Eficácia das dietas cetogênicas (pobres em carboidratos e ricas em gorduras) como possível intervenção nutricional no lipedema: revisão sistemática e metanálise

Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA

Nutrients, 2024;16(19):3276

Tradução para o português do artigo publicado em inglês, feita com auxílio de inteligência artificial. Não é a versão oficial: em caso de divergência, vale o texto publicado pela revista.

Para citar, use a referência da versão publicada:

Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. The Efficacy of Ketogenic Diets (Low Carbohydrate; High Fat) as a Potential Nutritional Intervention for Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(19):3276. doi:10.3390/nu16193276

Versão publicada: https://doi.org/10.3390/nu16193276

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/the-efficacy-of-ketogenic-diets-low-carbohydrate-high-fat-as-a-potential-nutritional-intervention-for-lipedema-a-systematic-review-and-meta-analysis/pt/

Publicado originalmente sob a licença CC BY 4.0. Esta tradução é distribuída sob a mesma licença; alteração feita: tradução do inglês para o português.

Resumo

Contexto: O lipedema é uma condição frequentemente mal diagnosticada em mulheres, muitas vezes confundida com obesidade, que deteriora de forma significativa tanto a qualidade de vida quanto a saúde física. Reconhecendo a necessidade de estratégias de tratamento holísticas, as pesquisas têm apoiado cada vez mais a incorporação de abordagens dietéticas específicas, em particular as dietas cetogênicas centradas na baixa ingestão de carboidratos e na alta ingestão de gorduras.

Objetivos: avaliar o impacto das dietas cetogênicas em mulheres com lipedema por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise de estudos publicados e revisados por pares que abordassem as implicações de uma dieta cetogênica pobre em carboidratos e rica em gorduras (LCHF, do inglês *low-carbohydrate, high-fat*) no manejo do lipedema, após exame minucioso de bases de dados médicas digitais, como PubMed, PubMed Central, Science Direct e Web of Science. A pesquisa seguiu parâmetros especificados, incluindo uma estratégia de busca estabelecida, composta por termos de busca, e um critério de elegibilidade (PICO) definido pelos autores principais. A análise estatística foi realizada com o software RevMan 5.4.1, e a escala de Newcastle-Ottawa foi utilizada para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos.

Resultados: Sete estudos que relataram desfechos estatísticos foram incluídos na revisão sistemática e metanálise, após um rigoroso processo de avaliação da qualidade e de identificação dos dados. Trezentas e vinte e nove participantes do sexo feminino tinham diagnóstico de lipedema e foram tratadas com dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras. A análise dos dados identificou a dieta rica em gorduras com duração média dos estudos de 15,85 semanas. As diferenças médias (DM) das variações pré e

pós-intervenção mostraram reduções significativas do IMC e do peso corporal total [4,23 (IC 95% 2,49; 5,97), p < 0,00001 e 7,94 (IC 95% 5,45; 10,43), p < 0,00001 para o IMC e o peso corporal, respectivamente]. Outras medidas antropométricas, como as variações das circunferências da cintura e do quadril e das relações cintura/quadril, mostraram redução significativa desses parâmetros, com DM de 8,05 (IC 95% 4,66; 11,44), p < 0,00001, e DM de 6,67 (IC 95% 3,35; 9,99), p < 0,0001, para as variações das circunferências da cintura e do quadril em relação ao basal, respectivamente. Por fim, as variações da sensibilidade à dor foram estatisticamente significativas após a intervenção [DM 1,12 (IC 95% 0,44; 1,79), p = 0,001]. Todos os estudos obtiveram pontuação regular na escala de Newcastle-Ottawa.

Conclusões: apesar do número limitado de estudos e do pequeno número de participantes, a revisão observou redução significativa das medidas antropométricas e de composição corporal, o que indica uma associação potencialmente benéfica entre as dietas cetogênicas LCHF e o manejo do lipedema.

Palavras-chave: lipedema; dieta cetogênica; dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras; IMC; peso corporal; medidas da cintura; medidas do quadril; sensibilidade à dor

1. Introdução

Child et al. distinguem o lipedema do edema com base em sua natureza genética, que afeta as massas de tecido adiposo e interfere ativamente em sua distribuição [1]. A condição é herdada segundo padrões dominante ligado ao X ou autossômico dominante. Várias mutações gênicas raras em mães de baixa estatura, especificamente mutações do gene POU1F1/PIT-1, foram associadas a maior risco de lipedema; essas mutações, no entanto, não se manifestam em seus descendentes [1]. Além da obesidade, o lipedema tem sido fortemente associado à síndrome de Williams, doença atribuída a uma microdeleção cromossômica [1]. Encontramos maior prevalência de HLA DQ2 e HLA DQ8 em pacientes com lipedema [2].

Apesar de a literatura recente sugerir uma base genética para o lipedema [1,3], várias teorias foram propostas para explicar seus mecanismos. Fatores hormonais, estresse, endotoxinas e trauma são apontados como contribuintes importantes para o seu surgimento [2,4–6]. Katzer et al. verificaram que níveis hormonais elevados, sobretudo de estrogênio, durante a puberdade ou após a gestação podem estar ligados ao lipedema em mulheres [7]. A hipótese de participação hormonal no lipedema baseia-se principalmente em sua ocorrência em homens com testosterona baixa, que se associa a níveis mais altos de estrogênio [8]. O papel dos hormônios na incidência do lipedema, contudo, não está totalmente estabelecido nem compreendido [9].

Além disso, Szel et al. sugerem que a perda de tecido elástico e a vasculatura anormal no tecido adiposo desempenham papel significativo na patogênese do lipedema [4]. Essa teoria propõe que o tecido conjuntivo frouxo da região adiposa contém estruturas vasculares, linfáticas e conjuntivas com elastina. Quando a elastina está comprometida, a função dos vasos linfáticos e dos capilares fica prejudicada, levando ao extravasamento de líquido para o tecido [4]. Em consequência, esses extravasamentos causam hipóxia, desencadeando a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que estimula o crescimento de células-tronco no tecido adiposo afetado [4].

O lipedema tem sido associado a impactos negativos significativos na qualidade de vida dos pacientes, caracterizados em grande parte por hipersensibilidade na parte inferior do corpo, dor, hematomas após traumas mínimos e nódulos subcutâneos firmes no tecido adiposo [10,11]. Vários estudos também verificaram que a condição é resistente às intervenções tradicionais de dieta e exercício [10,12]. As pesquisas sobre o lipedema, distúrbio do tecido adiposo, mostram que mais de 50% dos pacientes com di-

agnóstico de lipedema são obesos. Em razão desses níveis de obesidade, porém, esses pacientes são mais suscetíveis ao linfedema secundário do que ao lipedema [13].

Investigações adicionais sobre a epidemiologia do lipedema, de Bertsch e Erbarcher [14] e de Child et al. [1], revelam uma coocorrência significativamente alta entre lipedema e obesidade, com ambas as condições relatadas em mais de 85% de todas as amostras investigadas [1,14]. A distinção entre lipedema e obesidade apresenta desafios diagnósticos significativos, em grande parte em razão da coocorrência das duas condições [9]. Segundo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, um IMC (índice de massa corporal) acima de 30 kg/m² indica obesidade [15]. A maioria dos pacientes com lipedema, porém, tem IMC elevado, o que leva ao diagnóstico equivocado do lipedema como distúrbio induzido pelo estilo de vida, como a obesidade [16]. Apesar desses desafios diagnósticos, Poojari et al. apontam um círculo vicioso negativo atribuído à coexistência de lipedema, obesidade e inflamação de baixo grau [17]. Os autores observam que a inflamação crônica de baixo grau em pacientes com obesidade e lipedema prejudica significativamente a função linfática, agravando em seguida o acúmulo de tecido adiposo [17].

Em razão das manifestações clínicas divergentes do lipedema, que costumam variar em gravidade, nenhuma intervenção terapêutica unânime foi estabelecida [9]. Cirurgia, roupas de compressão e fisioterapia são as intervenções clínicas padrão empregadas no manejo do lipedema [18]. Em razão da resistência às intervenções no estilo de vida, como dieta e exercício, consequência direta do acúmulo de tecido adiposo no lipedema, a comunidade médica não chegou a um consenso sobre as abordagens nutricionais para o seu manejo [18]. Dado o IMC elevado associado à condição, no entanto, várias estratégias nutricionais foram propostas para obter perda de peso. Essas estratégias incluem a dieta mediterrânea, o jejum intermitente e as dietas cetogênicas, como a dieta cetogênica de muito baixa caloria (VLCKD), a dieta de teor médio de gorduras e de carboidratos (MFMC) e a dieta cetogênica pobre em carboidratos e rica em gorduras (LCHF) [19–21].

Hardy e Williams [22] e Di Renzo et al. [23] enfatizam a importância de uma abordagem holística no tratamento do lipedema, que inclua apoio psicológico, controle eficaz do peso e terapias de compressão [22,23]. Vários estudos destacaram os possíveis benefícios do manejo nutricional adequado e da atividade física moderada como intervenções terapêuticas eficazes [24,25]. Demonstrou-se que a intervenção dietética cetogênica reduz significativamente a inflamação em comparação com as dietas mediterrâneas e os regimes de jejum intermitente [26,27]. As evidências atuais da eficácia da intervenção dietética cetogênica no tratamento do lipedema, contudo, continuam limitadas. Esta revisão sistemática e metanálise teve como objetivo estimar o efeito das dietas cetogênicas (pobres em carboidratos e ricas em gorduras) em mulheres com lipedema sobre o peso corporal, o IMC e outros desfechos antropométricos e clínicos relevantes.

2. Materiais e Métodos

2.1. Desenho do estudo

Esta revisão sistemática e metanálise foi conduzida em estrita conformidade com as diretrizes PRISMA 2020 formuladas por Page et al. [28] e com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [29]. Registro no PROSPERO CRD42024578221.

2.2. Fontes de dados

Foi realizada uma busca sistemática de publicações que abordassem o manejo do lipedema por meio de dietas cetogênicas, especificamente as dietas cetogênicas LCHF, desde o início das bases até agosto de 2024. A busca foi realizada em várias bases de dados, incluindo o MEDLINE via PubMed, o PubMed Central, o Science Direct e a Cochrane Library. A busca foi limitada a estudos publicados entre 1940 e

2024 em inglês. Além disso, o Google Scholar foi utilizado para identificar a literatura cinzenta e estudos complementares. Também foi feita uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, para garantir que toda a literatura relevante fosse captada.

2.3. Busca na literatura

A busca eletrônica foi estruturada com uma combinação de palavras-chave, descritores MeSH (*medical subject headings*) e operadores booleanos (AND, OR) para refinar os resultados. Foram incluídas as seguintes palavras-chave: 'Lipedema', 'lipoedema', 'multiple symmetric lipomatosis', 'ketogenic diets' e 'dietary interventions'. As buscas foram adaptadas a cada base de dados para acomodar filtros específicos, como tipos de artigo (ensaios clínicos e revisões) e a exclusão de estudos em animais. Além disso, foi feita uma busca manual complementar das citações dos estudos identificados para captar outras pesquisas relevantes. As duplicatas foram removidas, e títulos e resumos foram triados por dois revisores independentes segundo critérios de inclusão e exclusão predefinidos.

2.4. Critérios de elegibilidade

Para otimizar o processo de pesquisa, estabeleceu-se um critério de elegibilidade de inclusão e exclusão. Dois autores independentes (ACMA e JLSA) foram designados para auxiliar na busca na literatura e na determinação da elegibilidade. Foram empregados na revisão e metanálise os critérios PICO (população, intervenção, comparação e desfechos), e somente as publicações que atendiam aos parâmetros especificados foram incluídas no estudo.

População: Foram incluídos estudos que investigaram mulheres com diagnóstico de lipedema com base na manifestação de sinais clínicos típicos. Não foram definidas especificações de idade ou de etnia nesses parâmetros.

Intervenção: A revisão incluiu somente estudos centrados em intervenções dietéticas cetogênicas, especificamente a dieta LCHF para o lipedema. Essa dieta priorizava alimentos anti-inflamatórios ricos em ácidos graxos monoinsaturados (presentes no azeite de oliva, nas azeitonas, nas amêndoas e nas avelãs) e em ácidos graxos poli-insaturados (dos óleos de canola e de linhaça, bem como de peixes gordurosos como sardinha, salmão e cavala). Também enfatizava antioxidantes naturais, vitamina C, betacaroteno, fibras alimentares e alimentos ricos em magnésio e vitamina E, como o cacau e os óleos vegetais. Recomendavam-se especiarias como gengibre, alho e alecrim. A dieta LCHF reduzia os alimentos processados e as gorduras saturadas (p. ex., manteiga e carnes gordas) e incentivava os alimentos básicos da dieta mediterrânea, incluindo hortaliças, frutas, oleaginosas e sementes.

Comparações: Foram incluídos na revisão estudos que compararam as intervenções dietéticas com outros procedimentos terapêuticos, como cirurgia, exercício físico e terapia de compressão.

Desfechos: Os desfechos primários investigados no estudo foram a dor antes e depois da intervenção dietética e a composição corporal, especificamente o peso corporal, o IMC, a massa corporal magra, a gordura visceral e a qualidade de vida global.

Por outro lado, os estudos que não atendiam aos critérios acima ou que eram de desenho secundário foram eliminados. Também foram excluídos os estudos irrelevantes para o objetivo da pesquisa.

2.5. Extração dos dados

As citações potenciais foram extraídas para uma planilha do Microsoft Excel (Versão 16.89.1 (24091630)), na qual os dois pesquisadores independentes (ACMA e JLSA) extraíram, classificaram, quantificaram e codificaram os dados pertinentes. As divergências foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, consultando um terceiro autor (DAB). A primeira etapa consistiu na identificação e

no exame de títulos e resumos, para identificar os estudos mais adequados a um exame mais aprofun - dado na revisão, seguida de uma avaliação do texto completo para determinar sua relevância geral para o tema da pesquisa. Buscou-se assessoria especializada de linfologistas, angiologistas e nutricionistas, e discussões cordiais entre a equipe de pesquisa foram empregadas para resolver discrepâncias na extra - ção e na representação. Após a análise dos dados e a avaliação da qualidade, elaborou-se uma tabulação narrativa das principais características de cada estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos estudos.

Autor(es)	PMID/ID do estudo	Desenho do estudo	País	População (N)	Sexo	Idade (anos) (média)	Intervenções terapêuticas	Duração do tratamento (semanas)
Jeziorek et al., 2022 [30]	36035515	Ensaio prospectivo caso-controle	Polônia	91	Feminino	43,2 ± 12,8	LCHF e MCMF	16
Jeziorek et al., 2023 [31]	5826630	Caso-controle	Polônia	52	Feminino	39,0 (33,0–62,0)	LCHF com propriedades anti-inflamatórias	28
Sørlie et al., 2022 [32]	35949278	Ensaio clínico prospectivo	Noruega	9	Feminino	49,9 ± 9,0	Dieta LCHF eucalórica	13
Jeziorek et al., 2023b [33]	37299581	Caso-controle	Polônia	48	Feminino	39,0 e 49,0 (mediana)	Dieta personalizada com restrição calórica, pobre em carboidratos e rica em gorduras	28
Lundanes et al., 2024 [34]	38627016	Ensaio clínico prospectivo	Noruega	70	Feminino	47,3 ± 10,9 anos	Dieta de baixa energia, pobre em carboidratos	8
Sandnes et al., 2022 [35]	-	Ensaio clínico prospectivo	Noruega	29	Feminino	47,0 ± 11,2 anos	Dieta cetogênica de baixa energia	8
Di Renzo et al., 2023 [36]	37630844	Ensaio clínico prospectivo	Itália	30	Feminino	46 + 7,4	Dieta cetogênica mediterrânea modificada	10

Tabela 1 (continuação). Desfechos (variação global).

Autor(es)	Peso corporal (kg)	IMC [kg/m^2]	LBM	PBF [%]	VFL	Dor	Cintura (cm)	Quadril (cm)	Relação cintura/quadril
Jeziorek et al., 2022 [30]	–8,21 ± 4,1	–3,0 ± 1,5	1,8 ± 0,9	4,2 ± 2,1	2,6 ± 1,3	N/D	7,8 ± 3,9	7,4 ± 3,7	-
Jeziorek et al., 2023 [31]	–11,9 (–13,8; –10,5)	–4,1 ± 2,5	2,5 ± 2,5	6,0 (3,4; 8,3)	3,0 (2,0; 5,0)	1,6 ± 0,3	11,7 ± 6,6	8,5 (6,3; 11,8)	0,0 ± 0,0
Sørlie et al., 2022 [32]	–4,1 ± 0,0	–1,4 (–1,9; –1,0)	-	-	-	0,4 (–1,5; 2,2)	2,3 (1,2; 4,4)	2,2 (1,0; 3,6)	–0,01 (–0,01; 0,03)

Autor(es)	Peso corporal (kg)	IMC [kg/m^2]	LBM	PBF [%]	VFL	Dor	Cintura (cm)	Quadril (cm)	Relação cintura/ quadril
Jeziorek et al., 2023b [33]	–11,1 (–15,9; –6,4)	–3,9 (–6,2; –2,5)	-	-	-	-	12,8 ± 6,4	8,8 (6,3; 13,0)	0,04 (0,0; 0,07)
Lundanes et al., 2024 [34]	–10,2 (–11,1; –9,3)	-	-	–3,90 (–1,83; 5,97)	-	–1,3 (–1,9; –0,7)	-	-	-
Sandnes et al., 2022 [35]	–10,1 (0,8; –21)	–3,60 (0,01; –7,21)	-	-	-	–1,80 (–0,54; –3,06)	–6,50 (2,87; –15,87)	–9,5 (–3,26; –15,74)	0 (0,08; –0,08)
Di Renzo et al., 2023 [36]	–3,87 (6,46; –14,20)	–1,30 (2,73; –5,33)	–2 (2,29; –6,29)	–1,68 (6,40; –9,76)	-	-	–3,06 (6,5; –12,62)	–4,47 (2,94; –11,88)	-

Nota: LCHF, pobre em carboidratos e rica em gorduras (low-carbohydrate, high-fat); MCMF, teor médio de carboidratos e de gorduras (medium-carbohydrate, medium-fat). [Nota da tradução: no original, a Tabela 1 é uma só, com 18 colunas; aqui foi dividida em duas partes para caber na página. LBM, massa corporal magra; PBF, percentual de gordura corporal; VFL, nível de gordura visceral; N/D, não disponível. Com a vírgula decimal, os limites dos intervalos foram separados por ponto e vírgula.]

2.6. Análise dos dados e avaliação da qualidade

A revisão sistemática e metanálise empregou uma análise de subgrupos com a ferramenta Cochrane Review Manager (RevMan 5.4.1.) como principal software de análise estatística. Os desfechos estatísticos contínuos referentes a peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferências da cintura e do quadril, relações cintura/quadril, níveis de gordura visceral (VFL, do inglês *visceral fat level*), massa corporal magra (LBM, do inglês *lean body mass*), percentual de gordura corporal (PBF, do inglês *percentage body fat*) e dor foram calculados com o tamanho de efeito da diferença média (DM) antes e depois da intervenção. As estatísticas qui-quadrado, tau-quadrado e I-quadrado foram incorporadas como medidas de heterogeneidade entre os estudos [29]. Utilizou-se na análise um nível de intervalo de confiança (IC) de 95%; adotou-se, portanto, um nível de significância estatística de valor de p inferior a 5% ($p < 0,05$). O modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian [37] foi aplicado em razão da heterogeneidade significativa prevista, para gerar tamanhos de efeito mais conservadores.

A revisão sistemática e metanálise utilizou a escala de Newcastle-Ottawa como principal ferramenta de avaliação da qualidade metodológica [38]. Uma avaliação independente pelos dois autores designados, baseada na seleção dos estudos, na comparabilidade e no relato dos desfechos, foi usada para preencher os parâmetros descritos pela escala. Atribuiu-se no máximo uma estrela/marca a cada critério plenamente atendido, e nenhuma estrela/marca a critério não plenamente atendido. Os estudos foram classificados como de qualidade ruim, regular ou boa, conforme recomendado pela Agency for Healthcare Research and Quality.

3. Resultados

3.1. Busca na literatura

A busca inicial nas bases de dados revelou 203 citações relevantes que investigavam a aplicação de intervenções no tratamento do lipedema. Cento e dez desses estudos foram excluídos por duplicação. Noventa e três estudos passaram à triagem complementar de títulos e resumos, na qual sessenta e oito foram excluídos. A exclusão deveu-se a intervenção não dietética e a comparações indistintas entre li-

pedema, obesidade e sobrepeso. Vinte e cinco estudos foram buscados para recuperação, mas apenas vinte e três foram elegíveis para a triagem de elegibilidade do texto completo. Dois estudos não puderam ser recuperados. Os critérios de elegibilidade levaram à remoção de dezesseis estudos. Cinco estudos foram excluídos por serem pesquisas secundárias (principalmente revisões, estudos de caso e editoriais). Além disso, nove estudos foram excluídos da revisão por não seguirem os parâmetros da dieta cetogênica LCHF (Material Suplementar). Sete estudos quantitativos foram incluídos na revisão (Figura 1).

3.2. Características dos estudos

3.2.1. Resumo das características dos estudos

Sete estudos, a saber, Sørlie et al. [32], Jeziorek et al. [31], Jeziorek et al. [30] e Jeziorek et al. [33], Sandness et al. [35], Lundanes et al. [34] e Di Renzo et al. [36], foram incluídos na metanálise. Dois estudos eram investigações de caso-controle, enquanto os demais eram ensaios clínicos prospectivos [31,32,34–36]. Um total de trezentas e vinte e cinco participantes do sexo feminino foi incluído na revisão sistemática e metanálise. Três estudos de Jeziorsek et al. eram da Polônia, enquanto três estudos da Noruega foram conduzidos por Sorlie et al., Sandnes et al. e Lundanes et al. Além disso, um estudo de Di Renzo et al. era da Itália. A idade média das participantes dos estudos incluídos variou de 39,0 a 49,9 anos. Essas pacientes foram tratadas com dietas cetogênicas pobres em carboidratos e ricas em gorduras por uma média de 15,85 semanas, com ensaios que incorporaram uma dieta de teor médio de carboidratos e de gorduras em uma coorte de estudo diferente. Os desfechos relatados incluíram medidas antropométricas e de composição corporal.

3.2.2. Avaliação da qualidade

Os sete estudos obtiveram pontuação regular na avaliação da qualidade pela escala de Newcastle-Ottawa (Tabela 2). No parâmetro de seleção, nenhum estudo ultrapassou a pontuação dois, em razão do uso de instrumentos de autoavaliação como a EVA, o que gera incertezas quanto à confiabilidade dos desfechos. Além disso, estudos de centro único estão sujeitos a viés na divulgação de achados que não podem ser generalizados para contextos globais.

Estudo	Seleção (/4)	Comparabilidade (/2)	Desfecho (/3)	Qualidade metodológica
Jeziorek et al., 2022 [30]	2	1	2	Regular
Jeziorek et al., 2023 [31]	2	1	2	Regular
Jeziorek et al., 2023b [33]	2	1	2	Regular
Sørlie et al., 2022 [32]	2	1	2	Regular
Lundanes et al., 2024 [34]	2	1	2	Regular
Sandnes et al., 2022. [35]	2	1	2	Regular
Di Renzo et al., 2023 [36]	2	1	2	Regular

Tabela 2. Resultados da avaliação da qualidade dos estudos pela escala de Newcastle-Ottawa.

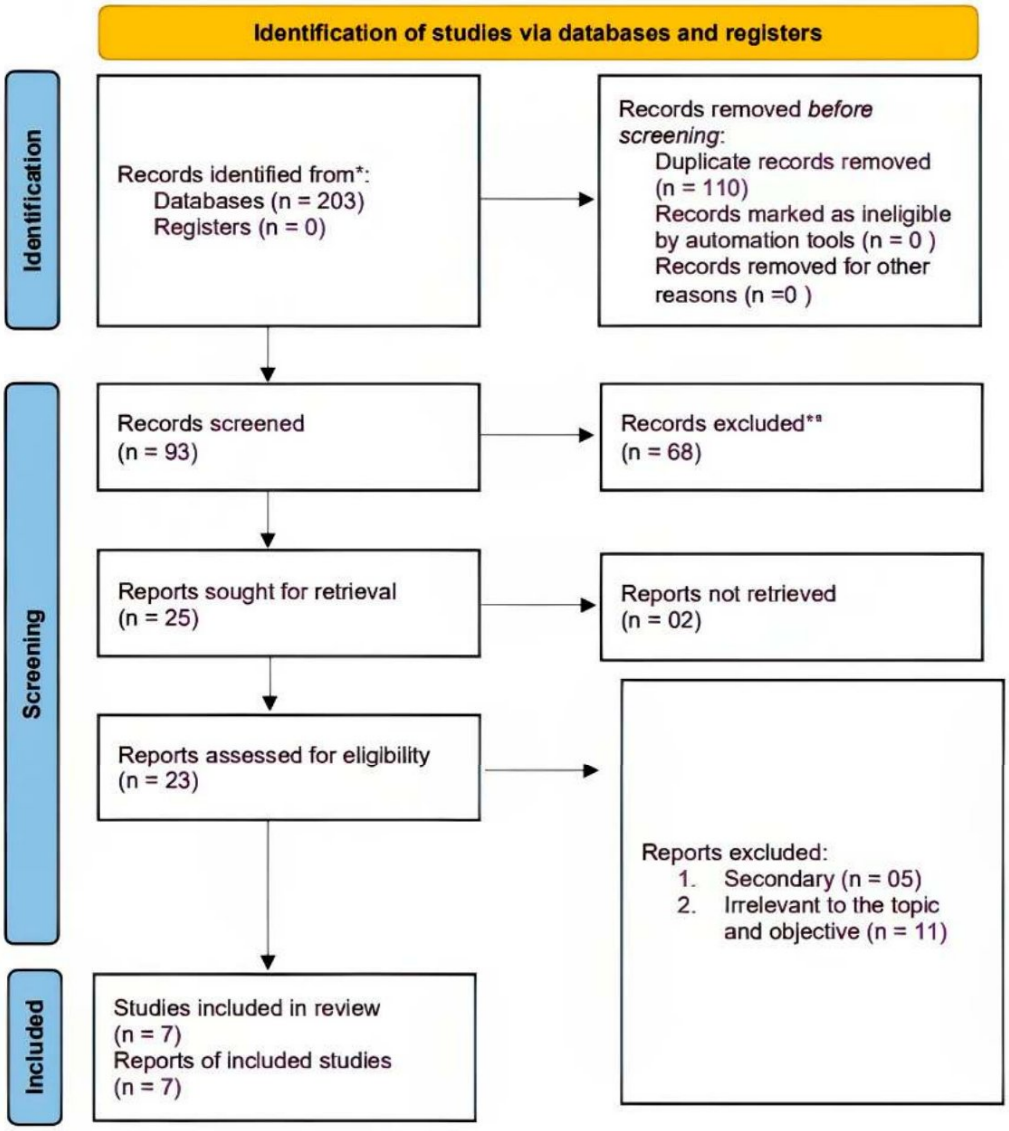


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de busca na literatura. * Registros identificados em bases de dados como PubMed, Embase e Web of Science. ** Registros excluídos após a triagem por não atenderem aos critérios de inclusão, como população, intervenção ou desenho do estudo.

3.3. Análise antropométrica e da composição corporal

3.3.1. Índice de massa corporal (IMC) e peso corporal

A avaliação dos desfechos contínuos dos seis estudos [30–33,35,36] que compararam as variações do índice de massa corporal (IMC) entre o basal (pré-intervenção) e um ponto final estipulado (pós-intervenção) com uma dieta LCHF em mulheres mostrou redução estatisticamente significativa do IMC ($p < 0,00001$) no lipedema. A DM (diferença média) agrupada foi de −4,23 (IC 95% −5,97; −2,49) (Figura 2). O valor de Chi^2 de 12,27 e o de I^2 de 59% sugerem variabilidade moderada a alta além das variações esperadas, enquanto o Chi^2 de 12,27 indica heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos, como mostra o Tau^2 de 2,65. Assim, a dieta LCHF associa-se significativamente à redução do IMC das pacientes com lipedema.

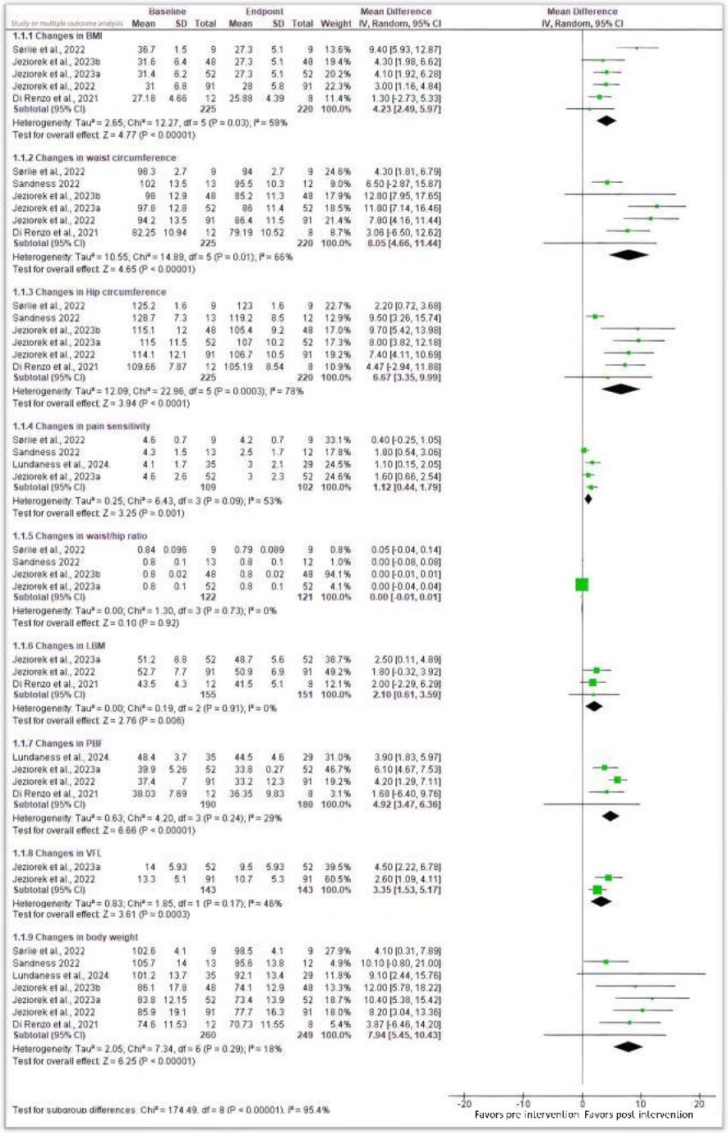


Figura 2. Metanálise de subgrupos dos desfechos relatados [23,30–35].

Além disso, uma análise de múltiplos desfechos das variações do peso corporal, medido em kg, nas pacientes com lipedema tratadas com a dieta cetogênica LCHF mostrou redução significativa do peso corporal, com DM de −7,94 (IC 95% −10,43; −5,45) e p < 0,00001 significativo (Figura 2). As estatísticas qui-quadrado e tau-quadrado mostraram presença de heterogeneidade entre os estudos incluídos (valores de 7,34 e 2,05, respectivamente); essa heterogeneidade, no entanto, não foi estatisticamente significativa (p = 0,29).

3.3.2. Variações das circunferências da cintura e do quadril e da relação cintura/quadril

Em seguida, uma análise de subgrupos buscou avaliar o impacto da dieta LCHF sobre as circunferências da cintura e do quadril de mulheres com diagnóstico de lipedema. Após análise de efeitos aleatórios, a análise agrupada mostrou DM de 8,05 (IC 95% 4,66; 11,44), p < 0,00001, e DM de 6,67 (IC 95% 3,35; 9,99), p < 0,0001, para as variações das circunferências da cintura e do quadril em relação ao basal, respectivamente (Figura 2). Assim, as intervenções com dieta LCHF em pacientes com lipedema associam-se significativamente a variações (redução) das circunferências do quadril e da cintura (p < 0,05). Ambas as análises indicaram heterogeneidade, com base em valores de Tau² de 10,55 e 12,09 e de Chi²

de 14,89 e 22,96, respectivamente. A heterogeneidade foi significativa em ambos os desfechos, p = 0,01 e p = 0,0003, respectivamente.

3.3.3. Variações de LBM, PBF e VFL

A análise agrupada de subgrupos dessas medidas antropométricas, a partir de sua apresentação em quatro estudos [31,32,34,36], mostrou redução significativa dessas medidas após a aplicação de uma dieta cetogênica LCHF, com valores de p de 0,006, 0,00001 e 0,0003, respectivamente, para as variações de LBM, PBF e VFL, e valores de DM de 2,10 (IC 95% 0,61; 3,59) para LBM, 4,92 (IC 95% 3,47; 6,36) para PBM e 3,35 (IC 95% 1,53; 5,17) para VFL (Figura 2). Observou-se heterogeneidade baixa a moderada para esses desfechos, embora estatisticamente não significativa (p = 0,91; p = 0,24; p = 0,17, respectivamente).

3.4. Sensibilidade à dor

Desfechos contínuos pré e pós-intervenção obtidos pela escala visual analógica para dor foram apresentados em quatro estudos [31,32,34,35]. A avaliação agrupada desses desfechos com efeitos aleatórios mostrou DM agrupada de 1,12 (IC 95% 0,44; 1,79) e valor de p de 0,001 (Figura 2). Assim, as intervenções dietéticas com dieta cetogênica LCHF associam-se a redução significativa da sensibilidade à dor na comparação entre o basal e o ponto final do estudo, p < 0,05. As estatísticas qui-quadrado e tau-quadrado indicam heterogeneidade moderada entre os estudos, não estatisticamente significativa (p = 0,09, I^2 = 53%; Chi^2 = 6,43).

4. Discussão

O objetivo geral desta revisão sistemática e metanálise foi comparar os desfechos estatísticos associados à aplicação de uma dieta cetogênica pobre em carboidratos e rica em gorduras no tratamento do lipedema. Estudos anteriores, como os de Keith et al. [24], mostraram que muitas pacientes com lipedema seguem dietas restritivas de baixa energia, que frequentemente são ineficazes no controle da fome e levam a esforços de perda de peso insustentáveis. Esses regimes resultam com frequência em transtornos alimentares, como a compulsão alimentar, que contribuem para o ganho de peso. Os tratamentos tradicionais do lipedema, incluindo a lipoaspiração [39] e a terapia de compressão [18], são invasivos e muitas vezes usados como medidas de último recurso. Em contraste, nosso estudo busca explorar uma intervenção menos invasiva, a dieta cetogênica, que mostrou potencial no controle do peso corporal e na redução da inflamação em outras condições metabólicas, mas não foi estudada a fundo em pacientes com lipedema. Com base em pesquisas anteriores, este estudo procura oferecer uma opção de tratamento mais conservadora e potencialmente eficaz para o manejo do lipedema.

No entanto, dada a resistência significativa do lipedema às intervenções no estilo de vida e na dieta, a notável coocorrência entre lipedema e obesidade ou sobrepeso representa uma possível oportunidade para estabelecer intervenções dietéticas individualizadas. Uma metanálise conduzida por Castellana e colaboradores [40] em adultos com sobrepeso e obesidade revelou a eficácia de uma intervenção dietética cetogênica de baixa caloria, que resultou em reduções significativas do peso corporal, do IMC e das circunferências da cintura e do quadril. Os achados deste estudo demonstram melhora significativa dos parâmetros antropométricos e de composição corporal em mulheres com lipedema após a aplicação de uma dieta cetogênica pobre em carboidratos e rica em gorduras. Esse achado está alinhado à metanálise de Castellana e colaboradores sobre a eficácia da dieta cetogênica pobre em carboidratos.

As investigações sobre intervenções dietéticas no lipedema indicam que dietas individualizadas são eficazes para retardar a progressão da doença, reduzindo sintomas como a inflamação e a dor [22]. Essa

melhora pode ser obtida pela diminuição do acúmulo de líquido nos tecidos, que se associa a melhora significativa da qualidade de vida [41]. Ehrlich e colaboradores [42] recomendam estabelecer intervenções nutricionais com restrição calórica, especialmente individualizadas, que abordem adequadamente a redução do peso corporal e da gordura. Vários outros estudos também defendem uma alta proporção de nutrientes anti-inflamatórios nessas dietas [23,41,42]. Essa observação é apoiada por Nourollahi e colaboradores [43], que verificaram que limitar os nutrientes pró-inflamatórios ou, alternativamente, suplementar nutrientes anti-inflamatórios por meio de suplementos fitoterápicos associou-se à modulação da inflamação em pacientes com lipedema.

Clinicamente, a circunferência da cintura tem sido a medida padrão-ouro de obesidade e sobrepeso, em razão da desproporção de gordura, massa corporal e níveis de IMC nas extremidades inferiores em comparação com a parte superior do corpo [44]. Após a aplicação da dieta LCHF, o peso corporal e os parâmetros antropométricos diminuíram significativamente em relação ao basal, o que corrobora os achados apresentados em uma metanálise de Zhou et al. [45] e nos estudos de Muscogiuri et al. [19] e de Dowis e Banga [46] sobre a eficácia da dieta LCHF na redução do peso corporal em indivíduos obesos e com sobrepeso.

Os achados desta revisão sistemática e metanálise sugerem que a aplicação de uma dieta cetogênica pobre em carboidratos e rica em gorduras pode ser uma opção promissora de tratamento conservador para o manejo do lipedema. Dadas as dificuldades que as pacientes enfrentam com as dietas restritivas tradicionais e a invasividade dos tratamentos atuais, como a lipoaspiração e a terapia de compressão, a dieta cetogênica oferece uma alternativa menos invasiva que pode ajudar a controlar o peso corporal e a reduzir a inflamação. Se validada por futuros ensaios clínicos, essa abordagem dietética poderia ser incorporada às diretrizes de tratamento do lipedema, oferecendo às pacientes uma opção mais sustentável e acessível. Além disso, os resultados podem incentivar os profissionais de saúde a considerar intervenções dietéticas individualizadas como parte de um plano de manejo abrangente do lipedema, com potencial melhora da qualidade de vida das pacientes que sofrem dessa condição.

Limitações

Várias limitações significativas são inerentes ao presente estudo. Uma das principais dificuldades encontradas foi o número limitado de estudos que investigaram o impacto das dietas cetogênicas no tratamento do lipedema. Essa limitação deve-se em grande parte à natureza notoriamente resistente do lipedema às intervenções no estilo de vida e na dieta. Ainda assim, um número crescente de estudos mostra grande potencial na aplicação de dietas cetogênicas individualizadas para controlar sintomas importantes do distúrbio, como a dor, melhorando assim a qualidade de vida das pacientes com lipedema.

Em segundo lugar, como cita a maior parte da literatura que investiga o lipedema, surgem dificuldades significativas para distinguir o lipedema da obesidade e do sobrepeso, sobretudo em situações clínicas em que as pacientes apresentam sintomas sutis de lipedema ou graus elevados de obesidade. Essa dificuldade restringe os critérios de inclusão, pois somente estudos que detalham um exame rigoroso das participantes podem ser incluídos na revisão, o que limita o estudo a poucas investigações de alta qualidade. Por fim, a divergência significativa no relato dos desfechos, com parâmetros investigados por um estudo inteiramente diferentes dos de outro estudo de alta qualidade, prejudicou muito o nosso processo de pesquisa. Ainda assim, apesar do pequeno número de estudos, apresentamos uma perspectiva inédita sobre a aplicação das dietas cetogênicas LCHF como possível opção terapêutica no tratamento do lipedema.

5. Conclusões

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise foi destacar os possíveis benefícios terapêuticos de uma dieta cetogênica LCHF no tratamento e no manejo do lipedema. Nossos achados sugerem que a dieta cetogênica LCHF pode reduzir significativamente o peso corporal, o IMC, a dor e outras medidas antropométricas, melhorando a qualidade de vida global das pacientes com lipedema. Embora este seja o primeiro estudo quantitativo a avaliar esses desfechos, a disponibilidade limitada de estudos significa que os resultados devem ser interpretados com cautela. Ainda assim, as melhoras consistentes obser - vadas em diversos estudos indicam que a dieta LCHF pode ser um tratamento conservador promissor para o lipedema. São necessárias mais pesquisas para confirmar e ampliar esses achados.

Informações complementares

Material suplementar: As seguintes informações de apoio podem ser baixadas em: https:// www.mdpi.com/article/10.3390/nu16193276/s1, Tabela S1: Estudos excluídos após a leitura do texto completo.

Contribuições dos autores: Concepção, A.C.M.A. e J.L.S.A.; metodologia, A.C.M.A.; software, A.C.M.A.; validação, A.C.M.A., J.L.S.A. e D.A.B.; análise formal, A.C.M.A.; investigação, A.C.M.A.; re - cursos, A.C.M.A.; curadoria dos dados, A.C.M.A.; redação, preparação do rascunho original, A.C.M.A.; redação, revisão e edição, A.C.M.A.; visualização, A.C.M.A.; supervisão, A.C.M.A.; administração do projeto, A.C.M.A. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

Declaração do Comitê de Ética Institucional: O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Vasculab (código do protocolo 01102023 e 4 de dezembro de 2023). ID no PROSPERO CRD42024578221.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Nota da editora: As declarações, opiniões e dados contidos em todas as publicações são de respon - sabilidade exclusiva dos respectivos autores e colaboradores, e não da MDPI e/ou do(s) editor(es). A MDPI e/ou o(s) editor(es) se eximem de responsabilidade por qualquer dano a pessoas ou bens decor - rente de quaisquer ideias, métodos, instruções ou produtos mencionados no conteúdo.

Referências

1. Child, A.H.; Gordon, K.D.; Sharpe, P.; Brice, G.; Ostergaard, P.; Jeffery, S.; Mortimer, P.S. Lipedema: An Inherited Condition. Am. J. Med. Genet. A 2010, 152A, 970–976.
2. Amato, A.C.; Amato, L.L.; Benitti, D.; Amato, J.L. Assessing the Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in Lipedema Patients and the Potential Benefits of a Gluten-Free Diet. Cureus 2023, 15, e41594.
3. Paolacci, S.; Precone, V.; Acquaviva, F.; Chiurazzi, P.; Fulcheri, E.; Pinelli, M.; Buffelli, F.; Michelini, S.; Herbst, K.L.; Unfer, V.; et al. Genetics of Lipedema: New Perspectives on Genetic Research and Molecular Diagnoses. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019, 23, 5581–5594.
4. Szél, E.; Kemény, L.; Groma, G.; Szolnoky, G. Pathophysiological Dilemmas of Lipedema. Med. Hypotheses 2014, 83, 599–606.
5. Kruglikov, I.L.; Scherer, P.E. Is the Endotoxin–Complement Cascade the Major Driver in Lipedema? Trends Endocrinol. Metab. 2024, 35, 769–780.

6. Amato, A.C.M. The Essential Guide to Living with Lipedema: Discovering the Truth and Transforming Treatment of a Misunderstood Condition, 1st ed.; Amato-Instituto de Medicina Avançada: SãoPaulo, Brazil, 2024; Volume 1.
7. Katzer, K.; Hill, J.L.; McIver, K.B.; Foster, M.T. Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 11720.
8. Chen, S.-G.; Hsu, S.-D.; Chen, T.-M.; Wang, H.-J. Painful Fat Syndrome in a Male Patient. Br. J. Plast. Surg. 2004, 57, 282–286.
9. Verde, L.; Camajani, E.; Annunziata, G.; Sojat, A.; Marina, L.V.; Colao, A.; Caprio, M.; Muscogiuri, G.; Barrea, L. Ketogenic Diet: A Nutritional Therapeutic Tool for Lipedema? Curr. Obes. Rep. 2023, 12, 529–543.
10. La Torre, Y.S.D.; Wadeea, R.; Rosas, V.; Herbst, K.L. Lipedema: Friend and Foe. Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2018, 33, 1–10.
11. Dudek, J.E.; Białaszek, W.; Ostaszewski, P. Quality of Life in Women with Lipoedema: A Contextual Behavioral Approach. Qual. Life Res. 2016, 25, 401–408.
12. Aksoy, H.; Karadag, A.S.; Wollina, U. Cause and Management of Lipedema-Associated Pain. Dermatol. Ther. 2020, 34, e14364.
13. Keast, D.H.; Moffatt, C.; Janmohammad, A. Lymphedema Impact and Prevalence International Study: The Canadian Data. Lymphat. Res. Biol. 2019, 17, 178–186.
14. Bertsch, T.; Erbacher, G. Lipoedema-Myths and Facts Part 1. Phlebologie 2018, 47, 84–92.
15. Obesity and Overweight. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed on 6 September 2024).
16. Shavit, E.; Wollina, U.; Alavi, A. Lipoedema Is Not Lymphoedema: A Review of Current Literature. Int. Wound J. 2018, 15, 921–928.
17. Poojari, A.; Dev, K.; Rabiee, A. Lipedema: Insights into Morphology, Pathophysiology, and Challenges. Biomedicines 2022, 10, 3081.
18. Herbst, K.L.; Kahn, L.A.; Iker, E.; Ehrlich, C.; Wright, T.; McHutchison, L.; Schwartz, J.; Sleigh, M.; Donahue, P.M.C.; Lisson, K.H.; et al. Standard of Care for Lipedema in the United States. Phlebology 2021, 36, 779–796.
19. Muscogiuri, G.; Verde, L.; Sulu, C.; Katsiki, N.; Hassapidou, M.; Frias-Toral, E.; Cucalón, G.; Pazderska, A.; Yumuk, V.D.; Colao, A.; et al. Mediterranean Diet and Obesity-Related Disorders: What Is the Evidence? Curr. Obes. Rep. 2022, 11, 287–304.
20. Yumuk, V.; Tsigos, C.; Fried, M.; Schindler, K.; Busetto, L.; Micic, D.; Toplak, H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes. Facts 2015, 8, 402–424.
21. Welton, S.; Minty, R.; O'Driscoll, T.; Willms, H.; Poirier, D.; Madden, S.; Kelly, L. Intermittent Fasting and Weight Loss. Can. Fam. Physician 2020, 66, 117–125.
22. Hardy, D.; Williams, A. Best Practice Guidelines for the Management of Lipoedema. Br. J. Community Nurs. 2017, 22, S44–S48.
23. Di Renzo, L.; Cinelli, G.; Romano, L.; Zomparelli, S.; Lou De Santis, G.; Nocerino, P.; Bigioni, G.; Arsini, L.; Cenname, G.; Pujia, A.; et al. Potential Effects of a Modified Mediterranean Diet on Body Composition in Lipoedema. Nutrients 2021, 13, 358.
24. Keith, L.; Seo, C.A.; Rowsemitt, C.; Pfeffer, M.; Wahi, M.; Staggs, M.; Dudek, J.; Gower, B.; Carmody, M. Ketogenic Diet as a Potential Intervention for Lipedema. Med. Hypotheses 2020, 146, 110435.

25. Buck, D.W.; Herbst, K.L. Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions. Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open 2016, 4, e1043.
26. Forsythe, C.E.; Phinney, S.D.; Fernandez, M.L.; Quann, E.E.; Wood, R.J.; Bibus, D.M.; Kraemer, W.J.; Feinman, R.D.; Volek, J.S. Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. Lipids 2008, 43, 65–77.
27. Amato, A.C.M. Ketogenic Therapy for Lipedema: Transforming Fat into Energy, 1st ed.; 2024; Volume 1.
28. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. BMJ 2021, 372, n71.
29. Higgins, J.P.T.; Thomas, J.; Chandler, J.; Cumpston, M.; Li, T.; Page, M.J.; Welch, V.A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2019; Volume 1.
30. Jeziorek, M.; Szuba, A.; Kujawa, K.; Regulska-Ilow, B. The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema. Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2022, 15, 2545–2561.
31. Jeziorek, M.; Chachaj, A.; Sowicz, M.; Adaszyńska, A.; Truszyński, A.; Putek, J.; Kujawa, K.; Szuba, A. The Benefits of Low-Carbohydrate, High-Fat (LCHF) Diet on Body Composition, Leg Volume, and Pain in Women with Lipedema. J. Obes. 2023, 2023, 5826630.
32. Sørlie, V.; De Soysa, A.K.; Hyldmo, Å.A.; Retterstøl, K.; Martins, C.; Nymo, S. Effect of a Ketogenic Diet on Pain and Quality of Life in Patients with Lipedema: The LIPODIET Pilot Study. Obes. Sci. Pract. 2022, 8, 483–493.
33. Jeziorek, M.; Szuba, A.; Sowicz, M.; Adaszyńska, A.; Kujawa, K.; Chachaj, A. The Effect of a Low-Carbohydrate High-Fat Diet on Laboratory Parameters in Women with Lipedema in Comparison to Overweight/Obese Women. Nutrients 2023, 15, 2619.
34. Lundanes, J.; Sandnes, F.; Gjeilo, K.H.; Hansson, P.; Salater, S.; Martins, C.; Nymo, S. Effect of a Low-carbohydrate Diet on Pain and Quality of Life in Female Patients with Lipedema: A Randomized Controlled Trial. Obesity 2024, 32, 1071–1082.
35. Sandnes, F.H. Effect of Ketosis on Pain and Quality of Life in Women with Lipedema. Master's Thesis, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway, 2022.
36. Di Renzo, L.; Gualtieri, P.; Zomparelli, S.; De Santis, G.L.; Seraceno, S.; Zuena, C.; Frank, G.; Cianci, R.; Centofanti, D.; De Lorenzo, A. Modified Mediterranean-Ketogenic Diet and Carboxytherapy as Personalized Therapeutic Strategies in Lipedema: A Pilot Study. Nutrients 2023, 15, 3654.
37. DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-Analysis in Clinical Trials. Control Clin. Trials 1986, 7, 177–188.
38. Wells, G.A.; Shea, B.; O'Connell, D.; Pereson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. Tugwell The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analyses. Available online: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (accessed on 19 September 2024).
39. Amato, A.C.; Amato, J.L.; Benitti, D. Efficacy of Liposuction in the Treatment of Lipedema: A Meta-Analysis. Cureus 2024, 16, e55260.
40. Castellana, M.; Conte, E.; Cignarelli, A.; Perrini, S.; Giustina, A.; Giovanella, L.; Giorgino, F.; Trimboli, P. Efficacy and Safety of Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) in Patients with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2020, 21, 5–16.

41. Al-Ghadban, S.; Herbst, K.L.; Bunnell, B.A. Lipedema: A Painful Adipose Tissue Disorder. In Adipose Tissue-An Update; IntechOpen: London, UK, 2019.
42. Ehrlich, C.; Iker, E.; Herbst, K. Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide: Foods, Vitamins, Minerals, and Supplements; Lymph Notes: San Francisco, CA, USA, 2016; Volume 1.
43. Nourollahi, S.; Mondry, T.E.; Herbst, K.L. Bucher's Broom and Selenium Improve Lipedema: A Retrospective Case Study. Altern. Integr. Med. 2013, 2, 2.
44. Halk, A.B.; Damstra, R.J. First Dutch Guidelines on Lipedema Using the International Classification of Functioning, Disability and Health. Phlebology 2017, 32, 152–159.
45. Zhou, C.; Wang, M.; Liang, J.; He, G.; Chen, N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. Int. J. Environ. Res. Public. Health 2022, 19, 10429.
46. Dowis, K.; Banga, S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. Nutrients 2021, 13, 1654.

Tradução não oficial — Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. The Efficacy of Ketogenic Diets (Low Carbohydrate; High Fat) as a Potential Nutritional Intervention for Lipedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(19):3276. doi:10.3390/nu16193276 — https://vascular.cc/artigos/the-efficacy-of-ketogenic-diets-low-carbohydrate-high-fat-as-a-potential-nutritional-intervention-for-lipedema-a-systematic-review-and-meta-analysis/pt/