Avaliação da prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em pacientes com lipedema e os potenciais benefícios de uma dieta sem glúten

Amato AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL

Cureus, 2023;15(7):e41594

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 AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL. Assessing the Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in Lipedema Patients and the Potential Benefits of a Gluten-Free Diet. Cureus. 2023;15(7):e41594. doi:10.7759/cureus.41594

Versão publicada: https://doi.org/10.7759/cureus.41594

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/assessing-the-prevalence-of-hla-dq2-and-hla-dq8-in-lipedema-patients-and-the-potential-benefits-of-a-gluten-free-diet/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

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em mulheres com diagnóstico de lipedema.

Métodos: Foram analisados os testes de antígeno de histocompatibilidade leucocitária (HLA) de 95 mulheres com diagnóstico de lipedema, com amostragem não probabilística por conveniência. A prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 foi comparada à da população geral.

Resultados: A prevalência de HLA-DQ2+ foi de 47,4%; a de HLA-DQ8+, de 22,2%; a presença de qualquer HLA associado à doença celíaca (HLA-DQ2+ ou HLA-DQ8+), de 61,1%; a de ambos os HLA (HLA-DQ2+ e HLA-DQ8+), de 7,4%; e a ausência de HLA associado à doença celíaca, de 39%. Em comparação com a população geral, houve prevalência significativamente maior de HLA-DQ2, de HLA-DQ8, de qualquer HLA e de ambos os HLA nas pacientes com lipedema. O peso médio das pacientes HLA-DQ2+ foi significativamente menor que o da população total do estudo, e seu IMC médio diferiu significativamente do IMC médio geral.

Conclusão: As pacientes com lipedema que procuram assistência médica têm maior prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Considerando o papel do glúten na inflamação, são necessárias mais pesquisas para estabelecer se essa associação apoia o benefício da retirada do glúten da dieta no manejo dos sintomas do lipedema.

Categorias: Endocrinologia/Diabetes/Metabolismo, Genética, Nutrição

Palavras-chave: HLA, HLA-DQ8, HLA-DQ2, obesidade, lipedema

Introdução

O lipedema, caracterizado principalmente pelo acúmulo anormal de gordura nas pernas, costuma causar desconforto e sensação de inchaço, sobretudo na posição em pé [1]. A causa de base do lipedema ainda não está claramente compreendida, mas sabe-se que está ligada à inflamação [2,3]. Com frequência, o lipedema é diagnosticado erroneamente como obesidade, lipodistrofia ginoide ou linfedema, o que leva a que passe despercebido nas etapas iniciais da avaliação médica. A condição é notavelmente mais comum em mulheres, e o diagnóstico preciso pode ser facilitado por técnicas de imagem médica, como a ultrassonografia [4], a ressonância magnética e a tomografia computadorizada. O lipedema apresenta sintomas inflamatórios periódicos desencadeados por vários fatores, entre eles a ingestão alimentar. Curiosamente, a inflamação associada ao lipedema não é detectável pelos marcadores séricos habituais.

A relação entre o ganho de peso e a piora dos sintomas do lipedema já é bem compreendida [3]. Entretanto, alimentos específicos podem agravar o lipedema de formas que vão além de simplesmente causar ganho de peso: podem induzir inflamação aumentada. Por isso, a nutrição deve ter papel importante no tratamento do lipedema. Estudos anteriores sugerem uma abordagem de dieta mediterrânea, que em geral recomenda menor ingestão de carboidratos, em torno de 40% do total calórico, e que se mostrou eficaz [5]. Além disso, numerosos estudos endossaram os benefícios de uma dieta cetogênica [6]. As duas estratégias dietéticas envolvem reduzir ou eliminar o consumo de glúten, e recomenda-se também adotar uma abordagem anti-inflamatória abrangente [7].

O glúten, que compreende cerca de 80% de todas as proteínas presentes no trigo, tem papel significativo na nutrição humana [8]. O trigo é um alimento básico nas dietas ocidentais, consumido comumente na forma de alimentos à base de trigo ou que contêm glúten. A facilidade de armazenamento do grão e a facilidade com que é moído em farinha o tornam um ingrediente desejável. Ele contribui para a textura e para o apelo do sabor dos alimentos aos quais é adicionado. Alguns estudos indicam uma possível ligação entre o consumo de glúten e o aumento das doenças autoimunes e inflamatórias não celíacas [8]. A ingestão de glúten pode aumentar a permeabilidade intestinal, facilitando a passagem de lipopolissacarídeos bacterianos e de proteínas alimentares não digeridas do intestino para a corrente sanguínea através das junções de oclusão. Isso pode desencadear uma resposta imune e inflamatória, à medida que o organismo reage contra essas substâncias. Dado o aumento simultâneo da ingestão de glúten e dos diagnósticos de condições inflamatórias como o lipedema, é crucial explorar mais de perto a possível associação entre o glúten e o lipedema, um distúrbio inflamatório. Demonstrou-se que os macrófagos do tecido adiposo têm papel importante no lipedema, modulando o metabolismo energético e a função mitocondrial [9].

A doença celíaca (DC) é um distúrbio autoimune desencadeado diretamente pelo consumo de glúten [10]. Os genes dos antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLA) HLA-DQ2 e HLA-DQ8, no cromossomo 6p21, são os fatores genéticos mais importantes na predisposição à DC.

Em nossa experiência clínica, observamos melhora perceptível em muitas pacientes com lipedema depois que passaram a seguir dietas que excluem o glúten. Vários estudos dietéticos [11,12], como a dieta para doenças adiposas raras (RAD), versão modificada da dieta mediterrânea, recomendam a exclusão do glúten apesar da falta de uma ligação confirmada com o lipedema [13]. Considerando a pesquisa limitada que apoia essa abordagem, decidimos examinar a frequência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em pacientes com lipedema, sem considerar os marcadores séricos inflamatórios.

Materiais e Métodos

Foram analisados os testes de HLA de 95 pacientes entre agosto de 2022 e maio de 2023 no Departamento de Cirurgia Vascular do Instituto Amato, com amostragem não probabilística por conveniência. Incluímos mulheres com diagnóstico de lipedema em nossa instituição. O serviço é de referência, e pacientes de toda a região são encaminhadas pela atenção primária, secundária e terciária. A DC foi excluída em todas as pacientes deste estudo pelos seguintes exames sorológicos, realizados com as pacientes consumindo glúten na dieta: IgA sérica total e anticorpo antitransglutaminase IgA. Foram excluídas as pacientes com menos de 18 anos e as que optaram por não participar do estudo. A obesidade isolada não foi critério de exclusão; entretanto, pacientes apenas obesas, sem diagnóstico associado de lipedema, não foram incluídas no estudo.

Diagnóstico do lipedema

Um examinador experiente avaliou as pacientes para a identificação clínica do lipedema. A abordagem foi guiada pela avaliação clínica, com exames diagnósticos empregados em sequência lógica. Em nossa instituição, o diagnóstico de lipedema baseia-se principalmente na observação clínica (Tabela 1) e no uso das perguntas clínicas padronizadas do questionário QuASiL [13]. Usamos essas perguntas para avaliar os sintomas, comparando seus momentos de maior e de menor intensidade para determinar qualquer melhora dos sintomas. Os critérios para classificar uma paciente como portadora de lipedema incluem história clínica sugestiva em mulheres após a puberdade, acúmulo bilateral e simétrico de gordura abaixo dos quadris poupando os pés (sinal de Kaposi-Stemmer negativo), inchaço frequentemente não compressível (sinal de Godet negativo), áreas dolorosas e sensíveis ao toque e aumento da fragilidade capilar, que resulta em hematomas espontâneos.

Tabela 1. Características clínicas do lipedema consideradas no exame físico

Categoria	Item
Características	Tecido conjuntivo frouxo (adiposo) desproporcionalmente aumentado nos membros
	Tecido simétrico
	Nódulos teciduais palpáveis sob a pele
	Sensibilidade ou dor no tecido; nem sempre
Exame físico	Edema simétrico dos membros; com ou sem cacifo
	Mãos e pés não acometidos
	Problemas de mobilidade
	Alterações da textura da pele: mais espessa ou mais irregular que o normal, semelhante a casca de laranja
	Aumento persistente das pernas apesar da elevação
Sinais	Facilidade para formar hematomas e/ou fragilidade vascular
	Sinal de Stemmer-Kaposi: incapacidade de pinçar e levantar a pele da face dorsal do segundo pododáctilo ou quirodáctilo

A tabela resume as características típicas identificadas durante o exame físico e os sinais característicos do lipedema [3].

Usamos critérios ultrassonográficos para avaliar e confirmar o diagnóstico de lipedema [4]. A pesquisa empregou o aparelho Tanita FitScan BC-601 e software dedicado para a análise de bioimpedância.

Todas as pacientes também tiveram o índice de massa corporal (IMC) avaliado. O cálculo do volume dos membros foi feito por bioimpedância. Esse método indireto estima o volume avaliando a impedância

elétrica dos diferentes tecidos do corpo. Para essas avaliações, usa as diferentes densidades de componentes como gordura, músculo, osso e água.

A balança Tanita foi usada para medir a gordura visceral. Uma leitura acima de 13 é considerada excesso de gordura visceral.

Análise estatística

Com base em nossa análise de poder estatístico, calculou-se ser necessária uma amostra de 65 pacientes para obter intervalo de confiança de 95%, considerando margem de erro de 5,5% para um desfecho dicotômico (HLA-DQ8) e estudo de amostra única. Entretanto, para fortalecer ainda mais o estudo, foram incluídas ao final 95 pacientes no total. Após a verificação manual da consistência dos dados, foram realizadas análises estatísticas descritivas de frequências com o teste *t* de Student. Para as correlações, adotou-se nível de significância estatística de 0,05. Os programas usados na análise dos dados foram o Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EUA), o Wizard 1.9.40 (Evan Miller, Chicago, IL, EUA) e o MedCalc® Statistical Software versão 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Bélgica). Este estudo seguiu as normas do Conselho Nacional de Saúde referentes à resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Seguiu também a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (20230105).

Resultados

A Tabela 2 resume os dados de 95 mulheres avaliadas clinicamente em um ambulatório de cirurgia vascular e submetidas à análise de HLA, categorizadas pela presença de HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA, nenhum HLA ou ambos os HLA. A prevalência de HLA-DQ2+, HLA-DQ8+, qualquer HLA (HLA-DQ2+ ou HLA-DQ8+), ambos os HLA (HLA-DQ2+ e HLA-DQ8+) e nenhum HLA foi de 47,4%, 22,2%, 61,1%, 7,4% e 39%, respectivamente. A idade média foi de 48,85 anos (DP ± 12,41), sem diferença estatisticamente significativa entre os tipos de HLA. Observamos diferenças de peso entre os grupos. As pacientes HLA-DQ2+ tinham peso médio de 76,58 kg (DP ± 11,79, p = 0,014), e as com qualquer HLA, de 77,69 kg (DP ± 11,27, p = 0,028). Esses dois grupos mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao peso médio geral de 80,241 kg (DP ± 12,72). Houve também diferenças de IMC entre os grupos. As pacientes HLA-DQ2+ tinham IMC médio de 28,85 kg/m² (DP ± 4,95, p = 0,019), e as com qualquer HLA, de 29,11 kg/m² (DP ± 4,68, p = 0,013), ambos significativamente diferentes do IMC médio do total de participantes do estudo, de 30,27 kg/m² (DP ± 5,14), enquanto as HLA-DQ8 tinham IMC médio de 28,98 kg/m². Quanto às medidas do QuASiL, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de HLA. Os outros parâmetros, incluindo gordura visceral e volume dos membros, não mostraram diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 2. Comparação dos parâmetros clínicos de todas as pacientes estratificadas pela condição de HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA, nenhum HLA e ambos os HLA

Parâmetro	HLA-DQ2+	HLA-DQ8+	Qualquer HLA	Nenhum HLA	Ambos os HLA	Todas as pacientes
Número de pacientes	45 (47,4%)	21 (22,2%)	58 (61,1%)	37 (39%)	7 (7,4%)	95
Idade (anos)	50,12 (DP ± 13,63, p = 0,387)	44,41 (DP ± 9,23, p = 0,1)	48,92 (DP ± 13,12, p = 0,951)	48,75 (DP ± 11,54)	43,2 (DP ± 7,62, p = 297)	48,85 (DP ± 12,41)
Peso (kg)	76,58 (DP ± 11,79, p = 0,014)	80,49 (DP ± 12,24, p = 0,69)	77,69 (DP ± 11,27, p = 0,028)	83,77 (DP ± 13,89)	75,74 (DP ± 16,88, p = 0,418)	80,241 (DP ± 12,72)

Parâmetro	HLA-DQ2+	HLA-DQ8+	Qualquer HLA	Nenhum HLA	Ambos os HLA	Todas as pacientes
Gordura visceral	8,92 (DP ± 3,39, p = 0,272)	8,23 (DP ± 3,28, p = 0,116)	8,88 (DP ± 3,28, p = 0,117)	10 (DP ± 3,15)	7,4 (DP ± 12,60, p = 0,17)	9,34 (DP ± 3,26)
IMC (kg/m^2)	28,85 (DP ± 4,95, p = 0,019)	28,98 (DP ± 4,83, p = 0,253)	29,11 (DP ± 4,68, p = 0,013)	31,87 (DP ± 5,37)	27,26 (DP ± 7,12, p = 0,179)	30,27 (DP ± 5,14)
Volume dos membros	26.348 (DP ± 4.759, p = 0,369)	26.754 (DP ± 4.323, p = 0,618)	26.671 (DP ± 4.474, p = 0,243)	29.332 (DP ± 5.670)	25.302 (DP ± 6.224, p = 0,802)	27.776 (DP ± 5.145)
QuASiL no pior momento	86,489 (DP ± 24,67, p = 0,722)	95,23 (DP ± 25,26, p = 0,108)	88,94 (DP ± 25,16, p = 0,473)	85,13 (DP ± 25,20)	98,14 (DP ± 19,36, p = 0,244)	87,46 (DP ± 25,11)
Variação do QuASiL (%)	31,87 (DP ± 21,98, p = 0,542)	31,43 (DP ± 17,01, p = 0,661)	32,85 (DP ± 20,58, p = 0,769)	34,27 (DP ± 23)	22,16 (DP ± 17,35, p = 0,184)	33,41 (DP ± 21,44)
QuASiL no melhor momento	60,84 (DP ± 25,68, p = 0,648)	64,33 (DP ± 23,78, p = 0,368)	59,96 (DP ± 24,50, p = 0,824)	58,66 (DP ± 28,03)	78,83 (DP ± 24, p = 0,056)	59,45 (DP ± 5,59)

Para cada categoria, são apresentados o número de pacientes, a idade, o peso, a gordura visceral, o IMC, o volume dos membros, o QuASiL no pior momento, a variação percentual do QuASiL e o QuASiL no melhor momento, com os respectivos DP; os valores de p foram obtidos pelo teste t de Student, comparando as pacientes de um grupo específico com todas as demais pacientes não incluídas nesse grupo. Os números entre parênteses representam o percentual de pacientes ou o DP e o valor de p de cada medida. IMC: índice de massa corporal; DP: desvio-padrão.

A prevalência de HLA-DQ2 nas pacientes do nosso estudo foi de 47,37%, e a de HLA-DQ8, de 22,11% (Tabela 3). A presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (qualquer HLA) foi observada em 61,05% das pacientes do nosso estudo. Destaca-se que a prevalência de ambos, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, foi de 7,37%. Um teste do qui-quadrado indicou que essas diferenças eram estatisticamente significativas ($\chi^2(3, N = \{95\}) = 26,128$, $p < 0,0001$). O coeficiente de contingência foi muito próximo de 0, o que sugere que o tamanho de efeito dessa associação foi pequeno.

Genótipo	Pacientes com lipedema do nosso estudo	População geral
HLA-DQ2	47,37%	41,20%
HLA-DQ8	22,11%	11,30%
Qualquer HLA (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8)	61,05%	53,70%
Ambos os HLA (HLA-DQ2 e HLA-DQ8)	7,37%	1,2%

Tabela 3. Prevalência dos genótipos HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8) e ambos os HLA (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) nas pacientes com lipedema do nosso estudo e na população geral. Os percentuais indicam a proporção de indivíduos de cada grupo que possuem o genótipo específico ($p < 0,0001$, qui-quadrado = 26,128, graus de liberdade = 3, coeficiente de contingência = 0,000337).

Discussão

Este é o primeiro relato da prevalência de polimorfismos de HLA em uma coorte selecionada de pacientes com lipedema. Sabe-se que o início do lipedema pode ser desencadeado por alterações hormonais, como a puberdade, a gravidez e a menopausa, embora a causa exata permaneça desconhecida [14]. Além disso, os sintomas inflamatórios associados ao lipedema podem ser tanto desencadeados quanto

aliviados por vários fatores [2], entre eles a abordagem dietética, sendo que muitas delas recomendam reduzir o consumo de carboidratos, que são ricos em glúten. Nosso estudo sugere uma possível associação entre a presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ou de ambos, e a inflamação observada no lipedema, sobretudo quando combinada à ingestão de glúten. Entretanto, é importante esclarecer que nossa pesquisa não estabelece um papel causal; apenas observa um padrão de associação.

A DC é um distúrbio autoimune caracterizado por sensibilidade ao glúten, com amplo espectro de sintomas clínicos. É causada por uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O HLA-DQ2 e o HLA-DQ8 respondem principalmente por sua predisposição genética [15]. Dada a forte influência genética da doença e sua expressão fenotípica variável, muitas vezes é necessário alto grau de suspeita clínica para detectá-la. A patogênese da doença envolve três fatores-chave: a ingestão de glúten; alterações nas junções da mucosa intestinal que permitem à gliadina atravessar a barreira e desencadear inflamação; e a presença de um fator genético específico, conferido por determinados HLA. Nos pacientes celíacos com doença ativa portadores desses marcadores, a interação do glúten com o HLA provoca uma resposta imune anormal na mucosa intestinal, que resulta em lesão tecidual. Esses alelos, porém, são necessários mas não suficientes para o desenvolvimento da doença; embora o alelo HLA-DQ2 seja comum na população branca, nem todos desenvolverão DC [16]. Os portadores dos alelos de risco têm risco estimado de desenvolver DC de 36% a 53%. Esse risco aumenta significativamente antes dos 20 anos de idade [17].

Na população mundial, os alelos HLA-DQ associados à DC estão presentes em 98,6% dos pacientes com a doença, o que oferece alto valor preditivo negativo. Além disso, na população geral sem diagnóstico de DC, o HLA-DQ2 e/ou o HLA-DQ8 estão presentes em aproximadamente 40% das pessoas, e esse percentual aumenta entre os não celíacos que têm parentes de primeiro grau com DC [15].

Embora nossa compreensão da importância do HLA nas doenças humanas tenha avançado significativamente, ainda precisamos de evidências mais diretas que delimitem os papéis específicos das moléculas de HLA associadas a doenças e da imunidade adaptativa e inata no desenvolvimento da lesão tecidual. Um estudo usou um modelo murino para investigar a ligação entre a positividade de HLA e a lesão intestinal pela ingestão de glúten. Esse modelo simula a dupla superexpressão de interleucina 15 (IL-15) no epitélio intestinal e na lâmina própria, característica da DC ativa. O estudo demonstrou que as células T CD4+ e o HLA-DQ8 são essenciais para o desenvolvimento da atrofia vilositária, principalmente porque são vitais para permitir que as células T citotóxicas causem a lise das células epiteliais intestinais. Esse modelo murino, que capta a intrincada interação entre o glúten, os fatores genéticos e a inflamação tecidual induzida pela IL-15, oferece uma plataforma pré-clínica robusta para compreender os mecanismos celulares que contribuem para a lesão do tecido intestinal na DC [18].

Em um estudo transversal realizado no Brasil, 79,9% dos pacientes com DC foram positivos para HLA-DQ2, 8% para HLA-DQ8, 10,8% para ambos os HLA, e 98,6% eram portadores de pelo menos um desses tipos de HLA [15]. Em contraste, entre os pacientes não celíacos sem parente celíaco (n = 80), 41,2% foram positivos para HLA-DQ2, 11,3% para HLA-DQ8, 1,2% para ambos os HLA, e 53,7% eram portadores de algum dos HLA [15]. Em outro estudo, que avaliou a prevalência de suscetibilidade genética à DC em doadores de sangue assintomáticos em São Paulo, Brasil, 49% dos 404 doadores foram positivos para HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, ou para ambos [19].

Nosso estudo encontrou diferenças na prevalência dos alelos HLA associados à DC, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, nas pacientes com lipedema em comparação com a população geral (Tabela 3), com maior prevalência desses alelos HLA nas mulheres com lipedema, especialmente do HLA-DQ8. A prevalência de HLA-DQ2 nas pacientes do nosso estudo foi de 47,37%, contra 41,20% na população geral. A prevalência de HLA-DQ8 também foi maior em nosso grupo de estudo, de 22,11%, contra 11,3% na população

geral. A presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 foi observada em 61,05% das pacientes do nosso estudo, contra 53,7% na população geral. Destaca-se que a prevalência de ambos, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, foi substancialmente maior em nosso grupo de estudo (7,37%) que na população geral (1,2%). Um teste do qui-quadrado indicou que essas diferenças eram estatisticamente significativas ($\chi^2(3, N = \{95\}) = 26,128$, $p < 0,0001$), o que sugere uma possível associação entre esses tipos de HLA e o lipedema. O coeficiente de contingência foi muito próximo de 0, o que sugere que o tamanho de efeito dessa associação foi pequeno. Entretanto, embora esses achados apontem para uma associação, não estabelecem uma relação causal, conforme os princípios da randomização mendeliana. No contexto da biologia humana, o HLA-DR tem papel crucial na geração e na diferenciação das respostas imunes adaptativas, e certos genes HLA de classe II foram associados a maior suscetibilidade a diversas infecções e doenças inflamatórias. Vários estudos também implicaram moléculas de HLA em medidas de fenótipo alérgico e de asma, indicando um possível papel nas respostas inflamatórias [20,21]. Embora uma relação definitiva de causa e efeito entre a inflamação associada ao HLA e o lipedema ainda não tenha sido comprovada, os resultados do nosso estudo sugerem que essa relação pode ser plausível.

Entretanto, encontrar maior prevalência de HLA em nosso estudo não estabelece necessariamente uma ligação direta com o lipedema, mas poderia justificar o benefício que essas pacientes têm com a retirada do glúten da dieta, apoiando essa estratégia. Observamos melhora média significativa em todos os grupos de pacientes submetidas a tratamento clínico que incluiu aconselhamento nutricional para retirar os carboidratos ricos em glúten. Isso pode dever-se ao fato de que o consumo de glúten pode aumentar a permeabilidade, levando possivelmente a uma escalada da ativação de macrófagos. Como o lipedema tem maior presença de macrófagos M2, isso poderia desencadear processos de angiogênese e fibrose [9,22,23]. Na lipoaspiração, a aspiração da gordura lipedematosa não trata a intolerância subjacente, e o próprio procedimento cirúrgico pode estimular o aumento da gordura visceral, redirecionando possivelmente o foco da inflamação induzida pelo glúten e exacerbando ainda mais a inflamação cerebral. A gordura visceral apresenta correlação mais forte com a atrofia cerebral que a idade, o IMC, a hipertensão e o diabetes mellitus tipo 2 [24]. Embora essa intervenção possa aliviar a dor nos membros, não trata o problema fundamental [25-27].

A maior prevalência de HLA observada nas pacientes com lipedema reforça o potencial benefício de uma dieta sem glúten no alívio de seus sintomas. Isso se aplica particularmente às pacientes cuja inflamação intestinal possa contribuir para esses sintomas. Os resultados também levantam a questão de se essa avaliação genética poderia ser relevante em outras doenças inflamatórias, nas quais os pacientes poderiam igualmente se beneficiar da eliminação do glúten para controlar os sintomas.

É importante esclarecer que nosso estudo não teve como objetivo específico avaliar as melhoras resultantes de uma dieta sem glúten em grupos particulares de pacientes. As que já seguiam uma dieta sem glúten e as que não aderiram à recomendação de retirar o glúten não foram excluídas da pesquisa. Em nossos achados, não houve diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos. Estudos futuros devem investigar se a melhora dos sintomas com a dieta sem glúten nas pacientes com lipedema está especificamente relacionada às portadoras de genes HLA de classe positivos. Se novas pesquisas estabelecerem que essa associação sustenta um benefício maior da dieta sem glúten nas pacientes HLA-positivas, isso poderá abrir caminho para abordagens terapêuticas mais personalizadas para as pessoas com lipedema. Como as pacientes com lipedema mais grave e inflamado costumam procurar intervenção médica, e nosso estudo se concentrou exclusivamente nessas pessoas, inferimos que as pacientes com lipedema mais inflamado procuram ajuda médica mais que as que não apresentam inflamação. Além disso, vale notar que podem existir portadoras assintomáticas de lipedema sem sintomas de inflamação, o que merece investigação adicional. As portadoras assintomáticas de lipedema poderiam apresentar a mesma proporção de HLA que a população geral.

Apesar de suas limitações, este estudo oferece a oportunidade de aprofundar as implicações clínicas do consumo de glúten nas pacientes com lipedema. Em vez de confiar em exames laboratoriais inflamatórios, que podem ser efetivamente mascarados pelo lipedema, escolhemos outro caminho, concentrando-nos no lipedema sintomático e inflamado. É importante ressaltar que nosso estudo indica maior incidência de alelos HLA associados à DC nas pacientes com lipedema que procuram assistência médica, o que corrobora a ideia de vários gatilhos inflamatórios [2]. Ainda assim, esse achado não estabelece uma relação causal; os alelos HLA associados à DC (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) não parecem estar entre os genes necessários para o diagnóstico do lipedema, já que 39% das pacientes com lipedema não apresentavam esses alelos HLA.

Conclusões

Na população de pacientes com lipedema que procuram assistência médica, há aumento significativo da prevalência tanto de HLA-DQ2 quanto de HLA-DQ8. Destaca-se que o aumento da ocorrência de HLA-DQ8, e da presença combinada de HLA-DQ8 e HLA-DQ2, é particularmente significativo. Considerando o papel do glúten nas pacientes com lipedema, são necessárias mais pesquisas para estabelecer se essa associação apoia o benefício da retirada do glúten da dieta no manejo dos sintomas do lipedema.

Apêndices

Protocolo da análise laboratorial para genotipagem

O DNA para genotipagem foi extraído de sangue venoso total, e um laboratório externo realizou o teste de PCR para HLA-DQ, a fim de investigar o lócus DQ do HLA. Os alelos DQA1* examinados incluíram DQA1*02:EESCV e DQA1*05:EENPV. Os alelos DQB1* analisados foram DQB1*02:EENJU e DQB1*03:EENJV. A metodologia do teste usou PCR-SSOP de média resolução (reação em cadeia da polimerase com sondas de oligonucleotídeos sequência-específicas) e NGS de alta resolução (sequenciamento de nova geração).

Os heterodímeros HLA-DQ2, ligados à doença celíaca, são os seguintes: HLA-DQA1*05:01/HLA-DQB1*02:01; HLA-DQA1*05/HLA-DQB1*03:01 em associação com HLA-DQA1*02:01/HLA-DQB1*02:02; HLA-DQA1*02:01/HLA-DQB1*02:02 quando associado ao HLA-DQ8 ou aplica-se particularmente a dímeros. O termo "homozigoto HLA-DQ2" refere-se a HLA-DQ2.5/DQ2.5, HLA-DQ2.5/DQ2.2 ou HLA-DQ2.2/DQ2.2. O heterodímero HLA-DQ8, também associado à doença celíaca, é HLA-DQA1*03/HLA-DQB1*03:0.

Informações adicionais

Declarações

Seres humanos: O consentimento foi obtido de todos os participantes deste estudo ou dispensado. O Comitê de Ética Vasculab emitiu a aprovação 20230105. O estudo intitulado "Assessing the Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in Lipedema Patients and the Potential Benefits of a Gluten-Free Diet", conduzido pelo Dr. Alexandre Campos Moraes Amato, Lorena Lima Amato, Juliana Lelis Spirandeli Amato e Daniel Augusto Benitti, do Amato - Instituto de Medicina Avançada, foi cuidadosamente revisado e avaliado. A metodologia rigorosa empregada, a análise robusta dos dados e os achados significativos representam uma contribuição sólida para a compreensão do lipedema e de sua relação com a prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8, bem como do possível impacto do glúten no desenvolvimento e na progressão do lipedema. Este estudo, com suas considerações éticas, segue os padrões de boas práticas clínicas e contribui de forma significativa para o campo da pesquisa médica. Os resultados ofere-

cem uma base instigante para investigações adicionais sobre intervenções dietéticas no manejo dos sintomas do lipedema. Assim, temos o prazer de aprovar e endossar os resultados e as conclusões deste estudo.

Animais: Todos os autores confirmaram que este estudo não envolveu animais nem tecidos animais.

Conflitos de interesse: Em conformidade com o formulário uniforme de declaração do ICMJE, todos os autores declaram o seguinte. **Pagamentos/serviços:** Todos os autores declararam não ter recebido apoio financeiro de nenhuma organização para o trabalho submetido. **Relações financeiras:** Todos os autores declararam não ter relações financeiras, atuais ou nos três anos anteriores, com organizações que possam ter interesse no trabalho submetido. **Outras relações:** Todos os autores declararam não haver outras relações ou atividades que possam parecer ter influenciado o trabalho submetido.

Revisão iniciada em 09/06/2023; revisão encerrada em 03/07/2023; publicado em 09/07/2023.

Referências

1. Amato AC, Amato FC, Amato JL, Benitti DA: Lipedema prevalence and risk factors in Brazil . J Vasc Bras. 2022, 21:e20210198. 10.1590/1677-5449.202101981
2. Amato ACM: Is lipedema a unique entity? . EC Clin Med Case Rep. 2020, 2:1-7.
3. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, et al.: Standard of care for lipedema in the United States . Phlebology. 2021, 36:779-96. 10.1177/02683555211015887
4. Amato AC, Saucedo DZ, Santos KD, Benitti DA: Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. Phlebology. 2021, 36:651-8. 10.1177/02683555211002340
5. Di Renzo L, Cinelli G, Romano L, et al.: Potential effects of a modified Mediterranean diet on body composition in lipoedema. Nutrients. 2021, 13:358. 10.3390/nu13020358
6. Cannataro R, Michelini S, Ricolfi L, et al.: Management of lipedema with ketogenic diet: 22-month follow-up. Life (Basel). 2021, 11:1402. 10.3390/life11121402
7. Amato ACM: Dieta Anti-inflamatória Estratégica: A Sua Dieta Pessoal . Amato - Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, Brazil; 2020.
8. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T: Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. Nutr Rev. 2017, 75:1046-58. 10.1093/nutrit/nux054
9. Wolf S, Rannikko JH, Virtakoivu R, et al.: A distinct M2 macrophage infiltrate and transcriptomic profile decisively influence adipocyte differentiation in lipedema. Front Immunol. 2022, 13:1004609. 10.3389/fimmu.2022.1004609
10. Wolters VM, Wijmenga C: Genetic background of celiac disease and its clinical implications . Am J Gastroenterol. 2008, 1:190-5.
11. Coetzee O, Filatova D: Lipidema and lymphedema: the "leaky lymph," weight loss resistance and the intestinal permeability connection. EC Nutr. 2017, 6:233-43.
12. Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, Schumann M: Intestinal barrier function in gluten-related disorders. Nutrients. 2019, 11:2325. 10.3390/nu11102325
13. Cannataro R, Cione E: Lipedema and nutrition: what's the link? . Act Sci Nutr Health. 2020, 4:86-9.
14. Zaher Jandali, Lucian Jiga: Corrado Campisi: Lipedema. Springer, New York, NY; 2022.
15. Cecilio LA, Bonatto MW: The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. Arq Bras Cir Dig. 2015, 28:183-5. 10.1590/S0102-67202015000300009

16. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E: Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. J Exp Med. 1989, 169:345-50. 10.1084/jem.169.1.345
17. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al.: Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. Ann Hum Genet. 1997, 61:307-17. 10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x
18. Abadie V, Kim SM, Lejeune T, et al.: IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease . Nature. 2020, 578:600-4. 10.1038/s41586-020-2003-8
19. Muniz JG, Sdepanian VL, Fagundes U Neto: Prevalence of genetic susceptibility for celiac disease in blood donors in São Paulo, Brazil. Arq Gastroenterol. 2016, 53:267-72. 10.1590/S0004-28032016000400011
20. Ashutosh K. Mangalam, Govindarajan Rajagopalan, Veena Taneja, Chella S. David: HLA class II transgenic mice mimic human inflammatory diseases. Adv Immunol. 2008, 97:65-147. 10.1016/S0065-2776(08)00002-3
21. Mack DG, Johnson JJ, Roberts F, et al.: HLA-class II genes modify outcome of Toxoplasma gondii infection . Int J Parasitol. 1999, 29:1351-8. 10.1016/s0020-7519(99)00152-6
22. Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, Peirce SM, Murfee WL: Macrophages: an inflammatory link between angiogenesis and lymphangiogenesis. Microcirculation. 2016, 23:95-121. 10.1111/micc.12259
23. Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A: The metabolic signature of macrophage responses. Front Immunol. 2019, 10:1462. 10.3389/fimmu.2019.01462
24. Lake JE, Popov M, Post WS, et al.: Visceral fat is associated with brain structure independent of human immunodeficiency virus infection status. J Neurovirol. 2017, 23:385-93. 10.1007/s13365-016-0507-7
25. Matarasso A, Kim R, Kral J: The impact of liposuction on body fat . Plast Reconstr Surg. 1998, 102:1686-9.
26. Herbst KL, Hansen EA, Cobos Salinas LM, Wright TF, Larson EE, Schwartz JS: Survey outcomes of lipedema reduction surgery in the United States. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2021, 9:e3553. 10.1097/GOX.0000000000003553
27. Hernandez TL, Kittelson JM, Law CK, et al.: Fat redistribution following suction lipectomy: defense of body fat and patterns of restoration. Obesity (Silver Spring). 2011, 19:1388-95. 10.1038/oby.2011.64

Tradução não oficial — Amato AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL. Assessing the Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in Lipedema Patients and the Potential Benefits of a Gluten-Free Diet. Cureus. 2023;15(7):e41594. doi:10.7759/cureus.41594 — https://vascular.cc/artigos/assessing-the-prevalence-of-hla-dq2-and-hla-dq8-in-lipedema-patients-and-the-potential-benefits-of-a-gluten-free-diet/pt/