset til full tekst artikler utgitt mellom 2010-2020 finner 120 treff. Legger vi til AND «obesity» som en proxy for lipødem får vi 20 treff. Disse kan være med på å belyse relevante og sentrale faktorer ved anti-inflammatoriske dietter.

Blant annet konkluderer ett studie med at bakenforliggende kosthold påvirker flerumettet n-3 fettsyrers (n-3 PUF) evne til å beskytte mot fedme, glukoseintoleranse og inflammasjon av fettvev (Ma, Liaset, Hao, Petersen & Fjære et al. 2011). Studiet peker på at høyt nivå av kostholdsrelatert sukrose motvirker anti-inflammatoriske effekter av fiskeoljer i fettvev, og samtidig gir økt fedme i mus. Observasjonen kan være relevant i forhold til lipødem hvor litteraturen fremhever at sukker/sukrose øker inflammasjon og symptomer. En annen studie av Tolkien, Bradburn & Murgatroyd (2019) viser til at omfattende forskning finner koblinger mellom kosthold og inflammatoriske faktorer. De fremhever for eksempel at inntak av fullkorn assosieres med anti-inflammatoriske markører (CRP), mens lavere inntak av fullkorn øker konsentrasjon av inflammatoriske markør (interleukin-6; IL-6). Videre fremhever de at økt inntak av egg, brokkoli og blomkål øker mengde kolin<sup>11</sup>, og reduserer perifere inflammatoriske nivåer av CRP, IL-6 og TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha). Denne meta-analysen fastslår at i tillegg til spesifikke næringsstoffer, vises det sammenhenger mellom kostholdsvaner og inflammasjon. Den totale sammensetningen og kostholdsvanene spiller dermed stor rolle på hvordan kroppen påvirkes over tid.

Ett enkelt karbohydratrikt måltid kan i følge Westman, Phinney & Volek (2010: 288) føre til økt inflammasjon. På sikt kan sådan karbohydratrik kost, uavhengig av lipødem, tenkes å gi kronisk økte markører for inflammasjon. Videre viser de til at karbohydrater, og ikke fett som tidligere antatt, i stor grad fører til økt inflammasjon. Kosthold som inneholder økte mengder av både fett og karbohydrater ser ut til å være særskilt farlig (ibid.). Altså kan det virke som at fett er farlig hvis det kombineres med karbohydrater, men i seg selv mindre farlig enn tidligere antatt. Karbohydrater settes dermed også i sammenheng med økt inflammasjon.

---

11 Kolin, et basisk nøkkelmolekyl i plante- og dyreorganismer, med vitaminlignende effekt. Det er en såkalt metyldonator og deltar blant annet i fettomsetningen i kroppen. (Fra [www.snl.no](http://www.snl.no))

Bawaked et al. (2017) omtaler at kosthold som gir høy total næringsmessig antioksidant kapasitet eller lav energitetthet knyttes til større anti-inflammatorisk potensial, målt av DII (Dietary Inflammatory Index). En høy score på DII, som ble utviklet for å vurdere inflammatorisk potensial av kost, assosieres med inflammatoriske biomarkører som CRP, IL-6, homeocysteine og TNF- $\alpha$ . Økt DII score assosieres i tillegg med kreft, astma og hjertesykdommer sier de. Amato (2020: 3) påpeker at det er fremstår tydelige sammenhenger mellom patogenesen av kroniske-ikke-smittsomme-sykdommer (CNCDs) og lavgradig kronisk inflammasjon; «inflammation is a hallmark of many human diseases. [...] Treatment should include [...] controlling low grade inflammation, self-awareness of inflammatory triggers [...] and/or ketogenic and anti-inflammatory diet» (ibid.). På bakgrunn av lipødemets patofysiologi som fremhever hyperinflammasjon og hypersensitivitet for insulin som kjernekomponenter ved tilstanden kan det derfor synes relevant at litteraturen fremhever kosttiltak som kan motvirke dette, og som kan redusere symptomer forbundet med insulin og inflammasjon. I et anti-inflammatorisk kosthold fremheves videre at det er viktig med et balansert forhold mellom omega-3 og omega-6;

«[...] attention should be paid to the quality of the dietary fats: Desirable is the highest possible share of anti-inflammatory omega-3 fatty acids from plant and marine origins and the lowest possible share of proinflammatory omega-6 fatty acids» (Faerber 2018: 61).

Omega-3 fettsyrer bekjemper inflammasjon, og omega-6 fremmer inflammasjon. Begge typer fettsyrer trengs, men de har ulik påvirkning (Erlich et. al. 2015: 85-86). Å bekjempe inflammasjon krever at balanseforholdet eller ratio mellom de to bør innebære nivåer som gjør at de inflammasjonsdempende egenskapene ved omega-3 bekjemper de proinflammatoriske egenskapene ved omega-6. Erlich et. al. anbefaler derfor økt inntak av omega-3, og redusert inntak av omega-6, da disse fettsyrene konkurrerer om metabolske enzymer (ibid.).

En studie av Simopoulos (2002) peker mot at det optimale balanseforholdet mellom omega-6 og 3 kan variere i forhold til sykdommen som vurderes. Dette har sammenheng med at kroniske tilstander er multigenetiske og multifaktorielle, og en terapeutisk verdi av omega-3 må sees i lys av alvorlighetsgraden av sykdommen som fremkommer som følge av en genetisk disposisjon. I følge Simopolus kan det tyde på at mennesket historisk har utviklet seg med et kosthold mye basert på et 1:1 forhold mellom omega-6 og omega-3. Dette fremheves også av Erlich et. al. (2015: 86). I dagens vestlige kosthold kan forholdet være langt skjevare, og har gradvis gått opp fra 1,5:1 til 16:1. Normal vestlig kost inneholder dermed store mengder omega-6 og mangler i hovedsak

omega-3. Denne ubalansen kan øke sykdomsutvikling av flere sykdommer som inkluderer kreft, autoimmune og inflammatoriske tilstander samt hjerte- og karlidelser. På den andre siden vises det til at et mer balansert forhold mellom omega-6 og omega-3 kan ha motvirkende effekter på samme tilstander (Simopoulos 2002). Da lipødem er kronisk og multifaktoriell, og preges av lavgradig og kronisk inflammasjon, kan det tenkes at forholdet mellom omega-6 og 3 bør undersøkes nærmere i forhold til mulig sammenheng med å redusere inflammasjonssymptomer forbundet med tilstanden.

For å kondensere dette kan vi si at et anti-inflammatorisk kosthold inneholder matvarer som er kjent for å virke inflammasjonsdempende, som omega-3, og/eller som søker å unngå matvarer som øker inflammasjon slik som sukker og raffinerte karbohydrater. Bevisstgjøring omkring kostholdets sammensetning og fordeling av makro- og mikronæring synes relevant for å unngå feilfordeling av for eksempel karbohydrater og fettkilder som omega 6 og 3, som kan påvirke inflammasjon.

#### 4.2.2 Harvie & Howell 2-day diet

«Some lymphoedema nutritionalists recommend the Harvie and Howell (2014) ‘two-day’ diet, as they have noticed patients appear to experience easier, longer lasting weight loss using this programme (Hardy, 2015). The 2-day diet involves following a restricted, low carbohydrate, 1000 calorie diet for two consecutive days a week, and eating a healthy Mediterranean-style diet for the other five, non-restricted days» (Fetzer & Wise 2015: 16).

Harvie & Howell-dietten består av en kombinasjon av kalori restriksjon/periodisk faste og middelhavdiett. I følge primærkildene kommer det frem at enkelte pasienter og «lymphoedema nutritionalists» har sett positiv virkning ved å følge en kostplan som innebærer kalori restriksjon to dager per uke. Denne kostplanen fremmer redusert inntak av karbohydrater, begrenset kalori-inntak til 1000 kalorier per dag over to etterfølgende dager, og de resterende ukedagene anbefales en sunn «mediterranean style diet» som ikke blir videre definert. Kostplanen består altså av tre elementer; lav-karbo/lav-kalori diett to dager per uke og middelhavdiett resterende dager.

Bakgrunnen for anbefalingen er forskning av Michelle Harvie<sup>12</sup> og Tony Howell som finner at begrenset inntak av karbohydrater sammen med kalori restriksjon over to påfølgende dager har bedre effekt på vektreduksjon enn kalori restriksjon alle dager. Følgere av kostplanen mistet ved kliniske studier dobbelt så mye fett samt flere centimetre rundt midjemål i forhold til følgere av et

---

12 Dr Michelle Harvie is an award-winning research dietitian funded by Prevent Breast Cancer. She’s been a leader in her field for well over 20 years and has had her findings published in many major scientific journals.

kosthold basert på ren kalori restriksjon alle dager. Forskningen de har utført antyder at en slik type periodisk faste («intermittent energy restriction») for vekttap virker selv for periodiske slankere, i tillegg viser de til at følgere av «the 2-day-diet» hadde større sannsynlighet for å bevare vekttapet i forhold til de som fulgte kalori restriksjon. Utover vekttap vises også andre helsegevinster som inkluderer reduserte nivåer av insulin og hormoner forbundet med inflammasjon, redusert blodtrykk, forbedring av velvære, humør og energinivå (Harvey, Howell, Morris & Harvie 2018: 678). Slike helsegevinster kan være relevante også i sammenheng med lipødem.

D’Innocenzo, S., Biagi, C., Lanari, M. (2019) fremhever store helsefordeler ved middelhavsdietten, som altså er en sentral komponent i Harvie & Howell-dietten, blant annet redusert hjertesykdom, fedme, metabolsk syndrom og diabetes mellitus type 2. Dette omtales også av Erlich et. al. (2015: 88). I følge D’Innocenzo, S., Biagi, C., Lanari, M. (2019) baseres kostplanen rundt syv sentrale punkt;

- 1) Mer frukt og grønnsaker, 7-10 porsjoner per dag.
- 2) Bruk fullkorn- brød, frokostblandinger og pasta.
- 3) Sunne fettkilder, erstatt smør og margarin med olivenolje.
- 4) Mer sjømat, to ganger per uke men unngå frityrstekt.
- 5) Mindre rødt kjøtt, bruk heller fisk, fugl eller bønner. Magert kjøtt i små porsjoner anbefales.
- 6) Mindre mengder meieriprodukter er lov. Lav-fett yougurth og små mengder ost er tillatt.
- 7) Bruk krydder, urter og krydder gir smak og reduserer behov for salt.

Middelhavskosten er anti-inflammatorisk og rettes mot sunne fettkilder, men sammensetninger for makro- og mikronæringsverdier er riktignok, som Feinman, R. (2019: 28) påpeker, ikke tydelig definert. Definisjoner angjeldende sammensetning av kosthold viser seg senere å ha stor betydning. Kostholdets komposisjon kan i noen tilfeller være essensielt for å iscenesette og tilrettelegge for utnyttelse av metabolske prosesser og patologiske sammenhenger mellom kosthold og lipødem. Harvie & Howell 2-day diet antydes å være enkel å forholde seg til og samtidig føre til vedvarende vektreduksjon (Todd 2016). Hvor strengt kosten skal måtte reguleres, og om spesielt restriktive og omfattende kostholdsregimer er for alle er en annen diskusjon.

Restriktive diettplaner frarådes på det sterkeste av Bertsch et. al. (2020). Dette med bakgrunn i at spisevaner i stekt grad knyttes opp til psykologi. Tiden etter vekttap gjenspeiler uvisshet om hvilke mekanismer og/eller adferdstrekk som avgjør hvorvidt vekten holdes stabil. Slike mekanismer og adferdstrekk, samt faren for jo-jo slanking og individers psykologi, (som i følge Bertsch, T. et. al. 2020 vil være vesentlig for å oppnå maksimalt utbytte av kostholdsendringen), utdypes nærmere

senere i diskusjonen. Faren ved å ikke klare å gjennomføre relativt strenge kostholdsplaner kan føre til svingende effekter på metabolismen, som videre gjør at vekten går opp og ned og påvirker psyken negativt. Det kan i følge Johnstone, A. (2015) virke sannsynlig at det er enklere å faste på visse dager i motsetning til alle dager, og derfor kan periodisk faste, i tråd med Harvie & Howell 2-day diet, virke mer lovende enn vedvarende kalori restriksjon. Kalori restriksjon i sammenheng med fasting kan dermed tenkes å ha forskjellig påvirkning på symptomer ved lipødem enn vedvarende kalori restriksjon alene. Sammenhengen til lipødem er her periodisk fasting ved kalori restriksjon to dager i uken, kombinert med en «sunn» middelhavsdiett som reduserer bidrar til vekttap, reduserer inflammasjon og insulin.

### 4.2.3 RAD-diet (Rare Adipose Disease)

«A more tailored anti-inflammatory diet known as the RAD diet (rare adipose disorder) has been tried by some women with lipoedema but this strict regime may be difficult to maintain long term. There is no evidence to demonstrate the efficacy of any particular diet therefore patients should adopt a healthy eating programme that works best for them» (Todd, M. 2016: 10).

Rare Adipose Disease (RAD) dietten trekkes frem av tre kilder ved gjennomgang av litteraturen (Wounds UK 2017; Todd 2016; Fetzer & Wise 2015), og visse fellestrekk gir gjenklang fra andre kostplaner. Hovedfokuset ved en RAD kostplan ligger i å redusere inntak av; pasteuriserte meieriprodukter, animalsk fett, enkle sukkerarter (simple sugars), karbohydrater, salt samt kunstig søtningstoffer, konserveringsmidler og smakstilsetninger. Igjen påpeker litteraturen at selv om mange har sett effekt av slikt kosthold er det ingen forskning som understøtter et spesielt kosthold fremfor et annet ved lipødem. Litteraturen gir heller ingen ytterligere definisjon av hvordan en RAD kostplan bør settes sammen i forhold til makro- og mikronæringsverdier. Søk på «RAD» or «rare adipose disease» and «diet» i pubmed, medline og scopus ga ingen treff (januar 2020). Fra nettstedet for lipødem *Cure Lipedema* (2016) kan man se følgende definisjon av RAD (min oversettelse):

Hva man bør spise	Hva man bør totalt unngå	Hva man kan ha med moderasjon
<b>Proteiner</b>		
Kylling	Storfekjøtt og annet rødt kjøtt;svin/skinke/bacon/lam (grunnet sialinsyre og høyt fettinnhold).	Kalkun (grunnet sialinsyre <sup>13</sup> ).
Fisk, særskilt omega-3 rike fettsyrer som laks, Nb: innhold av kvikksølv.	Prosesserte matvarer	Soya (tofu, soyasaus) grunnet høyt innhold av phytoestrogen. Soya er ofte gjemt i mye prosessert mat i ulike former (lecithin, soyaolje)

13 Sialinsyrer, substituerte nevraminsyrer (mannose med en aminogruppe og pyruvat påheftet) som finnes som komponenter i glykoproteiner i sekreter i respirasjonsveiene, i fordøyelseskanalen og i kjønnsorganene. Wwww.sn1.no



Bønner-svarte bønner, kik-erter, linser, humus mm.		
Egg (egghviter foretrukket)		
Whey protein pulver		
<b>Meieriprodukter</b>		
Mandel-, ris-, kokkos- eller hampmelk (ikke egentlig meieriprodukt men et godt substitutt, pass på fett og karbohydrater)	Melk, ost, yougurth, iskrem, smør (kun organisk, dersom ost må den være hard) Meieriprodukter inneholder sialinsyre som i storfekjøtt)	Kokosbasert yougurth, iskrem og kaffebløte.
<b>Frukt og grønnsaker</b>		
Variasjon i farger vil bety bredere næringsstoffer og antioksidanter. Nb sukker/karbohydrater dersom diabetes.		
<b>Korn og karbohydrater</b>		
Fullkorn som brun ris, villris, quinoa og bokhvete .	Enkle karbohydrater-hvitt mel, poteter, hvit ris-som øker insulin nivå.	Ferdigprodusert frokostblanding, det er inflammatorisk grunnet høyt syreinnhold og sukker.
Søtpoteter	Hvete (Mange med sjeldne fettsykdommer har matintoleranser, øker inflammasjon)	
<b>Fett</b>		
MCT olje, kokosolje, eller olivenolje til matlagning.	Hydrogenert fett (margarin, prosessert mat med hydrogenerte oljer)	
Omega-3 fettsyrer, nøtter, avocado, oliven og olivenolje (kalles MUFAs <sup>14</sup> / gode fettkilder)	Mat med høyt fettinnhold-majones, frityrstekt mat, potetchips/saltsnacks, dressing. Hold fettinnhold til under 30% av totale kalorier, og minimalt mettet fett.	Majones eller dressing basert på olivenolje
<b>Annet</b>		
Naturlige søtningsstoff i moderasjon: Stevia, rå agarve sirup, råhonning, 100% lønnesirup, kokos palmesukker	Sukker og kunstig søtningsstoff (aspartame eller splenda finnes i de fleste lettprodukter).	Salt, inkludert himmalayisk eller sjøsalt
<i>En</i> bit mørsk sjokolade (over 70% kakao) per dag grunnet antioksidant og anti-inflammatoriske egenskaper fra bioflavonoider.		koffein
Naturlige eller organiske produkter når mulig		alkohol
Spis lettfordøyelig mat som suppe, kokte grønnsaker, ett måltid om dagen		

Denne kostholdsplanen som fremhevet i tabellen over, kan tenkes å redusere inflammasjon, holde nivå av glukose/insulin lavt og bidra til vektneidgang. Men som Todd (2016) påpeker kan spesielt restriktive kostplaner være svært utfordrende å forholde seg til over tid. Planen er mer sammensatt enn å «bare» unngå visse matvarer. Matvarer og kosthold som påvirker inflammasjon og insulin kan altså tenkes å virke inflammasjonsdempende og redusere nivå av insulin, som begge settes i sammenheng med symptomer forbundet med patofysiologien ved lipødem. Antall måltid per dag, samt lengre frekvens mellom måltid trekkes videre frem som kanskje minst like viktig som kostholdets sammensetning.

14 Monounsaturated fatty acids (MUFAs).

#### 4.2.4 Måltidsfrekvens

«In terms of nutrition, importance must be given, on the one hand, to its composition [...] but perhaps even more decisive is a reduction in the frequency of meals and abstaining from between-meal snacking. This is a radical turning away from the recommendation to eat many small, especially carbohydrate-dense meals. The awarding of the Nobel Prize in Medicine to Y. Ohsumi for his research on autophagy has once again brought the various forms of fasting and their effects on the metabolism into focus» (Faerber 2018: 60).<sup>15</sup>

Syv kilder i litteraturen omtaler måltidsfrekvens i varierende grad, fra å unngå småspising (snacking) på den ene siden til autophagy gjennom faste på den andre:

---

Bertsch et. al 2020; Buso et. al. (2019); Erlich et al. 2015; Faerber, G. (2018); Fetzer, A., Wise, C. (2015); Herbst KL. (2019); Reich-Schupke et.al. (2017)

---

Bertsch et. al. (2020: 42) påpeker at det bør gå tilstrekkelig lange intervaller mellom hvert måltid. I dette legger de fire til seks timer på dagtid, og minimum tolv timer på kveldstid. De fremhever sterk motstand mot småspising som å ha flere små måltider per dag, og da spesielt matvarer som øker blodsukker. Erlich et. al. (2015: 203) understøtter positiv effekt av fasting ved å vise til at 12-16 timers fasting kan forbedre glukoseregulering, implisitt insulinregulering, og at fasting kan medvirke til å redusere systemisk inflammasjon. Å unngå økte nivåer av insulin fremheves som svært relevant av flere kilder. Faerber (2018) trekker videre frem autophagy som en aktuell mekanisme for å påvirke metabolisme, men det omtales ikke hvorfor.

Autophagy er i følge Namkoong, Cho, Semple & Lee (2018) en nedbrytende mekanisme som bidrar til å fjerne overskudd av næringsstoffer, giftige proteinaggregater, skadede organeller og invaderende mikroorganismer. I forhold til overvekt og fedmeassosierte påkjenninger kan autophagy være et viktig element for å opprettholde fysiologisk homeostase. Det vises på en side at fedmerelaterte stressbelastninger kan forverre fedmerelaterte metabolske patologier, men samtidig kan hemming av autophagy, i gitte sammenhenger, ha positive effekter for å lindre skadelige konsekvenser av overvekt. Flere studier, sier de, viser til redusert adipogenese<sup>16</sup> og påfølgende reduksjon av kroppsvekt ved autophagy. Undertrykkelse av autophagy medfører gunstige effekter både i forhold til skjelettmuskulatur, lever og overvekt (ibid.). Autophagy beskrives altså som en positiv mekanisme som kan utnyttes for å fremme helse på cellenivå, samtidig kan det tolkes som at kan glidende overganger inn og ut av autophagy forenelig med periodisk fasting medfører enda

---

15 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/press-release/>

16 Nydannelse av fettvev

større gevinst ved fedme. Periodisk faste som åpner opp for autophagy kan dermed tenkes som et verdifullt verktøy for å redusere overvekt som ofte koeksisterer med lipødem.

Hjernen og andre organsystemer responderer adaptivt til periodisk faste på måter som forbedrer individuelle evner og øker motstand mot sykdom og skade (Mattson, Longo & Harvie 2016). Studiet viser til at cellulære og molekylære mekanismer forbundet med periodisk faste motvirker og reverserer blant annet diabetes. Dette er potensielt relevant i denne sammenhengen fordi prosessen skjer på bakgrunn av økt sensitivitet for insulinreseptor signalisering som fører til at insulin lettere stimulerer til glukoseopptak i muskler og lever og sannsynligvis andre celletyper.

Det finnes flere indikasjoner for at helse forbedres ved periodisk fasting og autophagy. Positive effekter ser ut til å fremtre ved å spise annenhver dag eller andre modeller av periodisk faste. Effektene som omtales er reduserte nivåer av insulin og leptin<sup>17</sup>, som gjenspeiler økt sensitivitet for begge. I tillegg vises redusert mengde kroppsfett, økte nivåer av ketoner (omtales senere), redusert hvilepuls og blodtrykk, redusert inflammasjon, økt motstand mot stress for hjerne og hjerte samt motstand mot diabetes. I tillegg kan periodisk faste utsette startpunkt og redusere sykdomsprogresjon av tilstander forbundet med nevrologisk dysfunksjon. Nye funn viser til at periodisk fasting forbedrer cellulære og molekylære mekanismer som øker cellers og organers motstand til stress og tilstander forbundet med inaktivitet, alderdom med mer (Mattson et. al. 2016).

I perioder uten tilgang på mat vil ikke lenger kosten direkte supplere materialer til metabolismen. Når det ikke lenger er tilgjengelige råvarer for kroppen å absorbere inntreffer fasting. Her vil nivå av insulin være lavt, og nivå av glukagon<sup>18</sup> være høyt hvilket bidrar til at fettceller brytes ned gjennom en prosess som kalles lipolyse<sup>19</sup>. Fasting er på denne måten potensielt interessant også i sammenheng med lipødem da lipolyse motvirkes av insulin, og stimuleres av glukagon. Det som dermed peker seg ut er at fasting som verktøy kan tilrettelegge for vekt/fettreduksjon, redusere insulin og inflammasjon samt cellereparasjon.

«[...] [A]utophagy has once again brought the various forms of fasting and their effects on the metabolism into focus. Here an extension of the nocturnal fasting period or the introduction of individual fasting days (intermittent or periodic fasting) not only seem to

---

17 Leptin er et hormon som produseres i fettvev og som deltar i regulering av kroppsvekten (www.snl.no)

18 Glukagon er et proteinhormon som dannes i alfacellene i Langerhans' øyer i bukspyttkjertelen og som bidrar til å øke blodsukkeret. Det virker også noe inn på fett- og proteinstoffskiftet (www.snl.no)

19 Etter lipolyse i fettcellene diffunderer fettsyrer og glyserol ut av fettcellene og over i blodbanen. I blodbanen bindes fettsyrene til transportproteinet albumin, fraktes til kroppens vev og organer og er tilgjengelig som energikilde (www.snl.no)

favourably influence weight and insulin sensitivity, but would also appear to have anti-inflammatory effects» (Faerber 2018: 60).

### 4.3 Kosthold kan bidra til å reversere lipødemfett (?)

Ti av de inkluderte kildene trekker frem lav-karbo/ketogen diett i forbindelse med lipødem:

---

Amato 2020; Dayan et. al. 2017; Faerber 2018; Fetzer & Fetzer 2016; Fetzer & Wise 2015; Keith et al. 2017; Keith et. al. 2020; Puchalska & Crawford 2019; Sanchez-De la Torre et. al. 2018 og Williams 2018b

---

Fetzer & Fetzer (2016), som har foretatt et kvalitativt studie på 250 lipødepasienter i England, avdekket blant annet at lav-karbo kosthold ble fremhevet som mest effektivt på å redusere symptomer ved lipødem. I tillegg viser Keith et. al. (2017) til et forholdsvis lite studie (n=12), men konklusjonen viser at ketogen diett hadde best innvirkning både med henhold til vektreduksjon, ødemreduksjon og økt helse relatert livskvalitet. Amato (2020) stiller spørsmål om ketogen diett kan tenkes som ledd i behandling av lipødem, og da med tanke på å redusere inflammasjon, og for å påvirke det lipødematøse fettvevet. «In terms of weight loss and symptomatology, the ketogenic diet seems to be particularly effective for lipoedema» (Faerber 2018: 62).

Da både pasient og faggruppen stiller store spørsmål om hvorvidt denne typen kostplan er tilrådelig, samt hvordan mange eksperimenterer med dette på egenhånd ser jeg her et behov for å gå litt mer i detalj. Sammenhenger mellom dette kostholdet og symptomer ved lipødem relateres både til å redusere insulin og inflammasjon, men en forskjell ved for eksempel Low-Carb-Healthy-Fat (LCHF) i forhold til andre anti-inflammatoriske kosthold, er at insulinet stabiliseres og holdes lavt, inflammasjon reduseres og holdes nede. Her unngås svingninger av insulin, og kroppen påvirkes til å bruke fett som drivstoff når inntak av karbohydrater er tilstrekkelig lavt. Således er interessen omkring LCHF stor, kanskje spesielt fordi den videre hypotesen om kostholdet åpner for at ketogen kost også kan redusere det lipødematøse fettvevet.

#### 4.3.1 Lav-karbo/ketogent kosthold

«[...] we discuss possible mechanisms that allow a ketogenic diet to ameliorate many of the clinical features of lipedema to support our hypothesis of the potency of this dietary intervention for lipedema. Specifically, we examine the proven effectiveness of a ketogenic diet on clinical features of lipedema including excessive adipose tissue deposition, metabolic and hormonal dysfunction, edema, inflammation, easy bruising,

pain, and quality of life. We discuss how the metabolic changes induced by a ketogenic diet may alter the hyper-inflammatory state [and] reduce symptoms. [...] It is our intent that this paper will lead to improved nutritional management of lipedema and to stimulate future research in this area of study» (Keith et. al. 2020: 1).

Flere kilder fremhever at lav-karbo/ketogen kost har vist gode resultater for mange pasienter i forbindelse med å redusere symptomene ved lipødem (Herbst 2019; Fetzer & Fetzer, 2016; Williams 2018b; Dayan et al. 2017). På den andre siden sier AL-Ghadban et. al. (2019) at verken ketogen kost eller fasting vil påvirke lipødemfett. Sistnevnte uttalelse kommer med henvisning til to studier hvor den ene (Pouwels, Huisman, Smelt, Said & Smulders (2018) ser på lipødem etter fedmekirurgi og har utgangspunkt i to pasienter og litteratur, men ketogent kosthold er ikke nevnt. Det andre studiet (Sun, Tordjman, Clément & Scherer 2013) ser på fibrotisering og dysfunksjon av fettvev, men nevner heller ikke ketogen diett (ketogenic diet, ketones, ketosis, LCHF).

Keith et. al. (2020) påpeker at det er flere sannsynlige årsaker til at LCHF har positive sammenhenger med lipødem. Dette begrunnes ved at fettcellene/adipocytterne særskilt for lipødem tenkes å kreve lavere nivå av insulin, (i motsetning til andre fettceller), for at lipolyse skal inntreffe. Altså kan en tenke at jo lavere insulinnivået er, jo mer åpner adipocytterne opp for å slippe ut energi<sup>20</sup> og slik reduseres. På den annen side vil en relativt liten økning av insulinnivå hindre lipolyse, og påvirke adipocytten til å heller ta til seg energi (lipogenese). Adipocyttcellene ved lipødem har nedsatt glukagonsensitivitet og er insulinresistent til tross for tilstedeværelse av systemisk insulinsensitivitet. LCHF som intervensjon årsaksforklares på følgende måte:

«ketogen diett resulterer i reduksjon av adipocyttstørrelse, plasmainsulin og leptin. Ettersom høyere insulinnivå fremmer lipogenese og adipocytthypertrofi, resulterer et kosthold med lite karbohydrater i lavere og mer stabile nivå av blodsukker og insulin. Disse effektene er viktige hensyn ved behandling av lipødem. Vi foreslår at metabolske forandringer induert av ernæringsmessig ketose kan ha vidtrekkende implikasjoner for å håndtere den særskilte spredningen av adipocytter og den hyperinflammatoriske responsen som finnes i lipødem på tre forskjellige måter; 1, ved å redusere den totale mengden kroppsfett gjennom energibehovdrevet lipolyse. 2, ved å redusere insulinnivå lavt nok til å tillate lipolyse av lipødemadipocytter og samtidig undertrykke appetitten gjennom en tilstrømning i glukagon, og 3, ved å forhindre ytterligere progresjon av tilstanden, tidligere ansett for å være umulig» (Keith et. al. 2020: 4, min oversettelse).

---

20 Via oksidasjon av fett, omtales under.

Dette kan forstås som at ved å øke mengden fett og proteiner i kosten, samt redusere karbohydratinholdet, vil energitetthet og metabolsk effektivitet være høyere. Høyere energitetthet gir forlenget metthetsfølelse som medfører redusert antall måltider per dag, samtidig øker metabolismen nedbrytningen av fettcellene for å fremskaffe energi i mangel av glukose. Dette kan påvirke til å redusere total mengde kroppsfett grunnet lavere totalinntak av næring kombinert med økt forbrenning. I tillegg påvirkes glukose og insulin i mindre grad av kosten man inntar og holdes stabilt lavt, som igjen taler for redusert påvirkning av insulin på fettceller. Når insulin ikke påvirker fettcellene kan adipocytterne tenkes å ha bedre forutsetning til å frigi energi (oksidering av fett) som kroppen kan bruke som drivstoff av mangel på karbohydrater. Forskning viser at reduserte nivåer av insulin fører til reduksjon av lipogenese og fett (Paoli, Rubini, Volek & Grimaldi 2013, i Keith et. al. 2020). Altså, mindre insulin tilrettelegger for reduksjon av fettceller og samtidig økt forbrenning av eksisterende fettvev.

For å gi innsikt i bakgrunn for aktuelle sammenhenger mellom ketogen kost og sammenhenger med symptomer ved lipødem, har jeg i denne besvarelsen sett utvidet på litteraturen det henvises til. Dette for å gi en utvidet belysning av aktuelle sammenhenger, og årsaksforklaringer. I litteraturen vises det spesielt til litteratur av forfatterne Eric Westman<sup>21</sup>, Jeff Volek<sup>22</sup>, Stephen Phinney<sup>23</sup> og Richard Feinman<sup>24</sup>.

Sukker i form av karbohydrater er i hovedsak primærkilde til vårt energi-inntak (Feinman 2019: 28). Når inntaket av karbohydrater er lavt nok kan det måles ketonlegemer i blod og/eller urin. Dette er en indikasjon på at metabolismen ikke lenger benytter sukker, men i mangel av dette heller benytter oksidert fett som drivstoff (ibid.). Leveren konverterer da fettsyrer til ketonlegemer som reiser til andre organer via blod. Denne prosessen er spesielt viktig når verdier av blodsukker går ned og en energikilde for organer som hjernen må opprettholdes. Ketonmetabolisme består av

---

21 Eric Westman, Md, Associate Professor of Medicine, Duke University.

22 Jeff Volek, PhD Kinesiology/Nutrition, Pennsylvania State University 1999, MS Exercise Physiology, Pennsylvania State University 1995, BS Dietetics, Michigan State University 1991.

23 Steve Phinney is a physician-scientist who has spent 35 years studying diet, exercise, fatty acids, and inflammation. He has held academic positions at the Universities of Vermont, Minnesota, and California at Davis, as well as leadership positions at Monsanto, Galileo Laboratories, and Efficas. Dr. Phinney has published over 70 papers and several patents.

24 Richard David Feinman is Professor of Cell Biology (Biochemistry) at the State University of New York. His current interest is in nutrition and metabolism, specifically in the area of diet composition and energy balance. Work in this area is stimulated by, and continues to influence, his teaching in the Medical School where he has been a pioneer in incorporating nutrition into the biochemistry curriculum. Dr. Feinman is the founder and former co-Editor-In-Chief (2004-2009) of the journal, *Nutrition&Metabolism*. Dr. Feinman received his BA from the University of Rochester and he holds a PhD in chemistry from the University of Oregon.

oksidasjon av fettsyrer og utnyttelse av ketonlegemer ved mitokondrier, spesielt i organer med høyt energibehov (Puchalska & Crawford 2019). Sentralnervesystemet (SNS) benytter hovedsakelig glukose som energi. I perioder med forlenget faste eller svært lav tilgang på karbohydrater tvinges SNS til å endre drivstoffkilde. Denne alternative drivstoffkilden kommer da fra fra ketonlegemer som skilles ut gjennom fettoksidasjon i leveren (Paoli et. al. 2013: 789). Når metabolismen benytter fett som drivstoff holdes blodsukker stabilt lavt, som igjen innvirker til reduserte nivåer av insulin, som altså kan være spesielt interessant ved lipødem.

De fordelaktige responsene ved en ketogen diett i følge Feinman (2019) er proporsjonalt med mengdene av karbohydrater man inntar. Garcia-Caballero et. al (2019) viser til at LCHF-kosthold både øker lymfesystemets funksjon og vekst, og gir samtidig redusert infiltrasjon av anti-lymfangiogenetiske immunceller og reduserer ødemer. Det vises i tillegg til at ketonlegemer produserer mer energi sammenlignet med glukose (Paoli et. al. 2013: 790). Dette kan understøtte påstander fra Keith et. al (2020) om redusert måltidsfrekvens grunnet forlenget metthetsfølelse. Terapeutisk bruk av LCHF særlig i forbindelse med vekt tap forklares ved at ketonlegemer modifierer hormonnivåer som igjen påvirker appetitt. Vekttapet forklares av Paoli et. al. (2013: 790) ved fire faktorer:

- Apetittreduksjon som følge av økt metthetsfølelse, effekt på hormoner som kontrollerer appetitt, samt appetittreduserende effekter av ketonlegemer
- redusert lipogenese og økt lipolyse<sup>25</sup>
- økt metabolsk effektivitet ved konsumering av fett
- økt metabolisme av glukogenese og termisk effekt av proteiner.

Ovennevnte årsaksforklaring utdypes av Keith et. al. (2020: 4) som underliggende mekanismer til hvorfor LCHF sannsynligvis også vil ha sammenheng med symptomer ved lipødem.

Både LCHF og perioder med fasting settes i sammenheng med at ketoner (og da særskilt  $\beta$ -hydroxybutyrate) inhiberer (nlrp3) inflammasjon. Det kan dermed tenkes en terapeutisk effekt av forhøyet ketonnivåer mot tilstander og sykdommer som drives av (nlrp3) inflammasjon (Youm et. al. 2015: 2). Ketonlegemers evne til å dempe inflammasjon understøttes av Netea & Joosten (2015: 513). Økte nivåer av ketonlegemer settes i forbindelse med nedsatt inflammasjon og kan på den måten tenkes som et relevant virkemiddel for å redusere inflammatoriske symptomer blant annet ved lipødem. Nlrp3 inflammasomet er tidligere omtalt som en bakenforliggende pådriver for

---

25 Mindre lagring av fett og samtidig økt nedbrytning av fettvev, (min anmerkning).

inflammasjonen forbundet med lipødem (Keith et. al. (2020: 10-11). Videre viser de til Volek et. al. (2008), som i sitt studie har demonstrert «signifikant reduksjon i proinflammatoriske markører» ved en ketogen diett. Både nlrp3 og TNF- $\alpha$  vil reduseres ved et velformulert ketogent kosthold. Camell et. al. (2015: 7-10) viser til at insulinresistens kan drives av inflammasjon og at kronisk forhøyet nivå av fettsyrer bidrar til utvikling av inflammasjon og insulinresistens. De viser til at ketonlegemer blokkerer sammensetning av nlrp-3 inflammasomet og at ketonlegemer bidrar til aktivering av immunsystemet under gitte metabolske forhold (som ketogen kost tilrettelegger for, min anmerkning). I forenklet perspektiv kan et kosthold som fremtvinger oksidasjon av fettsyrer antas å redusere slike nivåer og dermed redusere inflammasjon og insulinresistensen i tillegg til å forbedre immunforsvaret. Her er altså nok en hypotetisk sammenheng mellom hvordan kosthold kan påvirke symptomer ved lipødem.

Garcia-Caballero et. al. (2019: 670) omtaler at ketonlegemer bidrar til nydannelse av lymfebaner (lymfangiogenese) og at dette må forskes videre på som mulig ledd i behandling av sekundære lymfødemer. Child et. al. (2010: 2) viser til at fettansamlinger omkring inguinale (lysk) lymfekjertler kan komprimere lymfekjertlene, og medvirke til nedsatt transport av lymfatisk væske fra bena som fører til et sekundært lymfødem. Det er dermed ikke utenkelig at økt mengde ketonlegemer kan ha sammenheng med å redusere fettansamlinger og påfølgende press mot lymfekjertler, og samtidig bidra til nydannelser av lymfekar. Dette kan sådan forårsake bedre transport av lymfatisk væske som bedrer sekundære lymfødemer, og samtidig stimulere til vekst av lymfebaner og på den måten redusere væskeopphopning og hevelser.

Når ketogent kosthold synes å bidra til å redusere ødemer (Camell et. al. 2015: 15) virker det også relevant i forhold til lipødem og symptomer, særskilt ved progresjon fra lipødem til lipolymfødem. Når det gjelder lipødemets kobling til østrogenhormon som i flere kilder omtales som involvert i patologien (Suga et. al. 2009; Szèl et. al. 2014; Wounds UK 2017 m.fl), påpeker Keith et. al (2020: 14) at østrogen tenkelig medvirker til å motvirke oksidering av fett, og samtidig øke fettvevets insulinsensitivitet. På denne måten kan dermed østrogen fremme lipogenese samtidig som det hemmer lipolyse.

Litteraturen omtaler relevante sammenhenger mellom LCHF og lipødem, men det påpekes at dette forutsetter et langt tidsperspektiv, innsikt i metabolske prosesser og korrekt sammensetning av LCHF i tråd med hva retningslinjer beskriver. Det er også en diskusjon i feltet i forhold til



helsekonsekvenser ved høyt inntak av fett, spesielt høyt kolesterol og påfølgende hjerte- og karlidelser. I forhold til lipødem viser også litteraturen til forskning som ser ut til å bekrefte slik fare og økt dødelighet (all-cause mortality) ved kosthold bestående av lite karbohydrater og mye fett (Erlich et. al. 2015). Dersom ketogen kost kan vise sammenhenger med reduserte symptomer assosiert med lipødem, er det vel og bra, men dersom kostholdet er helseskadelig blir bildet med ett mer uklart. Litteraturen om lipødem varierer med henhold til hvor mye det ketogene kostholdet omtales og vektlegges. Erlich et al. (2015: 68) fraråder for eksempel ketogen kost;

«A low carbohydrate or verylow-carbohydrate ketogenic eating pattern promotes short term weight reduction, which provides some benefit for people with lymphedema or lipedema. However, a meta-analysis of large cohort studies concluded that low-carbohydrate diets are likely unsafe because they significantly increased risk of all-cause mortality compared to conventional Western diets.»<sup>26</sup>

10 av kildene i den inkluderte litteraturen omtaler altså at ketogen kost kan vise lovende resultater på lipødem og assosierte symptomer, mens en kilde hevder at lavkarbo-dietter kan være helsefremmende for lipødempasienter, men fraråder ketogen kost på bakgrunn av økt fare for dødelighet. Dette tegner opp et motstridende bilde. Ifølge Feinman (2019) kan slike motstridende uttalelser være grunnet i ulike måter å definere lav-karbo/ketogent kosthold;

«[...] definitions are important. Authors in the nutritional literature give themselves license to call anything that they want a low-carbohydrate diet. With a straw man in hand, it is not hard to show that a low-carbohydrate diet is dangerous to your health, but the results have very little to do with the actual established guidelines».

Noakes & Windt (2016: 9)<sup>27</sup> definerer lav-karbo/ketogen kost på følgende måte:

▶ Moderate carbohydrate diet (26–45% of daily kcal)	▶ LCHF diet (<26% of total energy intake or <130 g CHO/day)	▶ Very LCHF (ketogenic) diet (20–50 g CHO/day or <10% of daily kcal of 2000 kcal/day diet)
---	---	--

«Reduced carbohydrate diets are those that have carbohydrate intakes below the Dietary Guidelines for Americans (DGA) recommendations (of 45– 65% of total energy intake). However, we define LCHF diets as those that restrict carbohydrate intake to 130 g/day or less. Very LCHF (ketogenic) diets may induce ketosis in some people. Though individual responses vary, ketosis usually occurs in people who restrict their carbohydrate intake to below 20–50 g/day with some degree of protein restriction. Since the carbohydrate content of the diet is significantly reduced, the relative proportion of energy derived from protein and fat will increase. In practice, however, LCHF diets typically produce a reduction in hunger, with the result that the individual's total caloric

26 Studien det refereres til er: *Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies* (Noto, H., Goto, A., Tsujimoto, T., Noda, M., 2013).

27 Prof Noakes (MBChB, MD, DSc(Med)) has published more than 750 scientific books and articles. He has been cited more than 19 000 times in scientific literature, has an H-index of 71 and has been rated an A1 scientist by the National Research Foundation of South Africa for a second 5-year term.

consumption will usually decrease on the LCHF diet, sometimes significantly. Therefore, even though the relative contribution of fat to dietary energy intake may increase, the absolute fat intake may not. As a result, the term 'high fat' diet may be misleading. Hence, the term lowcarbohydrate healthy fat is probably more appropriate»

Faerber (2018) henviser blant annet til Noakes når hun omtaler potensiell verdi av ketogen kost i sammenheng med lipødem. Ulike og uklare definisjoner kan danne grobunn for misoppfattelser, og i så måte føre til helseskade (jf. Noto, Goto, Tsujimoto & Noda 2013).

Keith et. al (2020: 14) påpeker at karbohydratrik kost som inneholder mer enn 45% karbohydrater settes i sammenheng med økt forekomst av depresjon og angst, og at det usunne samspillet mellom spiseforstyrrelser, karbohydrattrang og stemningsdysregulering kan brytes av et ketogent kosthold. Kosthold med «normale» eller høyere mengder av karbohydrater vises her å være ugunstig.

På den ene siden vises det til studier som fremhever at lav-karbo/ketogen kost er helseskadelig, mens andre studier peker på at et slikt kosthold kan være helsefremmende<sup>28</sup>. Dette er viktig å ha i bakhodet når man diskuterer kostholdsendringer. Det er et sammensatt og komplekst område. Tilpasning til nytt kosthold tar tid og krever innsikt i både egne forutsetninger og kunnskap om kosthold (Westman, Phinney & Volek 2010; Feinman 2019; Eenfeldt 2014). Bretsch et. al (2020) fraråder enhver kortsiktig diett, og er derfor også skeptisk til å anbefale en ketogen diett. Keith et. al. (2020) fremhever på sin side at terapeutisk bruk av ketogen kost, ikke er en kortsiktig diett, men må forstås som en varig livsstilsendring.

«None of us eats only healthy meals every single day, and that really isn't a problem. But studies have shown that it isn't a good idea for us to fail in our good intentions twice in one day. If we eat a healthy meal after having an unhealthy one, we're back on track. We don't have to be perfect. Good enough is good enough» (Bertsch et. al. 2020: 44).

---

28 WHI studien: Howard, B.V et al. (2006) Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease. The Women's Health initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295.655-666.

Raynskov, U. (2000) The Cholesterol Myths: Exposing the Fallacy That Cholesterol and Saturated Fat Cause Heart Disease. Washington, DC:NewTrends Publishing. Taubes, G. (2007) Good Calories, Bad Calories. New York:Alfred A. Knopf, 2007. Colpo, A. (2006) The Great Cholesterol Con. Morrisville, NC:Lulu Press 2006. Teicholz, N. The Big Fat Surprise; U. Raynskov, The Cholesterol Myths;G.Taubes, Good Calories, Bad Calories;G.Taubes, «The Soft Science of Dietary Fat», Science 291 (2001):2536-45;U.Ravnskov et al. «LDL-C Does Not Cause Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of the Current Litterature», Expert Review of Clinical Pharmacology 11, No. 10:959-70.

Artikkelen til Bretsch et. al. (2020) omtaler bevissthet på næringstetthet og energibalanse. De setter fokus på kosthold og vaner som synes å støtte opp under tidligere omtalte argumenter vedrørende måltidfrekvens, anti-inflammatorisk kost med lite karbohydrater og sukker, uprosessert mat og inntak av sunt fremfor usunt fett. De vil likevel ikke anbefale et bestemt kosthold, men fremmer heller generelle kostholdsvaner. De begrunner dette i at livsstilsendringer er krevende og avhenger av individuelle faktorer som motivasjon og psykologiske faktorer. Psykologisk støtte og tett oppfølging vil for mange være en sentral del av behandlingen, kanskje spesielt i tilfeller hvor behandlingens fokus rettes mot relativt store livsstilsendringer; «The best way for us to support our patients with lipoedema is to help them develop new self-management strategies by meeting them on an equal footing—as experts on themselves» (Bertsch. et. al. 2020: 44).

## 5 Oppsummerende refleksjoner

Det som er mest fremtredende etter denne litteraturgjennomgangen på sammenhengene mellom kosthold og symptomer ved lipødem, er at dette er et område som det er gjort lite forskning på. Det er mye ved tilstanden lipødem som vi fortsatt ikke forstår fullt ut, både når det gjelder tilstandens utbredelse og patofysiologi. Dette får også konsekvenser for hvor mye vi kan vite om behandling av lipødem, hva som kan virke og hvorfor. Ikke minst gjelder dette forståelsen av kostholdets rolle og hvilke sammenhenger kosthold kan ha med lipødemets utvikling, både gjennom å forverre eller forbedre tilstanden. Det trengs mer forskning både på patofysiologi, etiologi og behandling, og disse må også sees og forstås i sammenheng.

Som Buso et al. (2019) påpeker er feltet preget av påstander og konsensus. Dette støtter denne litteraturgjennomgangen opp under, men den viser også tendenser til økt interesse for feltet, med flere fagartikler og reviewartikler om lipødem utgitt i de senere år som alle understreker at det er et stort behov for mer forskning på tilstanden. Både når det gjelder litteratur om lipødemets utbredelse og patofysiologi generelt og litteratur om lipødem og kosthold spesielt, kjennetegnes litteraturen også av til dels motstridende informasjon og utsagn. Der noen peker på at lymfødem er en sentral komponent ved lipødem, viser andre til at det ikke er belegg for lymfatiske ødemer ved tilstanden. Der enkelte fremhever at tilstanden har stor utbredelse (og til og med omtaler det som en epidemi, jf. Forner-Cordero 2012), peker andre på at det er lite belegg for dette og viser til at forekomsten kan være så lav som under 1 % av den kvinnelige befolkningen. Der noen fremhever at slanking

ikke har noen innvirkning på lipødemfettvevet, og at kosthold derfor kun kan bidra til å hindre progresjon, fremhever andre at kosthold kan være et viktig verktøy for å lette symptomer.

Lite kunnskap og lite forskning er altså det overordnede inntrykket og «funnet» etter denne litteraturgjennomgangen av sammenhengene mellom lipødem og kosthold. Etter flere databasesøk, og utstrakt kontakt med eksperter i feltet både nasjonalt og internasjonalt, ble kun to studier som fokuserte på lipødem identifisert, og ingen studier som fokuserte på kosthold ved lipødem ble avdekket. En studie om kosthold relatert til lymfødem og fedme ble inkludert da dette anses som relevante komponenter ved lipødem.

Lipødem er en kompleks og sammensatt tilstand, der flere perspektiver er nødvendig for å forstå tilstanden og for å gi nødvendig oppfølging av pasienter. Tilstanden har stor innvirkning på pasientens liv og helse, som beskrevet av flere forfattere (Fetzer & Fetzer 2016; Alwardat 2019; Romeijn et al. 2018). Lidelsen påvirker både fysisk og psykisk helse, og har sosiale implikasjoner. Pasientgruppen opplever å ikke bli trodd, og det går derfor ofte lang tid før de får diagnosen. Som nevnt innledningsvis er gjennomsnittsalderen for å få diagnosen 44 år, på tross av at tilstanden som oftest bryter ut i puberteten (Fetzer & Fetzer 2016). Stigma og skam ble rapportert som følge av å bli feildiagnostisert med fedme, men ikke klare å redusere vekten eller fettvevet i de affiserte områdene. Som Fetzer og Fetzer (2016) viser til opplever pasientene lettelse over å bli trodd når de først får diagnosen, men samtidig føler de frustrasjon og frykt over at det er en tilstand hvor det ikke finnes en kurativ behandling, og få behandlingsmuligheter for å lette symptomer og håndtere tilstanden.

Økt fokus på tilstanden, og mer forskning på hva som kan hjelpe pasientgruppen, er derfor sterkt etterspurt. Denne litteraturgjennomgangen har vært utført med dette som bakteppe, og har vært basert på et ønske om å få en oversikt over hvilke sammenhenger som omtales i litteraturen mellom lipødem og kosthold. Gjennomgangen av litteraturen kan bidra til mer kunnskap på området, peke på kunnskapshull og behov for videre forskning, til hjelp for både pasienter og behandlere.

Litteraturgjennomgangen viste at sammenhengen mellom kosthold og lipødem overordnet omtales på tre ulike måter; 1) kosthold kan hindre progresjon, 2) kosthold kan redusere symptomer og 3) kosthold kan reversere eller redusere lipødemfettvev. Rekkefølgen på disse tre kategoriene viser også til hvilke sammenhenger det er mest evidens for. Det er størst evidens for at kosthold kan ha et ledd i å hindre progresjon og opprettholde funksjon ved lipødem, med 33 av 37 kilder som omtaler

dette, også de med størst kvalitetsmessig validitet. Disse kildene fremhever at slanking, tradisjonelt forstått i form av kalori restriksjon, ikke virker på lipødemfettvevet, grunnet spesielle patofysiologiske trekk ved tilstanden som gjør det abnormale fettvevet mer resistent mot slanking. Fordi overvekt ofte koeksisterer med lipødem, beskrevet som tilleggs sykdom hos 55% (Child et al. 2010 ) til 88% (Bertsch et al. 2020), oppfordres lipødepasienter likevel til en sunn livsstil og sunt kosthold. Vektoppgang og fedme bidrar til ytterligere forverring av tilstanden, og vektkontroll er derfor omtalt som et viktig ledd i håndtering av tilstanden for å hindre progresjon og opprettholde funksjonsevne. Samtidig påpeker flere forfattere, blant annet Child et al. (2010) at slanking bidrar til å fremheve den uproporsjonale distribueringen av fettvev som karakteriserer tilstanden og dette kan virke svært psykisk belastende.

I tillegg til omtaler av at kosthold kan bidra til å hindre progresjon av tilstanden, er det flere kilder (16 av 37) som trekker frem at kosthold også kan bidra til symptomlette. Dette settes i den inkluderte litteraturen i sammenheng med trekk i lipødemets patofysiologi, hvor lavgradig kronisk inflammasjon og insulinresistens beskrives som nøkkelfaktorer. Kildene som omtaler at kost kan bidra til å redusere symptomer, peker på at visse matvarer kan ansees å trigge inflammasjon og derfor bør unngås. Et kosthold som både unngår inflammasjonstriggere og i tillegg inkluderer matvarer som anses å dempe inflammasjon omtales gjerne som et anti-inflammatorisk kosthold. 16 av 37 kilder anbefaler et slikt kosthold til personer som lider av lipødem. Selv om det ikke er gjort egne studier på dette, kan det synes ut fra koblinger til særskilte trekk ved tilstandens patofysiologi og i lys av at andre ikke-smittsomme sykdommer med betydelig innslag av inflammasjon har visst effekt av denne typen kosthold, at dette er et område som bør undersøkes nærmere.

Lavkarbo eller ketogen diett trekkes frem av 10 av kildene i den inkluderte litteraturen som spesielt effektiv for lipødepasienter. To av tre vitenskapelige studier som er inkludert i litteraturstudien fremhever slike dietter, den ene på bakgrunn av selvrapporing fra 250 kvinner i pasientgruppen (Fetzer & Fetzer 2016), mens den andre er en intervensjonsstudie med ketogen diett på 12 lipødepasienter (Keith et al. 2017). Litteraturen viser til flere teoretiske sammenhenger mellom patofysiologiske trekk ved lipødem og et kosthold med betydelig redusert karbohydratinhold, ofte i kombinasjon med høyere fettinntak. Tre av kildene (hvorav et av studiene) antyder at et slikt kosthold kan tenkes å bidra til å reversere tilstanden ved å redusere lipødemfettvevet. Dette, i kombinasjon med at flere pasienter, som nevnt innledningsvis, forteller at de opplever stor nytte av å legge om til et ketogent kosthold, gjør at dette er et interessant område for videre forskning.

Særlig ville det være ønskelig med intervensjonsstudier som ser på effekten av ketogen/lavkarbo kosthold og lipødem.

Avslutningsvis vil jeg også trekke frem at som med alle livsstilsendringer, er det mange faktorer som spiller inn og må tas hensyn til utenom de rent kostholdsmessige. Endring av vaner er krevende, ikke minst ved svært inngripende endringer som en ketogen diett kan være.

Livsstilsendringer er sammensatt og komplekst og krever både innsikt, motivasjon og støtte. Dette er individuelle faktorer som gjør at det er vanskelig å anbefale en bestemt diett for lipødepasienter. Psykologisk støtte og god oppfølging fremheves derfor som et viktig ledd i behandling av lipødepasienter når de skal håndtere lidelsen og ved livsstilsendringer (uavhengig av type diett). Når det fremgår at pasienter som får diagnosen opplever frykt og mismot fordi de blir møtt med at det finnes få behandlingsmuligheter og ingen kur (Fetzer & Fetzer 2016), peker det mot et stort behov for videre forskning. Det å bli møtt med at det er lite som kan gjøres for å bedre tilstanden, kan oppleves svært belastende. Det er derfor av stor betydning både for behandlere og pasienter at det forskes på behandlingsmuligheter som kan hjelpe denne pasientgruppen.

## 6 Referanser

- AL-Ghadban, S., Cromer, W., Allen, M., Ussery, C., Badowski, M., Harris, D., Herbst, K.L. (2018). Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. Hindawi. *Journal of Obesity*, Volume 2019, Article ID 8747461, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/8747461>
- Allen EV, Hines EA. (1940). Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1940;15:184-187
- Alwardat, N., Renzo, L.D., Alwardat, M., Romano, L., Santis, G.L., Gualtieri, P., Carrano, E., Nocerino, P., & Lorenzo, A.D. (2019). The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 1-6.
- Amato, A.C.M. (2020). "Is Lipedema a Unique Entity?". *EC Clinical and Medical Case Reports* 3.2 (2020): 01-07.
- Aragano, M., Mastrocola, R. (2017). Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients* 2017, 9(4), 385; <https://doi.org/10.3390/nu9040385>
- Arksey, H., O'Malley, L. (2005). Scoping Studies: Toward a Methodological Framework. *Int. J. Social Research Methodology* Vol. 8, No. 1, February 2005, pp. 19-32. DOI: 10.1080/1364557032000119616
- Armstrong, R., Burford, B., Doyle, J., & Waters, E. (2011). 'Scoping the scope' of a Cochrane review. *Journal of Public Health.* 33. 147. 10.1093/pubmed/fdr015.
- Arnold, K., Weinhold, K.R., Andridge, R., Johnson, K., Orchard, T.S. (2018). Improving Diet Quality Is Associated with Decreased Inflammation: Findings from a Pilot Intervention in Postmenopausal Women with Obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Volume 118, issue 11, November 2018, pp – 2135-2143
- Ashford, A. (2019). Understanding Fibrosis in Lipedema: Inflamed Subcutaneous Adipose Tissue (SAT), and Nodules. <https://lymphaticnetwork.org/news-events/understanding-fibrosis-in-lipedema-inflamed-subcutaneous-adipose-tissue-sat> (10.03.20).
- Aveyard, H. (2014). *Doing a literature review in health and social care : a practical guide*. 3. utg. Maidenhead: McGraw-Hill/Open University Press.
- Aytekin, N., Godfri, B., Cunliffe, A. (2019). 'The hunger trap hypothesis': New horizons in understanding the control of food intake. *Medical Hypotheses* Volume 129, August 2019, 109247. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109247>
- Baumeister, R.F., Leary, M.R. (1997). Writing Narrative Literature Reviews. *Review of General Psychology*, 1997, Vol. 1, No.3, 311-320. DOI: 10.1037//1089-2680.1.3.311
- Baumgartner A, Hueppe M., Schmeller W. (2016). Long-term benefit of liposuction in patients with lipoedema: a follow up study after an average of 4 and 8 years. *British Journal of Dermatology* (2016) 174: 956-960
- Bawaked, R.A. et al. (2017). Association of diet quality with dietary inflammatory potential in youth. *FOOD & NUTRITION RESEARCH*, 2017, VOL. 61, 1328961 <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1328961> 11
- Befring, E. (2007). *Forskningsmetode med etikk og statistikk* (2. utg. 2. oppl.). Oslo: Samlaget.

- Bellefontaine, SP., Lee, CM. (2014). Between black and white: examining grey literature in meta-analyses of psychological research. *J Fam Fam Stud.* 2014;23:1378-1388.
- Bertsch, T., Erbacher, G. (2018a). Lipoedema – myths and facts Part 1. *Phlebologie* 2018, 47:84-92. <https://doi.org/10.12687/phleb2411-2-2018>
- Bertsch, T., Erbacher, G. (2018b). Lipoedema – myths and facts Part 3. *Phlebologie* 2018, 47:188-197. <https://doi.org/10.12687/phleb2421-4-2018>
- Bertsch, T., Erbacher, G., Corda, D., Damstra, R. et. al. (2020). Lipoedema – myths and facts, Part 5: European Best Practice of Lipoedema – Summary of the European Lipoedema Forum consensus. *Phlebologie.* 10.1055/a-1012-7670.
- Blackhall, K. & Ker, K. (2007). Finding studies for inclusion in systematic reviews of interventions for injury prevention – the importance of grey and unpublished literature, *Inj Prev.* 2007 Oct; 13(5): 359. doi: 10.1136/ip.2007.017020
- Booth, A., Sutton, A., & Papaioannou, D. (2016). *Systematic approaches to a successful literature review* (2nd ed). Los Angeles. CA: Sage.
- Boland, A., Cherry, G., Dickson, R. (2017). *Doing a Systematic Review. A Student's Guide.* Second Edition.
- Buck, D.W., Herbst, K.L. (2016). Lipedema: A relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg – Glob Open.* 2016;4(9):e1043. Doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074
- Buso, G., Depairon, M., Tomson, D., Raffoul, W., Vettor, R., Mazzolai, L. (2019). Lipedema: A call to action. *Obesity*, volume 27, issue 10, october 2019. First published: 23 September 2019. <https://doi.org/10.1002/oby.22597>
- Camell, C., Goldsberg, E., Dixit, V.D. (2015). Regulation of Nlrp3 inflammasome by dietary metabolites. *Semin Immunol.* 2015 September;27(5):334-342. Doi:10.1016/j.smim.2015.10.004
- Canning C, Bartholomew JR. (2018). Lipedema. *Vasc Med.* 2018;23(1):88-90. doi:10.1177/1358863X17739698
- Caruana, M. (2018). Lipedema: A Commonly Misdiagnosed Fat Disorder. *Plastic Surgical Nursing.* 38. 149-152. 10.1097/PSN.0000000000000245.
- Chen S-G, Hsu S-D, Chen T-M, et al. (2004). Painful fat syn-drome in a male patient. *Br J Plast Surg* 2004; 57:282–286
- Child AH, Gordon KD, Sharpe P, et al. (2010). Lipedema: an inherited condition. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(4):970-976. doi:10.1002/ajmg.a.33313
- Dadras, M., Mallinger, P. J., Corterier, C. C., Theodosiadi, S., & Ghods, M. (2017). Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Longitudinal Study. *Archives of plastic surgery,* 44(4), 324–331. <https://doi.org/10.5999/aps.2017.44.4.324>
- Davis, K., Drey, N., Gould, D. (2009). What are scoping reviews? A review of the nursing literature. *International Journal of Nursing Studies* 46 (2009) 1386-1400. doi:10.1016/j.ijnurstu.2009.02.010
- Dayan et al. (2017). *Lipedema - The Disease They Call FAT: An Overview For Clinicians.* Boston, MA: Lipedema Simplified Publications, The Friedman Center for Lymphedema Research and Treatment at the Center for Advanced Medicine at Northwell Health in collaboration with Lymphatic Education & Research Network (LE&RN)
- D'Innocenzo S, Biagi C, Lanari M. (2019). Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2019;11(6):1306. Published 2019 Jun 9. doi:10.3390/nu11061306



- Eenfeldt, A. (2011) Matrevolusjonen, *Naturlig sunn med skikkelig mat*. Forlaget Lille Måne. 2. utgave, 2. opplag 2014.
- Erlich, C., Iker, E., Herbst, K.L. et. al. (2015). *Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide, foods, vitamins, minerals and supplements*. San Fransisco: Lymf Notes.
- Faerber, G. (2018). Obesity and chronic inflammation in phlebological and lymphatic diseases. *Phlebologie* 2018; 47:55-65. <https://doi.org/10.12687/phleb2413-2-2018>
- Feinman, R. (2019). *Nutrition in Crisis. Flawed Studies, Misleading Advice, and the Real Science of Human Metabolism*. London: Chelsea Green Publishing.
- Fetzer, A., Fetzer, S. (2016). Lipoedema UK Big Survey 2014 Research Report. *Lipoedema UK* July 2016, [www.lipoedema.co.uk](http://www.lipoedema.co.uk)
- Fetzer, A. & Wise, C. (2015). Living with lipoedema: Reviewing different self-management techniques. *British Journal of Community Nursing*. 20. S14-S19. 10.12968/bjcn.2015.20.Sup10.S14.
- Fife, C.E., Maus, E.A., Carter, M.J. (2010). Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition syndrome. *Adv Skin Wound Care*. 2010;23(2),81-92. Doi: 10.1097/01.ASW.0000363503.92360.91
- Fletcher, J. (2019). What to know about hyperinsulinemia. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326359>
- Foldi, E., Foldi, M. (2006) «Lipedema», in *Foldi's textbook of Lymphology*, M. Foldi and E. Foldi, Eds., vol. 420, Elsevier GmbH, Munich, Germany, 2006. (pp. 395-403)
- Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény L. (2012). Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome - systematic review. *Clin Obes*. 2012;2(3-4):86-95. doi:10.1111/j.1758-8111.2012.00045.x
- García-Caballero, M., Zecchin, A., Souffreau, J. et al.(2019). Role and therapeutic potential of dietary ketone bodies in lymph vessel growth. *Nat Metab* 1, 666–675 (2019). <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0087-y>
- Gough, D., Thomas, J., Oliver, S. (2012). *An introduction to systematic reviews*, 2nd edition (2017)SAGE Publications Ltd, London. (Chapters 1-6, pp. 1-146)
- Halk, A.B., & Damstra, R.J. (2016). First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebologie OnlineFirst*, Published on April 12, 2016 as doi:10.1177/0268355516639421
- Hardy, D., Williams, A. (2016). Best practice guidelines for the management of lipoedema. Chronic Oedema (2016) Clinical comment to; Wounds UK, Best practice guidelines: The management of lipoedema, London; Wounds UK (2017)
- Hart, C. (2018). *Doing a literature review: releasing the research imagination*, 2nd edition, Los Angeles, CA: Sage
- Harvey, J., Howell, A., Morris., Harvie, M. (2018). Intermittent energy restriction for weight loss: Spontaneous reduction of energy intake on unrestricted days. *Food Sci Nutr*. 2018;6:674-680. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.uis.no/doi/epdf/10.1002/fsn3.586>
- Haque, M., McKimm, J., Sartelli, M., Samad, N., Haque, S. Z., & Bakar, M. A. (2020). A narrative review of the effects of sugar-sweetened beverages on human health: A key global health issue. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology = Journal de La Therapeutique Des Populations et de La Pharmacologie Clinique*, 27(1), e76–e103. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27i1.666>

- Helsedirektoratet (2016). *Kosthåndboken – veileder i ernæringsarbeid i helse- og omsorgstjenesten*. Oslo: Helsedirektoratet. Utgitt juni 2012, sist endret september 2016.
- Herbst KL.(2012a). Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. (2012a) *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(2):155-172. doi:10.1038/aps.2011.153
- Herbst, K.L. (2012b). Lipedema and Obesity, what's the link?  
[http://www.obesityaction.org/wp-content/uploads/Lipedema\\_and\\_Obesity\\_online.pdf](http://www.obesityaction.org/wp-content/uploads/Lipedema_and_Obesity_online.pdf)
- Herbst KL. (2019). Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease. [Updated 2019 Dec 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.uis.no/books/NBK552156/>
- Jesson, J.K., Matheson, L., Lacey, F.M. (2011). *Doing your literature review: traditional and systematic techniques*. London: Sage.
- Johnstone, A. (2015). Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend?. *Int J Obes* **39**, 727–733 (2015). <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.214>
- Jungbauer, A., & Medjakovic, S. (2011). Anti-inflammatory properties of culinary herbs and spices that ameliorate the effects of metabolic syndrome. *Maturitas, Volume 71, Issue 3*, March 2012, Pages 227-239. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.009>
- Keith, L., Rowsemitt, C., & Richards, L. G. (2020). Lifestyle Modification Group for Lymphedema and Obesity Results in Significant Health Outcomes. *American Journal of Lifestyle Medicine, 14*(4), 420–428. <https://doi.org/10.1177/1559827617742108>
- Keith, L., Seo, C., Rowsemitt, C., Pfeffer, M., Staggs, M., Dudek, J., Wahi, M., Gower, B. (2020). *Ketogenic Solution as an Intervention for Lipedema*. Manuscript submitted for publication.
- Langendoen, I., Habbema, L., Nijsten, T.E.C., Neumann, H.A.M. (2009). Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. *BJD, British Journal of Dermatology*. DOI 10.1111/j.1365-2133.2009.09413.x
- Lòpez-Alarcòn, M. et al (2014). Excessive Refined Carbohydrates and Scarce Micronutrients Intakes Increase Inflammatory Mediators and Insulin Resistance in Prepubertal and Pubertal Obese Children Independently of Obesity. *Mediators of Inflammation* Volume 2014, Article ID 849031, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/849031>
- Lockwood, C., Borgess dos Santos, K., Pap, R. (2019). Practical Guidance for Knowledge Synthesis: Scoping Review Methods. *Asian Nursing Research* 13(2019) 287-294. Published by Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2019.11.002>
- Ma. T., Liaset, B., Hao, Q., Petersen, R.K. & Fjære, E., et al. (2011). Sucrose Counteracts the Anti-Inflammatory Effect of Fish Oil in Adipose Tissue and Increases Obesity Development in Mice. *PloS ONE* 6(6): e21647. Doi:10.1371/journal.pone.0021647
- Machi, L.A. & McEvoy, B.T. (2016). *The Litterature Review. Six Steps to Success* (3 ed). California: Corwin, SAGE.
- Mahood, Q., Van Eerd, D., Irvin, E. (2014.) Searching for grey literature for systematic reviews: challenges and benefits. *Res Synth Methods*. 2014;5:221-234
- Mattson, M.P., Longo, V.D., Harvie, M. (2016). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017 Oct;39:46-58. doi: 10.1016/j.arr.2016.10.005. Epub 2016 Oct 31.

- Mauvais-Jarvis, F. Clegg, D.J., Hevener, A.L. (2012). The role of estrogen in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev.* 2012;34;309-38
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., et. al. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *The British journal of nutrition*, 114(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Mitka, M. (2016). New Dietary Guidelines Place Added Sugars in the Crosshairs, *JAMA*. 2016;315(14):1440-1441. doi:10.1001/jama.2016.1321
- Munn, Z., Micah, D.J.P., Stern, C., et.al. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology* (2018) 18:43. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>.
- Namkoong, S., Cho, C.S., Semple, I., Lee, J.H. (2018) .Autophagy Dysregulation and Obesity-Associated Pathologies. *Mol Cells*. 2018 Jan 31; 41(1): 3–10. Published online 2018 Jan 23. doi:[10.14348/molcells.2018.2213](https://doi.org/10.14348/molcells.2018.2213)
- Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten (2015). *Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten*. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten.
- Netea, M.G., Joosten, L.A.B. (2015). Inflammasome Inhibition: Putting Out the Fire. *Cell Metabolism* 21, April 7, 2015. Elsevier Inc. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.012>
- Noakes, T., Windt, J. (2017). Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med* 2016;51:133–139. doi:10.1136/bjsports-2016-096491
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. (2013). Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies [published correction appears in PLoS One. 2019 Feb 7;14(2):e0212203]. *PLoS One*. 2013;8(1):e55030. doi:10.1371/journal.pone.0055030
- Okhovat, J.P., Alavi, A. (2015). Lipedema: A Review of the Literature. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* (2015) Vol.14(3)262-267. Doi: 10.1177/1534734614554284
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J.s., Grimaldi, K.A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* (2013) 67, 789-796. doi: 10.1038/ecjn.2013.116
- Paez, A. (2017). Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J Evid Based Med*. 2017;10:233-240. DOI: 10.1111/jebm.12266. (pp. 233-240)
- Peled, A.W, & Kappos, E. A. (2016). Lipedema: diagnostic and management challenges. *International journal of women's health*, 8, 389–395. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S106227>
- Peters, M,D,J., Godfrey, C.M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., Soares, C, B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*: September 2015 – Volume 13 – Issue 3 – P 141-146. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000050
- Pouwels, S., Huisman, H.J., Smelt, H.J.M, Said, M., Smulders, J.F. (2018). Lipoedema in patients after bariatric surgery: report of two cases and review of literature. *Clinical Obesity*, Vol. 8, Issue 2, April 2018. <https://doi-org.ezproxy.uis.no/10.1111.12239>
- Puchalska, P. & Crawford, P. (2019). Ketogenic therapies for lymphedema?. *Nature Metabolism*. 1. 656-657. 10.1038/s42255-019-0090-3.

- Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, et al. (2017). S1 guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(7):758-767. doi:10.1111/ddg.13036
- Romeijn, J.R.M, de Rooij, M.J.M., Janssen, L., Martens, H. (2018). Exploration of Patient Characteristics and Quality of Life in Patients with Lipedema Using a Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Jun;8(2):303-311. doi:10.1007/s13555-018-0241-6
- Sanchez-De la Torre, Y., Wadea, R., Rosas, V., Herbst, K.L. (2018). Lipedema friend and foe <https://www-degruyter-com.ezproxy.uis.no/view/journals/hmbci/33/1/article-20170076.xml>. DOI: <https://doi-org.ezproxy.uis.no/10.1515/hmbci-2017-0076> Published online: 09 Mar 2018.
- Sharma R, Sharma S. (2020). Physiology, Blood Volume. [Updated 2020 Apr 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526077/>
- Shavit E, Wollina U, Alavi A. (2018). Lipoedema is not lymphoedema: A review of current literature. *Int Wound J.* 2018;15(6):921-928. doi:10.1111/iwj.12949
- Simopolus, A.P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Oct;56(8):365-79. *Biomed Pharmacother.* doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
- Suga H, Araki J, Aoi N, Kato H, Higashino T, Yoshimura K. (2009). Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol.* 2009;36(12):1293-1298. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01256.x
- Sun, K., Tordjman, J., Clément, K., Scherer, P.E. (2013). Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. *Cell Metabolism* 18, October 1, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.016>
- Suri, H. (2020). *Ethical Considerations of Conducting Systematic Reviews in Educational Research*. O. Zawacki-Richter et al. (eds.), *Systematic Reviews in Educational Research*, [https://doi.org/10.1007/978-3-658-27602-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-658-27602-7_3)
- Szél E, Kemény L, Groma G, Szolnoky G. (2014). Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses.* 2014;83(5):599-606. doi:10.1016/j.mehy.2014.08.011
- Szolnoky, G. (2016). Currently the best treatment for lipoedema. *British Journal of Dermatology*, Volume 174, issue 5, May 2016, pp. 959-960. <https://doi-org.ezproxy.uis.no/10.1111/bjd.14449>
- Todd M. (2016). Diagnosis and management of lipoedema in the community. *Br J Community Nurs.* 2016;21(Suppl 10):S6-S12. doi:10.12968/bjcn.2016.21.Sup10.S6
- Tolkien, K., Bradburn, S. & Murgatroyd, C. (2019). An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* [Volume 38, Issue 5](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.09.011), October 2019, Pages 2045-2052
- Vasileva, L.V., Marchev, A.S., Georgiev, M.I. (2018). Causes and solutions to “globesity”: The new fa(s)t alarming global epidemic. *Elsevier. Food and Chemical Toxicology* 121 (2018) 173-193. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.071>
- Volek, J.S., Fernandez, M.L., Feinman, R.D., Phinney, S.D. (2008). Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res*;47:307-18. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2008.02.003>
- Wasserman, D.H. (2009). Four grams of glucose, *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Published online 2008 Oct 7. doi: 10.1152/ajpendo.90563.2008

- Westman, E.C. (MD), Phinney, S.D. (MD), Volek J.S. (PHD) (2010). *The new atkins for a new you*. Touchstone, An imprint of Simon & Schuster, Inc. 1230 Avenue of the Americas, New York, NY 10020.
- Williams, A. (2018a). Understanding the challenges of lipoedema. *Journal of Community Nursing*, 32 (2), pp. 34-41.
- Williams, A. (2018b). Lipoedema — a fat disorder: Considerations for GPNs. *Journal of General Practice Nursing*, 4 (3), pp. 36-42.
- Wisløff, F. & Fossum, S. (2012). *Forskning viser at...? Vurdering og formidling av medisinske forskningsresultater*. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Whittemore, R. & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing* 52 (5), 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- Whittemore R, Chao A, Jang M, Minges KE, Park C. (2014) Methods for knowledge synthesis: an overview. *Heart Lung*. 2014;43(5):453-461. doi:10.1016/j.hrtlng.2014.05.014
- Wounds UK. (2017). Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema. London: Wounds UK, 2017. Available to download from : [www.wounds-uk.com](http://www.wounds-uk.com)
- Youm, Yun-Hee et al. (2015). Ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.* 2015March;21(3):263-269. Doi:10.1038/nm.3804

#### Nettsider:

- NLLF. (2020, 14. juli). Lipødemdiagnostisering. Hentet fra; <https://www.nllf.no/lipodem/#diagnostisering> .
- Bryhn, N. (2016, sist revidert september 2019). Lipødem. Hentet fra: <https://www.lommelegen.no/overvekt/artikkel/lipodem/69026994>
- Dagbladet (2020, 26. mai). Slik behandlet Nina lipødem. Hentet fra: <https://www.dagbladet.no/tema/slik-behandlet-nina-lipodem/72182195>
- KK (2019, 5. nov). Johanna turte ikke bruke shorts på 20 år. Hentet fra: <https://www.kk.no/livet/johanna-turte-ikke-bruke-shorts-pa-20-ar/71769605>
- Vi.no (2019, 9. okt). Cecilies bein vokste ustoppelig. Hentet fra: <https://www.vi.no/helse/cecilies-bein-vokste-ustoppelig/71683215>
- WHO (2015, 4. mars). Guideline: sugars intake for adults and children. Hentet fra: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>
- Health.gov (2020, 30. jan). 2015 – 2020 **Dietary Guidelines for Americans**. 8th Edition. December 2015. Available at <https://health.gov/our-work/food-and-nutrition/2015-2020-dietary-guidelines>
- Cure Lipedema (2016, sist sjekket 30.08.2020). RAD-diet. Hentet fra: <http://www.curelipedema.org/rad-diet>
- Nobelprize.org (2016, 3.okt). [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016](https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/press-release/). Hentet fra: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/press-release/>
- Wikipedia (2020, sist sjekket januar 2020). Lipødem. Hentet fra: <https://no.wikipedia.org/wiki/Lip%C3%B8dem>

## Vedlegg 1

Studie om lipødemets patofysiologi	Al-Ghadban, S., Cromer, W., Allen, M., Ussery, C., Badowski, M., Harris, Herbst, K.L. (2019).	Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue	lipedema fat is highly resistant to diet and exercise [4–7].  Fibrosis follows inflammation resulting in fat that is difficult to lose by extreme measures (overexercise, caloric-restricting or ketosis-generating diets, fasting, and bariatric surgeries)  the inflammation generated stimulates fibrosis and difficulty in weight loss.	Resistent mot vektreduksjon og trening  Fasting og ketoseinduserende kost virker ikke.	[4]D.W.BuckandK.L.Herbst,(2016).  [5] K. L. Herbst, (2012a).  [6] C. L. Witte, M. H. Witte, E. C. Unger et al.(2000).  [7] B. R. Amann-Vesti, U. K. Franzeck, and A. Bollinger,(2001).  Fife 2010 Føldi 2006 Szel 2014 Suga 2009
narrativ review of litterature	Alwardat et. al. (2019)	The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature (2019).	These causes are emphasized on either genetic inheritance or hormonal changes [4, 7–9].  Third, the non-significant improvement of some approaches used to treat those patients such as diet and exercise [11, 12].	Hormonelt, genetisk.  Fysisk aktivitet og kosthold ikke fremhevet i behandling.	4. Child et al. (2010) 7. Fife et al. (2010) 12. Herbst KL (2012a)
	Amato, A.C.M. (2020).	Is lipedema a unique entity?	Associated with chronic low-grade systemic inflammation triggered mainly by external factors such as acute inflammation or inflammatory food intake.  After treatment of low-grade systemic inflammation (1), which I consider to be the first phase of lipedema treatment, there is an improvement in lipedema symptoms. Treating low-grade systemic inflammation (1) can lower symptoms but cannot cure all symptoms  Avoiding other inflammatory peaks will not stop fat deposition, but will lower fat deposition over time, lowering risk of lipedema complications. To reduce fat deposition, which I consider the third phase of treatment, we have fewer options, including surgical liposuction and ketogenic diet, both of which are associated with mixed results, probably because of the polygenic nature of the disease with large variation of expression. (Based on clinical and empirical data obtained in a focused approach with lipedema patients).  Lipedema appears to be a polygenic disease that is closely associated with and dependent on hormone expression and chronic low-grade inflammation. Proinflammatory and anti-inflammatory factors appear to influence lipedema symptoms. Treatment should include inflammatory manifestations using a three-phase approach: controlling low grade inflammation, selv-awareness of inflammatory triggers and surgical liposuction and/or ketogenic and anti-inflammatory diet.	Hormonelt og genetisk.  Krever innsikt om inflammatoriske triggere, anti-inflammatorisk kost behandler lavgradig inflammasjon, unngå inflammasjonstriggere for å lette symptomer og unngå progresjon, kan ikke kurere alle symptomer.  For å redusere lipødematøst fett virker ketogen kost lovende, men mixed results.  Pro- og anti-inflammatoriske markører kan påvirke symptomer  Trefase behandling; kontrollere lavgradig inflammasjon, bevissthet om individuelle inflammasjonstriggere, kirurgi og/eller ketogen/anti-inflammatorisk kost.	3. Buck DW and Herbst KL (2016).  7. Child AH., et al (2010).  12. Szél E., et al (2014).  19. Alwardat N., et al (2019).

Eksperter, evaluere empirisk evidens for populære påstander – myter.	Bertsch, T., Erbacher, G. (2018).	Lipedema Myths and Facts Part 3	we explicitly advise against diets or conservative weight reduction programmes. (Yo yo effect). The failure of conservative weight reduction programmes in the long term has been documented by many high-grade studies .  There is neither any scientific nor any empirical evidence for the popular statement that weight loss does not improve lipoedema. Our more than 10 years' clinical experience points to the exact opposite. Persistent weight loss leads to a marked improvement in symptoms and the patients are often symptom-free. We then speak of lipoedema in remission.	Unngå dietter.  Vektreduksjon virker (sunn livsstil/kirurgi) og reduserer symptomer.  Psykisk belastende (spiseforstyrrelser)	Child 2010 herbst 2012b dayan 2017 /the disease they call fat) herbst 2012a faerber 2018
Eksperpanel – best practice.	Bertsch et. al. (2020).	Lipedema Myths and facts Part 5	1. Short term diets must be avoided by all means. They almost always fail and often result in a yo-yo effect (75-83). Instead, change eating habits towards individually appropriate and adapted healthy diet for life. 2. The concept of energy balance has to be accepted, this must not imply mere calorie counting since it is by now evident that the different nutrients have different metabolic effects (84). 3.Information about pro- and anti-inflammatory effects of their dietary habits. In this context the reduction of hyperinsulinemia and the reduction of insulin resistance, which is present in most cases with additional visceral obesity, is of great importance for lipedema patients. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with visceral obesity but are also extremely important for patients with lipedema. (85). Hyperinsulinemia is the main cause of chronic inflammation; the vicious circle of obesity and gradually increasing hyperinsulinemia leads to a further increase in adipose tissue(86/87)	Unngå (kortsiktige) dietter.  Psykisk belastende (spiseforstyrrelser)  Anti-inflammatorisk kost.  Hyperinsulinemi som pådriver for inflammasjon.  Energibalanse utover kaloritelling. (makro/mikrosammensettnin g.  Omtaler kosthold i tråd med lav-karbo/keto, men er imot enhver navngitt diett.	<b>85</b> Faerber G. (2018). <b>86</b> Faerber G.(2017) <b>87</b> Cohen PG. (2001). al ghadban 2018, halk 2016, langendoen 2009, reich-schupke 2017, child 2010  Child 2010 herbst 2012b dayan 2017 /the disease they call fat) herbst 2012a faerber 2018
Artikkel om lipødem, skrevet av eksperter i feltet.	Buck, D.W: & Herbst, K.L. (2016)	Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions	failure to respond to extreme weight loss modalities.  patients are often misdiagnosed with lifestyle-induced obesity, and/or lymphedema, and subjected to unnecessary medical interventions and fat-shaming.  Unlike obesity, the adipocyte hypertrophy and swelling associated with lipedema are resistant to change with diet and exercise or bariatric surgery and caloric restriction. <sup>3</sup>  When discussing healthy eating, the focus should be on encouraging sustainable healthy, balanced changes in eating habits.	Psykisk belastning (spiseforstyrrelser)  Slanking virker ikke	3. Herbst KL. Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. (2012a)  Føldi 2006
Revireartikkel	Buso, G., Depairon, M., Tomson, D., Raffoul, W., Vettor, R., Mazzolai, L.	Lipedema: A call to action	Weight loss measures exhibit minimal effect on the abnormal body fat distribution, resulting in eating disorders, increased obesity risk, depression, and other psychological complaints  Hormonal influence should play a role.	Responderer ikke på vekttap, fører til spiseforstyrrelser, fedme, mm.  Hormonelt betinget, østrogen.	<i>former cordero 2012 okhovat 2015 child 2010 fife 2010 szel 2014 føldi 2006 langendoen 2009</i>



	(2019)		<p>Indeed, estrogens act as central mediators for food intake and energy consumption in the hypothalamus. In particular, ER-<math>\alpha</math> is expressed mainly by pro-opiomelanocortin neurons of the arcuate nucleus (35)</p> <p>Although dietetic strategies cannot prevent the disproportional fat distribution, they may reduce local inflammation, thus ameliorating symptoms and improving general well-being and overall health (83).</p> <p>Lifestyle changes cannot reduce fat deposition; however, obesity prevention is crucial because further adipose tissue deposition scarcely responds to diet and exercise. Notably, there is no specific diet for lipedema. However, because insulin promotes lipogenesis and insulin resistance worsens edema formation, a diet avoiding glycemic and insulin peaks and allowing adequate intervals between meals (i.e., isoglycemic diet) may be desirable.</p>	<p>Kosthold kan redusere lokal inflammasjon og forbedre symptomer.</p> <p>Hindre progresjon</p> <p>Ingen spesielle dietter, unngå økt insulin (fordi insuling gir lipogenese)</p> <p>måltidsfrekvens</p>	<p><i>herbst 2012a</i> <i>suga 2009</i> <i>al ghadban 2015</i> <i>reich schupka 2016</i> <i>halk 2016</i> <i>peled 2016</i> <i>fetzer wise 2015</i> <i>buck herbst 2016</i></p>
Pasientinformasjon	Canning, C., Bartholomew, J.R. (2018).	Lipedema	[...] healthy diet are recommended to prevent progression of lipedema. Although weight loss may not help, prevention of additional weight gain is important, as any weight gain to the affected body areas becomes difficult to treat.	<p>Sunn diett for å motvirke progresjon.</p> <p>Vekttap virker ikke</p>	Ingen referanser til kost.
tidsskriftartikkel om lipødem	Caruana, M. (2018).	Lipedema: A Commonly Misdiagnosed Fat Disorder	<p>Increased size of adipocytes (increased size and increased diameter than unaffected adipocytes); Hormonal effects; and Hereditry.</p> <p>Lipedema differs from obesity because it does not respond to diet and exercise.</p> <p>Although general obesity responds to diet and exercise, there is little response with lipedema fat because it is resistant to diet and exercise. Thus, many patients have been unsuccessful at losing weight</p> <p>Weight comes off the unaffected areas but not the areas where the lipedema fat exists.</p> <p>There is no cure for lipedema, but there are treatment options that might help slow down the progression.</p>	<p>Økte adipocytter</p> <p>hormonelt og genetisk.</p> <p>Responderer ikke på aktivitet eller kost, i motsetning til overvekt.</p> <p>Hindre progresjon</p>	<p>(Fife et al., 2010). Földi, M., &amp; Földi, E. (2007). Langendoen, S. I., Habbema, L., Nijsten, T. E., &amp; Neumann, H. A.(2009). Okhovat, J., &amp; Alavi, A. (2015). Wounds UK. (2017).</p>
Studie N= 67 Arv, phenotype. N=38 grundig undersøkt, metoden er utydelig.	Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, Mortimer PS. (2010).  Kvantitativt studie	Lipedema; An inherited condition	<p>The lack of response to weight-reducing diets would argue against a form of obesity. However, later in life lipedema can be complicated by obesity or lymphedema, in which case, historical symptoms are key to the diagnosis.</p> <p>Studie: Thirty-six of the 38 propositi(96%) reported that dieting failed to reduce weight below the waist,</p>	<p>Lipødem responderer ikke på vektreduksjon</p> <p>Kan ha sammenheng med østrogen, glukose/insulin og genetisk arv.</p> <p>Vekt nedgang oppleves som negativt (phenotype)</p> <p>Psykisk belastende</p>	Ingen referanser til kosthold og lipødem utover eget studie.



			<p>many lipedema patients choose not to diet because of the effect it has an emphasizing the dispro-portionate distribution of body fat.</p> <p>Many of the lipodystrophies are associated with abnormalities of glucose/insulin metabolism or have other syndromic features.</p>	(spiseforstyrrelser)	
Kliniske retningslinjer for praksisfelt	Dayan et al. (2017).	Lipedema, the disease they call fat	<p>In contrast to generalized obesity, lipedema fat is minimally affected by diet and exercise.<sup>12</sup></p> <p>Since lipedema fat is resistant to diet and exercise,<sup>4</sup> in most cases patients have been unsuccessful at losing weight despite repeated attempts that have included diuretics, moderate or extreme weight-loss regimens.</p> <p>Unlike obesity, lipedema fat is resistant to diet and exercise or bariatric surgery.<sup>4, 35</sup></p> <p>While calorie restriction has proven unsuccessful, current research on low carbohydrate/moderate protein/high fat (LCHF) has shown promise for weight and symptom management in lymphedema<sup>62</sup> and lipedema</p>	<p>Trening og kosthold for slanking viser ingen sammenheng.</p> <p>Low-carb/LCHF</p>	<p>4. Fife CE, Maus EA, Carter MJ. (2010).</p> <p>35. Buck DW, Herbst KL. (2016)</p> <p>Føldi 2006</p>
Fagartikkel	Faerber, G. (2018b).	Obesity and chronic inflammation in phlebological and lymphatic diseases	<p>there are also disease progressions, in which an asymptomatic lipohypertrophy only develops into a symptomatic lipoedema in the course of life, usually in a phase of marked weight gain. In both cases, this development may be reversible after weight loss and change in diet (50).</p> <p>In terms of nutrition, importance must be given, on the one hand, to its composition, as blood glucose and insulin peaks should be avoided in the context of a diet with low glycaemic load by abstaining from sugar and refined carbohydrates (56), but perhaps even more decisive is a reduction in the frequency of meals and abstaining from between-meal snacking. This is a radical turning away from the recommendation to eat many small, especially carbohydrate-dense meals. The awarding of the Nobel Prize in Medicine to Y. Ohsumi for his research on autophagy has once again brought the various forms of fasting and their effects on the metabolism into focus.</p> <p>Avoiding: • Sugar, fructose, refined carbohydrates, trans fats, • Omega-6 rich oils • Preservatives and additives, processed meat products • Meat from intensive rearing • Wheat • Reduction of sweeteners</p> <p>Increasing healthy fats: • Omega-3 fatty acids (cold-water fish) • Olive oil, nuts and seeds, • Meat and dairy products (full fat) preferably from pasture raised animals • High fibre diet, lots of fresh vegetables, moderate amount of fruit (preferably berries)</p> <p>Elimination/treatment of inflammatory diseases. Increase of insulin sensitivity</p>	<p>Sammensetning av kost. Glukose/insulin unngå. Unngå raffinerte karbohydrater. Utsett måltidsfrekvens i tråd med fasting. Reduser inflammasjon</p> <p>Unngå: sukker, fruktose, raffinerte karbo, transfett, omega-6, konserveringsmidler, prosessert kjøtt, hvete, søtningstoff,</p> <p>Ketogen diett pga vekt- og symptomreduksjon, og mulig påvirkning også på lipødemfettvev.</p> <p>Måltidsfrekvens</p>	<p>50. Faerber G. (2017).</p> <p>56. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al. (2015).</p> <p>66. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR et al. (2004);</p> <p>67. Westman EC, Feinman, RD, Mavropoulos, JC et al. (2007).</p> <p>68. Noakes T. (2013).</p> <p>Reich-Schupke (2017)</p>

			<p>by: • More exercise (especially aerobic) • Sufficient sleep • Stress reduction • Weight loss • Reduction of the number of meals • Intermittent fasting where appropriate • Ketogenic diet where appropriate.</p> <p>Numerous studies have already demonstrated a reduction in inflammatory parameters and cardiovascular risk factors associated with a ketogenic diet (very low carb ketogenic diet (VLCKD) (66–68).</p> <p>In terms of weight loss and symptomatology, the ketogenic diet seems to be particularly effective for lipoedema</p> <p>It not only leads to weight loss and degradation of visceral fat, but also to a reduction of the alimentary, i.e. not exclusively lipoedema-related, subcutaneous adipose tissue at the extremities. According to our own investigations, typical symptoms such as sensation of tension, oedema, often tenderness to palpation as well, are improved in more than 80% of cases, so that a reduction of the therapeutic measures is often possible (50). Interestingly, even patients with normal weight often experience a relief of their complaints by avoiding refined carbohydrates and sugars. Hence, this improvement is not only a consequence of weight loss, but most likely of the anti-inflammatory and anti-oedematous effects of the metabolic readjustment as well.</p>		
<p>Kvalitativ studie, N=250</p> <p>spørreundersøkelse, digital.</p>	<p>Fetzer &amp; Fetzer, (2016).</p>	<p>Lipoedema UK big survey 2014 research report.</p>	<p>98% had tried to lose weight by dieting, 82% were able to lose weight, but only 5% lost weight evenly from their body.</p> <p>When you can't change your shape through diet or exercise it can be upsetting and out of your control.</p> <p>Of the 28 people who ticked dietician, 75% said this was NOT effective.</p> <p>No diets stand out as being particularly helpful – the diet that was reported to have the most success (18%) was low carb.</p>	<p>Resistens mot trening og kost.</p> <p>Low carb.</p>	<p>Ingen henvisning til kost, uttalelser basert på eget studie.</p>
<p>Fagartikkel</p>	<p>Fetzer, A., Wise, C. (2015).</p>	<p>Living with lipoedema; reviewing different self management techniques</p>	<p>Some lymphoedema nutritionists recommend the Harvie and Howell (2014) 'two-day' diet, as they have noticed patients appear to experience easier, longer lasting weight loss using this programme (Hardy, 2015). The 2-day diet involves following a restricted, low carbohydrate, 1000 calorie diet for two consecutive days a week, and eating a healthy Mediterranean-style diet for the other five, non-restricted days. The diet has been popularised by Dr Michelle Harvie after her research (Harvie et al, 2013) found that a low carbohydrate, calorie-controlled diet for 2 days a week was more effective at losing excess weight for breast cancer patients than eating fewer calories every day.</p>	<p>Harvie &amp; Howell Mediterranean Lav-karbo, lav-kalori RAD diett Anti-inflammatorisk diett</p>	<p>Harvie M, Howell A (2014). Hardy D (2015). Harvie M, Wright C, Pegington M (2013).</p> <p>Fetzer &amp; Fetzer 2016 Langendoen 2009 Føldi 2006</p>

			Anecdotally, patients have reported finding other diets, such as the Rare Adipose Disorders (RAD) diet or antiinflammatory diets helpful; however, there is no evidence to demonstrate the effectiveness of a particular diet on lipoedema.		
Fagartikkel, undervisning smateriale	Fife, C.E., Maus, E.A., Carter, M.J. (2010)	Lipedema: A frequently Misdiagnosed and Misunderstood Fatty Deposition Syndrome	<p>Clinicians often refer to lipedema fatty deposits as being “diet resistant.</p> <p>Many patients endure treatments that will not improve their condition or embark on aggressive dietary programs that fail to result in weight loss in the legs.</p> <p>Research is needed in regard to diet composition, which might indicate the kind of diet likely to be most beneficial.</p>	<p>«Diet resistant»</p> <p>Vekttap påvirker ikke lipødematøse</p> <p>Mer forskning trengs</p>	Suga (2009) Langendoen (2009) Földi (2006)
Systematisk review	Forner-Cordero, I., Szolnoky, G., Forner-Cordero, A., Kemeny, L. (2012)	Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome – systematic review.	<p>Lipedema, unlike obesity, hardly ever responds to low-calorie diet.</p> <p>Dietary counselling is advisable as a preventive measure against further weight gain</p>	Kalorirestriksjon virker ikke unngå vektøkning	Langendoen 2009 child 2010 suga 2009
guidelines on lipedema, using the International Classification of Functioning, Disability and Health, WHO. Basert på systematisk review og erfaringer.	Halk, A.B. & Damstra, R.J. (2016)	First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health.	<p>Recommended weight control measures include the creation of an adapted diet plan based on individual caloric balance goals. If possible, this diet regimen should be combined with a weight loss exercise schedule.</p> <p>Treatment is primarily focused on reducing disability and subjective complaints and the prevention of progression. This treatment goal incorporates target components that could influence these factors, such as edema, unhealthy lifestyle, obesity, lack of physical activity, lack of knowledge about the disease, and psychosocial distress.</p>	<p>Resistent mot kost og trening, derfor hindre progresjon, sunn livsstil, vektstabilisering, individuell vekttilpassing (kost) s4.</p> <p>Hindre progresjon</p> <p>Redusere symptomer</p>	6. Szele, Kemény L, Groma G, et al. P (2014).
Review, mangler metodebeskrivelse	Herbst, K.L. (2012a).	Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity	<p>lipedema is generally unknown to medical providers, is easily confused as obesity, does not have a MESH term in the National Library of Medicine, and does not have an International Classification of Diseases (ICD) code.</p> <p>The question of, “Why lipedema fat is hard to lose with lifestyle changes while non-lipedema fat can be lost?” remains unanswered.</p> <p>Anecdotally, patients have not shown loss of lipedemic fat after extreme caloric restrictive diets. However, healthy eating is very important for people with lipedema as the growth of normal fat is thought to promote lipedema fat growth.</p> <p>Lifestyle: Obesity can occur along with lipedema especially in Stage III when the lipedema limits movement, but can also occur when movement is limited by pain in earlier stages; lifestyle improvements should always be considered but are not the cause of lipedema[175]. Lipedema SAT is unaffected by caloric restriction</p>	<p>Arv, ukjent, kalorirestriksjon virker ikke</p> <p>sunn livsstil for å hindre progresjon</p> <p>Psykisk belastning (spiseforstyrrelser)</p>	suga 2009 føldi 2006 fife 2010 child 2010

			alone.		
Fagartikkel	Herbst, K.L. (2012b).	Lipedema and obesity, what's the link?	Anecdotally, patients have not shown loss of lipedemic fat after extreme caloric restrictive diets.  Lipedema is a condition of excess gynoid fat that while cardio-protective early-on, can result in deformations of the body, disability and development of diabetes. The underlying pathophysiology of large fat cells and surrounding hyaluronic acid and water can also be found in diabetes, therefore studying the fat in either condition is crucial. Current treatment of lipedema includes liposuction of the fat cells, healthy diet and exercise, and manual treatments to keep the fluid to a minimum.	Kalorirestriksjon virker ikke.  Sunn diett.	Ingen referanser
Fagartikkel	Herbst KL. (2019).	Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease.	Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease.  There is very little data on the use of diets to reduce lipedema fat. Although poorly studied, it is generally accepted that lipedema fat is resistant to weight loss mediated through lifestyle, which compounds patients' frustrations when weight loss expectations are not met. In the absence of specific recommendations, dietary counseling can focus on establishing healthy eating patterns for overall health improvement and weight management.	Resistens mot kalorirestriksjon og trening.  Anti-inflammatorisk kost, unngå stivelse og sukker, vær i aktivitet.  Hormonelt betinget.  Kosthold mangler data men; unngå karbohydrater og sukker, utsett måltidsfrekvens, reduser inflammasjon og insulin  unngå progresjon	83.Allison MA, Cushman M, Callas PW, Denenberg JO, Jensky NE, Criqui MH. (2010)  80. Halk AB, Damstra RJ. (2017)  Erlich et al 2015  Sanchez et al 2018  reich.schupka et al 2017  herbst 2012a  child 2010  fife 2010  føldi 2006  forner cordero 2012  szel 2014  suga 2009  al ghadban 2009
Fagartikkel (upublisert) hypotestiske sammenheng er mellom keto og lipødem.	Keith, L., Seo,C.A.,Rowsemitt, C., Pfeffer,M., Staggs, M.,Dudek, J., Wahi,M., Gower,B. (2020).	Ketogenic solution as an intervention for lipedema	has long been thought to be resistant to diet and exercise.  Ketogenic diet proposed as a solution	Antatt resistent mot trening og slanking.  Ketogen diett definert.	Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. (2007) Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. (2008). Westman EC, Phinney SD, Volek J. (2010). Westman EC, Mavropoulos J, Yancy WS, Volek JS. (2003) Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC.(2005)  Herbst 2012a buck herbst 2016 dayan 2017

					føldi 2006 fareber 2018 sanchez 2018 child 2010 szel 2014 fornor cordero 2012 puchalska 2016 keith 2017 peled 2016 fife 2010 langendoen 2009 suga 2009 alghadban 2019 shavit 2018 fetzer wise 2015
Studie N=12  Keto på overvekt og ødem	Keith, L, Rowsemitt, C., Richards, L.G. (2017).	Lifestyle Modification Group for Lymphedema and Obesity Results in Significant Health Outcomes.  (kvantitativ studie N=12). Inkludert grunnet kobling til lipolymfødem.	ketogenic diet (KD) (carbohydrate restriction to less than 20 g/d, moderate protein intake of 50 to 75 g/d, and fat intake to satiation) may be a favorable method to facilitate weight loss.22,23.  Most participants who implemented the ketogenic diet lost at least 5% of their original body weight, with 3 losing 11% or more of baseline. Results are consistent with other studies that have found a ketogenic diet to be effective in promoting weight loss.23,29  Participants who implemented the ketogenic diet reduced their weight by 8.0% of baseline weight, with a corresponding decrease in limb volume. These results offer preliminary evidence that this intervention may be a viable adjunct to improve clinical outcomes for individuals with lymphedema and obesity.	Ketogen diett (definert)  Vektreduksjon.	22. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et. al. (2014). 23. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataíde T. (2013). 29. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, et. al. (2014).  18. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. Nutrition. 2015;31:1-13. 19. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. Lipids. 2008;44:297-309. 20. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. Am J Clin Nutr. 2007;86:276284
revireartikke l	Langendoen, I., Habbema, L., Nijsten, TEC., Neumann, HAM. (2009)	Lipoedmea: from clinical presentation to therapy. A review of the literature (2009)	a history of dieting and exercising without any consid-erable benefit on the contours and complaints of the lowerextremities.  This adds to the psychological burden and lowself-esteem of patients, which are risk factors for (increasing)obesity  Diet recommendations are therefore focused on achieving the desired waist circumference and avoiding daily variation in calorie intake.  Prevention of obesity is impor-tant, because the additional weight gain of the body areasaffected by lipoedema is very resistant to dieting and exercise.Therefore, weight loss will not improve patients' discomfortand appearance	Resistent mot slanking og trening.  Økt fare for fedme.  Unngå progresjon.  Vektkontroll	

			The aim of our treatment is to prevent or reduce obesity, to optimize patient mobility, reduce complaints and to improve overall quality of life. The importance of weight control is emphasized in all patients.		
Revireartikkel, manglende metodebeskrivelse	Okhovat, J.P., Alavi, A. (2015).	Lipedema: A Review of the Literature	Patients with lipedema have no response to restricted diet intake especially in the waist and lower extremities. <sup>1</sup>	Responderer ikke på restriksjon av mat	1. Child AH, Gordon KD, Sharpe P, et al. (2010).  Suga 2009 Langendoen 2009
Review, mangler metodebeskrivelse	Peled, A.W. & Kappos, E.A. (2016)	Lipedema: diagnostic and management challenges	typically unresponsive to weight loss.  Although dietary changes cannot prevent the disproportionate fat distribution in patients with lipedema, dietary modifications can improve prognosis and general well-being. <sup>24,29,30</sup> The combination of early weight and diet changes may reduce local inflammation and thus prevent the exacerbation of clinical symptoms of lipedema. <sup>18</sup>  Early detection with concurrent weight and dietary changes through nutrition and exercise may be helpful in reducing nonlipedemic fat and reducing inflammation, which can also potentially reduce the debilitating effect of the condition. This approach may possibly prevent the lower body from enlarging as much as it would if the patient were to become obese. However, even with strict diet and exercise regimens, the disease may progress and further treatment may be necessary	Reistent mot vektreduksjon  kosthold kan motvirke progresjon, motvirke inflammasjon  tilstanden kan være progressiv til tross for store kostholdstiltak	24. Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HA. (2009)  29. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. (2013)  30. Damstra RJ, Andrade M, Villavicencio JL. (2013)  okhovat fetzer wise 2015 child et al 2010 Fife & carter 2010 Føldi Fornier cordero 2012 suga 2009 szel 2014
Keto i behandling av lymfatiske lidelser	Puchalska, P., Crawford, P.A. (2019).	Ketogenic therapies for lymphedema,	Recent findings also suggest that lymphatic endothelial proliferation and homeostatic function are exquisitely sensitive to genetically programmed abnormalities in the catabolism of both fatty acids 6 and glucose 7.  The findings by García-Caballero et al. have direct translational potential connecting ketone body metabolism and ketogenic diets to the function of the lymphatic system 8.	Ketogen diett, støtter også lymfesystemet.	6. Wong, B. W. Et al. (2017). 7. Yu, P. Et al. (2017). 8. García-Caballero, M. et al. (2019)
Guidelines, finansiert av German Society of Phlebology, basert på systematisk litteratursøk og konsensus blant 8 medisinske miljø og arbeidsgrupper	Reich-Schupke et.al. (2017).	S1 guidelines for lipedema.	There is no specific diet for lipedema. As high insulin levels promote lipogenesis and also aggravate edema formation through insulin resistance, a diet that avoids peaks in blood sugar and insulin levels and that provides adequate intervals between meals (isoglycemic diet) would seem appropriate. In this regard, it should be noted that weight reduction should not be achieved at the expense of muscle mass but through a reduction in fat[84–86]. Among those affected, there is also a high percentage of patients with various eating disorders [87] . Here, any change in diet should be accompanied by psychological counseling.  Body mass index (BMI) is a measure of the ratio between weight and height. It is used widely to define and diagnose	Ingen spesielle kosthold fremheves.  Unngå økt blodsukker og insulin.  Måltidsfrekvens  Høy BMI til tross for ikke overvekt  Psykisk belastning (spiseforstyrrelser)  Sunn livsstil.	84 Larsen, TM., Dalskov, SM., van Baak, M. et al. (2010). 85 Ebbeling, CB., Swain, JF., Feldman, HA. et al. (2012). 86 Faerber G. (2014). 87 Stutz, J. (2013).  Child et al (2010) Langendoen et al 2009 Fife et al 2010 Szel 2014 Suga 2009 Føldi 2006 Herbst 2012a

			<p>obesity and to monitor efforts to lose weight. In lipoedema, however, BMI is likely to be high even when the person is not obese and is therefore of limited value (Reich-Schupke et al, 2013).</p> <p>Denial that obesity is present, the use of the diagnosis of lipoedema as an explanation for weight gain due to overeating, and fixed ideas about diet and 'good'/'bad' foods may complicate attempts to discuss diet and weight loss.</p>		
Fagartikkel	Sanchez-De la Torre, Y., Wadea, R., Rosas, V., Herbst, K.L (2018).	Lipedema: Friend and Foe	<p>What makes lipedema fat unique is that it is resistant to reduction by diet and exercise called "persistent fat"</p> <p><b>Lipedema fat resists diet and exercise:</b> Despite over-exercise and extreme dieting, lipedema fat (shape) remains while normal or obese fat can be lost. Published studies on different diets may shed more light on this aspect of the disease. In general, women with lipedema reduce non-lipedema fat with diets low in processed carbohydrates either with anti-inflammatory foods high in fruits and vegetables [37] or with protein and fats to induce ketosis. Failure to lose weight with dieting results in eating disorders, and in one study, increased risk for suicide in lipedema patients</p> <p>This localized lower metabolic rate in lipedema fat could partly explain the failure of lipedema fat to reduce with diet and exercise, in addition to increasing the risk for obesity.</p> <p>A multi-pronged approach is needed for women with lipedema. Standard treatment recommendations for lipedema are (1) healthy low carbohydrate eating plans to keep obesity at bay; (2) increasing metabolism through exercise by activating the muscle pump to improve venous and lymphatic flow and muscle fitness</p>	<p>Vanlig overvekt kan reduseres, ikke lipødemfett.</p> <p>Savner fler studier</p> <p>Kan redusere ikke-lipødemfett ved lav-karbo/keto, anti-inflammatorisk kost.</p> <p>Psykisk belastende (spiseforstyrrelser)</p>	<p>[37] Erlich C, Iker E, Herbst KL, Kahn LA, Sears DD, Kenyon M. Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide. Foods, vitamins, minerals, and supplements. San Francisco: Lymph Notes; 2015.</p> <p>Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, et al (2010)</p> <p>Szel E, Kemeny L, Groma G, Szolnok G. (2014)</p> <p>Fife CE, Maus EA, Carter MJ. (2010)</p> <p>Herbst KL, Ussery C, Eekema A. Pilot study: whole body manual subcutaneous adipose tissue (SAT) therapy improved pain and SAT structure in women with lipedema. (2017)</p> <p>forner cordero</p> <p>føldi 2006</p>
Reviewartikkel 1995-2017 metode beskrevet	Shavit, E., Wollina, U., Alavi, A. (2018),	Lipoedema is not lymphoedema; A review of current literature	<p>Diet has very limited effect in lipoedema patients on the surplus weight accumulated in the lower extremities [...] The role of diet is much more relevant in the case of comined obesity. s.7 Healthy lifestyle, weight control, oedema reduction, and other supportive therapies are recommended.</p> <p>In conclusion, healthy life style, weight control, oedema reduction, and other supportive therapies are recommended in the management of patients with lipoedema</p>	<p>Inflammasjon, hormoner</p> <p>Kosthold mer knyttet til assosiert overvekt, kosthold har liten effekt på lipødem.</p> <p>sunn livsstil, vektkontroll</p>	<p>Child AH, Gordon KD, Sharpe P, et al. Lipedema: an inherited condition. <i>Am J Med Genet A</i>. 2010</p> <p>Fife CE, Maus EA, Carter MJ. 2010</p> <p>Okhovat JP, Alavi A. Lipedema:</p> <p>Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HA. 2009</p> <p>Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, et al. S1 guidelines</p> <p>Suga H, Araki J, Aoi N, Kato H, Higashino</p>

					T, Yoshimura K. 2009; M Földi, E Földi 2006
Case report	Suga, H., Araki, J., Aoi, N., Kato, H., Higashino, T., Yoshimura, K. (2009).	Adipose tissue remodeling in lipoedema: adipocytdeath and concurrent regeneration	Conservative therapies such as dieting, leg elevation, and compression seem to have minimal effect.5	Resistens mot vektreduksjon.	Földi 2006
Hypoteseartikkel basert på review av litteratur fra 1913-2014	Szel, E., Kemény, L., Szolnok, G. (2014).	Pathophysiological dilemmas of lipoedema	Resistance to diet	Resistens mot trening og kost.	Langendoen 2009 Suga 2009 Földi 2006 Child 2010 Fornier cordero 2012 Herbst 2012a
Fagartikkel	Todd, M. (2016)	Diagnosis and management of lipoedema in the community	resistant to dieting.  There is also anecdotal evidence that having a clinical diagnosis of lipoedema is far more acceptable than being obese, thus medicalising obesity and eliminating their lifestyle choices as being responsible for the excess weight.  Adopting a healthy balanced diet to prevent weight gain or reduce weight will improve the appearance of the limb, reduce the risk of orthostatic oedema, and allow a more active lifestyle. There are various diets available for maintaining or reducing weight including the 2-day diet (Harvie and Howell, 2014), which entails following a restricted, low carbohydrate 1000-calorie diet for two consecutive days a week, and eating healthy Mediterranean-style food on the other days. This programme tends to be easier to stick to and produce more long-term weight loss (Hardy, 2015). The Mediterranean diet is also thought to have anti-inflammatory properties, which could help the inflammatory aspect of lipoedema. A more tailored anti-inflammatory diet known as the RAD diet (rare adipose disorder) has been tried by some women with lipoedema but this strict regime may be difficult to maintain long term. There is no evidence to demonstrate the efficacy of any particular diet therefore patients should adopt a healthy eating programme that works best for them.	Resistent mot slanking  Sunn kost for å motvirke overvekt og symptomer, harvie & howell 2 day diet, mediterranean diet, anti-inflammatorisk diett, RAD,	Child AH, Gordon KD, Sharpe P et al (2010) Dudek JE, Bialaszek W, Ostaszewski P (2016) Fife CE, Maus EA, Carter MJ (2010) Harvie M, Howell A (2014) Földi 2006 fornier cordero 2012 langendoen 2009 fetzer & fetzer 2016 suga 2009
Fagartikkel, best practice	Williams, A. (2018a).	Understanding the challenges of lipoedema	diet-resistant fat, ... little or no effect. Although there is no robust research evidence, many women report food sensitivities; and diets rich in processed foods, wheat and inflammatory foods, such as those high in sugar, are generally thought to exacerbate lipoedema symptoms.	Kan ikke slankes.  Matvarer bør unngås	Fife CE, Maus EA, Carter MJ. (2010) langendoen 2009 Erlich aet al 2015 wounds 2017 szel 2014 suga 2009 okhovat 2015 child 2010 fetzer & fetzer 2016 fetzer wise 2015 herbst 2012a peled 2016
Retningslinjer for praksis	Williams, A. (2018b).	Lipoedema- a fat disorder: considerations for	Dietary advice for women with lipoedema does not always mirror the NHS (National Health Service) 'Eatwell	Sunn kost og slanking settes i negativ kontekst.	Buck DW, Herbst, KL (2016)



		General Practitioners.	<p>Plate' and traditional weight-loss diets can have a disproportionate influence on nonlipoedema fat, further enhancing the lipoedema shape (Smith et al 2018)</p> <p>[...] success in following an anti-inflammatory diet, avoiding a diet high in carbohydrate, sugar and processed foods, or a ketogenic diet with low carbohydrate and high (healthy) fats. This enables them to lose non-lipoedema fat and prepare themselves for treatments such as liposuction.</p>	Anti-inflammatorisk kost, unngå mye karbohydrater og prosessert mat, LCHF. Slik kost motvirker progresjon.	<p>Child et. al. (2010) szel 2014 suga 2009 wounds 2017</p> <p>Fetzer A, Fetzer S (2016) Fetzer A, &amp; Wise C. (2015) Fife CE, Maus, EA, Carter MJ (2010) Fornier-Cordero I, (2012) Langendoen (2009) Okhovat J-B, Alavi A (2014)</p>
Best practice	WOUNDS UK. (2017).	Best Practice Guidelines The management of lipoedema	<p>repeated attempts to lose weight through calorie-restricted diets and exercising that have little or no impact on lipoedema-affected areas and result in weight loss from unaffected areas only (1)</p> <p>Anecdotally, weight loss programmes have little or no effect on the amount of tissue enlargement in lipoedema 2. Any weight loss that does occur is likely to be disproportionately lower in lipoedema-affected areas than in unaffected areas. However, a significant proportion of patients with lipoedema also have obesity</p> <p>Despite the plethora of dietary advice available on the internet and other media, there is no clinical evidence to support the use of a particular dietary plan in lipoedema.</p> <p>Some patients advocate the Harvie and Howell diet which involves a restricted calorie intake for two days each week and eating a Mediterranean-style diet on the other days 4. Anecdotally, this regimen appears to result in easier, longer-lasting weight loss 5. The Rare Adipose Disorders (RAD) diet has also been advocated for patients with lipoedema6. The basis of this diet is reduced consumption of pasteurised dairy products, animal fats, simple sugars, carbohydrates, salt and artificial preservatives, flavours and sweeteners 7. However, as with other diets, evidence of effectiveness in patients with lipoedema is awaited</p>	<p>Kalorirestriksjon/slanking virker ikke.</p> <p>Ingen spesielle dietter, men Harvie &amp; howell, mediterranean, RAD-diett Unngå gitte matvarer</p>	<p>(1.Fife et al, 2010). (2.Todd, 2010 (3.Langendoen et al, 2009 (4.Harvie &amp; Howell, 2014). (5.Fetzer &amp; Wise, 2015; Todd, 2016). (6.Todd, 2016). (7. Herbst, 2012b)</p> <p>child 2010 fetzer fetzer 2016 føldi 2006 fornier cordero 2012 herbst 2012a okhovat peled 2016 suga 2009 szel 2014</p>

## Vedlegg 2

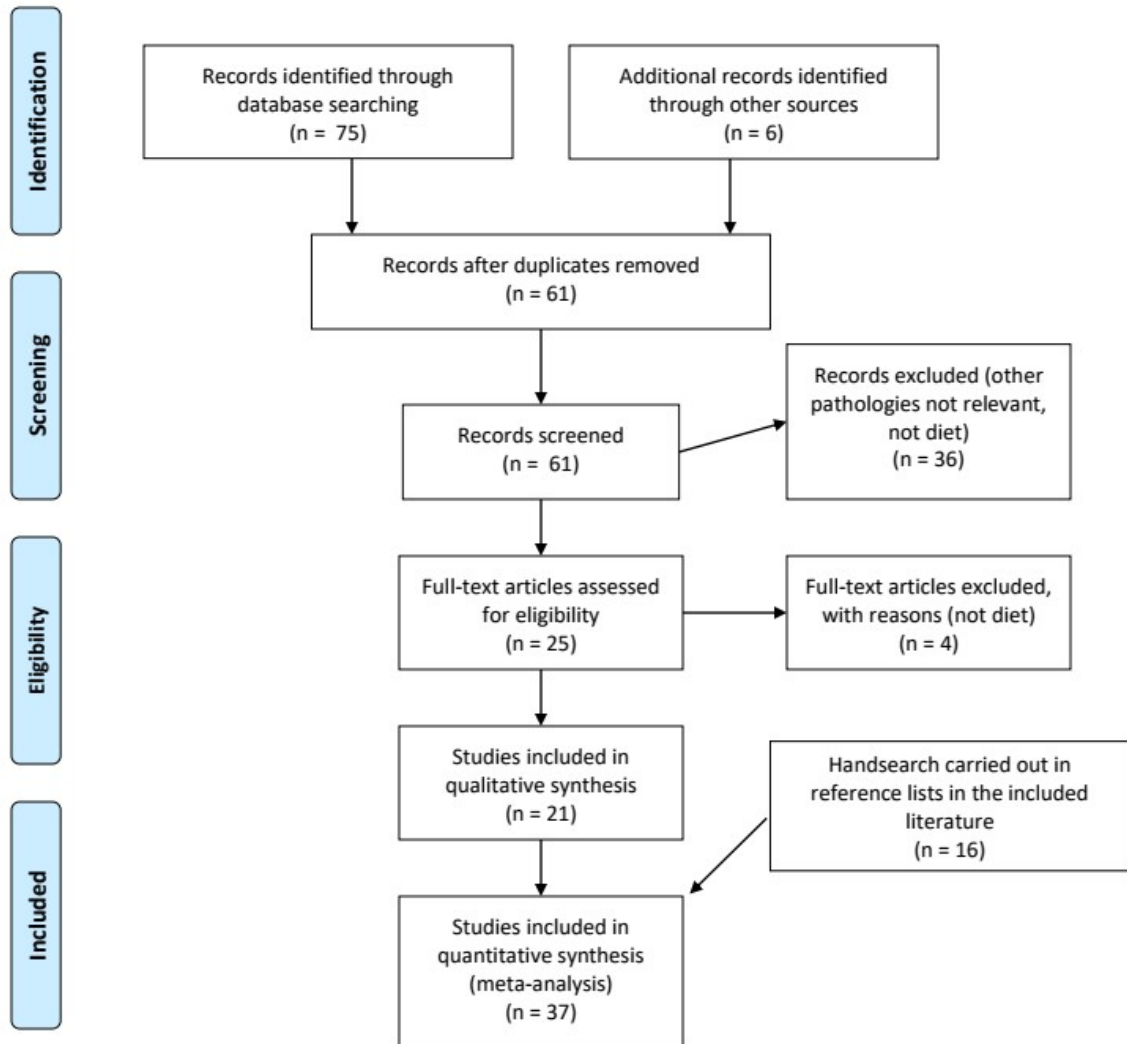
Referanse	Kal.res/slank/	Sunn kost/livssti	Måltidsfrekvens	Unngå matvarer	antñfåm.kost/u	H+H diet	RAD	Lav-karbo/keto
Al-Ghadban, S. et al. (2019).	1							
Alwardat (2019)	1							
Amato, A.C.M. (2020).		1			1			1
Bertsch, T. et.al. (2020).		1	1	1	1			
Bertsch, T., Erbacher, G. 2018.	1	1		1	1			
Buck, DW, Herbst, KL. (2016)	1	1						
Buso et. al. (2019)	1	1	1	1	1			
Canning, C., Bartholomew, J.R. 2018.	1	1						
Caruana, M. (2018).	1	1						
Child et al 2010	1							
Erlich et al. 2015	1	1	1	1	1			
Dayan et al. 2017.	1							1
Faerber, G. (2018).	1	1	1	1	1			1
Fetzer & Fetzer, 2016.	1							1
Fetzer, A., Wise, C. (2015).	1	1	1	1	1	1	1	1
Fife, Maus, Carter (2010)	1							
Foldi, E., Foldi, M. (2006).	1							
Forner-Cordero et al. 2012)	1	1						
Halk, A.B. & Damstra, R.J. (2016)	1	1						
Herbst KL. (2019)	1	1	1	1	1			
Herbst, K.L 2012a.	1	1						
Herbst, K.L. 2012b.	1	1						
Keith, L, Rowsemitj C., Richards, L.G. (2017).								1
Keith, L., Seo,C.A., et al. (2020).	1				1			1
Langendoen et. al. (2009)	1	1						
Okhovat, J.P., Alavi, A. 2015.	1							
Peled, A.W. & Kappos, E.A. (2016)	1	1			1			
Puchalska, P., Crawford, P.A. (2019).								1
Reich-Schupke et.al. (2017).	1	1	1	1	1			
Sanchez-De la Torre. et al. (2018).	1	1			1			1
Shavit (2018)	1	1						
Suga, H. et al 2009 2009.	1							
Szel, E., Kemény, L., Szolnoky, G. (2014)	1							
Todd, M. (2016)	1	1		1	1	1	1	
Williams, A. (2018a)	1			1	1			
Williams, A. (2018b).	1	1		1	1			1
WOUNDS UK. 2017.	1	1		1	1	1	1	
<b>SUM</b>	<b>33</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>10</b>

	Hindre progresjon		Dempe symptomer		Reversere symptomer
	Motvirke progresjon	Opprettholde god helse/fi insulinregulerende	infbm.demp.	mulig effekt på lipødem fettvev	
Al-Ghadban, S. et al. (2019).					
Alwardat (2019)					
Amato, A.C.M. (2020).	1	1		1	1
Bertsch, T. et.al. (2020).		1	1	1	
Bertsch, T., Erbacher, G. 2018.		1		1	
Buck, DW, Herbst, KL. (2016)		1			
Buso et. al. (2019)	1	1			
Canning, C., Bartholomew, J.R. 2018.		1			
Caruana, M. (2018).	1	1			
Child et al 2010					
Erlich et al. 2015		1			
Dayan et al. 2017.			1	1	1
Faerber, G. (2018b).		1	1	1	
Fetzer & Fetzer, 2016.				1	
Fetzer, A., Wise, C. (2015).	1	1	1	1	
Fife, Maus, Carter (2010)					
Foldi, E., Foldi, M. (2006).					
Fornier-Cordero et al. 2012)		1			
Halk, A.B. & Damstra, R.J. (2016)	1	1			
Herbst KL. (2019)		1			
Herbst, K.L 2012a.		1			
Herbst, K.L. 2012b.		1			
Keith, L, Rowsemitç., Richards, L.G. (2017).			1	1	
Keith, L, Seo,C.A., et al. (2020).			1	1	1
Langendoen et. al. (2009)		1			
Okhovat, J.P., Alavi, A. 2015.					
Peled, A.W. & Kappos, E.A. (2016)	1	1		1	
Puchalska, P., Crawford, P.A. (2019).			1	1	
Reich-Schupke et.al. (2017).	1	1			
Sanchez-De la Torre. et al. (2018).	1	1			
Shavit (2018)	1	1			
Suga, H. et al 2009 2009.					
Szel, E., Kemény, L., Szolnoky, G. (2014).					
Todd, M. (2016)		1		1	
Williams, A. (2018a)			1	1	
Williams, A. (2018b).	1	1	1	1	
WOUNDS UK. 2017.	1	1			
SUM	11	23	9	14	3

## Vedlegg 3



### PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

This is the end, beautiful friend  
This is the end, my only friend,

**The end**

– Jim Morrison -