Marcadores moleculares conflitantes do lipedema refletem confusão pela composição celular: uma reanálise e uma reformulação a partir da linhagem germinativa

Amato AC, Amato JL, Benitti D

Cureus, 2026;18(9):e115591

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 JL, Benitti D. Conflicting Molecular Hallmarks of Lipedema Reflect Cell-Composition Confounding: A Reanalysis and Germline Reframing. Cureus. 2026;18(9):e115591. doi:10.7759/cureus.115591

Versão publicada: https://doi.org/10.7759/cureus.115591

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/conflicting-molecular-hallmarks-of-lipedema-reflect-cell-composition-confounding-a-reanalysis-and-germline-reframing/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

Introdução: O lipedema é um distúrbio comum, de predomínio feminino, caracterizado por tecido adiposo desproporcional e doloroso nos membros inferiores, e ainda carece de biomarcador objetivo, de terapia modificadora da doença e de consenso sobre se a sua lesão central é inflamatória. A sua literatura molecular é abertamente contraditória, relatando tanto enriquecimento imune quanto regulação imune negativa no mesmo depósito glúteo-femoral. Como a morbidade dominante é a dor, e não a massa adiposa, essa ambiguidade tem custo clínico direto. Fizemos, por isso, as três perguntas seguintes: se os marcadores moleculares relatados resistem ao controle da composição de tipos celulares, se dor e volume adiposo se comportam como desfechos separáveis e o que a arquitetura germinativa implica sobre a lesão primária.

Materiais e métodos: A partir de uma posição teoricamente neutra, reprocessamos o maior conjunto de dados de RNA-seq em bulk (de tecido total) de tecido adiposo no lipedema depositado publicamente (14 mulheres com lipedema contra sete controles, pareadas por depósito) com Salmon (College Park, MD: University of Maryland) e DESeq2 (Seattle, WA: Bioconductor Project), estimamos a composição de tipos celulares por análise de enriquecimento de conjuntos gênicos em amostra única (ssGSEA) e reajustamos a expressão diferencial com covariáveis de composição leucocitária e eritroide para testar a identificabilidade. Sintetizamos também coortes de tratamento publicadas (dor contra volume) e revisamos a arquitetura dos estudos de associação genômica ampla (GWAS) germinativos.

Resultados: Não há freio lipolítico transcricional (ADRA2A +0,001; lipases inalteradas ou levemente aumentadas). A aparente regulação imune negativa não é identificável a partir do conteúdo de sangue; o ajuste pela composição tecidual reduz os genes com significância genômica ampla de 1.501 para quatro,

com o conteúdo de sangue correlacionado com a doença em r de aproximadamente -0,7, de modo que os dados em bulk não conseguem nem estabelecer nem excluir o envolvimento imune, incluindo o inflamassomo NLRP3. Dor e volume adiposo são dissociáveis entre os tratamentos, de modo que o peso corporal é um desfecho confundido. A arquitetura germinativa relatada até hoje (GRB14-COBLL1, VEGFA, RSPO3, ADAMTS9) é adipovascular e baseada na matriz extracelular, e não imune, embora o maior estudo contribuinte tenha definido os casos por um indicador substituto de bioimpedância, e não por diagnóstico clínico.

Conclusões: O estado inflamatório do lipedema é, no momento, indecidível a partir de tecido em bulk confundido pela composição, e não uma questão resolvida, o que explica a literatura contraditória da área; a evidência germinativa, limitada pelas suas definições de caso, sustenta como hipótese um programa adipovascular e conjuntivo, e não uma lesão imune primária; e a dor, e não o peso, deve ancorar os ensaios clínicos. Especificamos, sem realizá-lo, o único experimento decisivo: RNA-seq de núcleo único pareado, coxa contra abdome, com controle explícito da composição.

Categorias: Cirurgia Plástica, Cirurgia Cardíaca/Torácica/Vascular, Alergia/Imunologia

Introdução

O lipedema é uma condição comum, de predomínio feminino, caracterizada pelo aumento desproporcional e doloroso do tecido adiposo subcutâneo dos membros inferiores. Apesar de uma prevalência plausivelmente próxima de 10-12% das mulheres adultas, carece de critério diagnóstico objetivo, de código próprio na Classificação Internacional de Doenças (CID), de biomarcador validado e de qualquer fármaco modificador da doença; o atraso diagnóstico mediano ultrapassa duas décadas [1]. O pressuposto fundador da área, o de que o lipedema é fundamentalmente um distúrbio da gordura, moldou o seu diagnóstico (distribuição da gordura), os seus desfechos (volume e peso) e a sua terapêutica (retirada de gordura). Mais preocupante ainda, a sua fisiopatologia molecular permanece não apenas desconhecida, mas internamente contraditória: estudos transcriptômicos e proteômicos de tecido relataram tanto enriquecimento imune e de macrófagos M2 quanto regulação imune negativa no mesmo depósito glúteo-femoral, e o papel do inflamassomo é afirmado por alguns e não medido pela maioria.

O modelo convencional de doença adiposa primária deixa também sem explicação três anomalias recorrentes. Primeira: a doença começa e piora nas transições hormonais (menarca, gravidez, contracepção), mas persiste após a menopausa. Segunda: a gordura acometida é metabolicamente mais saudável do que a sua massa faria prever, com HbA1c mais baixa, adiponectina mais alta e um fenótipo inversamente associado a doenças cardiometabólicas e autoimunes [2,3]. Terceira: a morbidade dominante, a dor, não acompanha a massa adiposa. O lipedema, além disso, ainda é definido por consenso e por exclusão, com uma prevalência registrada administrativamente duas ordens de grandeza abaixo das estimativas populacionais [4].

Este artigo faz três coisas, a partir de uma posição deliberadamente neutra do ponto de vista teórico, que não invoca nenhum modelo de doença próprio. Com base em evidência germinativa replicada, reformulamos a raiz do lipedema como um programa adipovascular e conjuntivo, e não como uma lesão imune primária, sem prejulgar a presença de um componente inflamatório a jusante. Ao reprocessar o maior conjunto público de RNA-seq de tecido adiposo, demonstramos por que a literatura tecidual se contradiz: uma confusão pela composição celular que torna o sinal da doença estatisticamente não identificável. Por fim, especificamos o único experimento que resolveria a questão. Ao longo do texto, mapeamos o que os dados atuais podem e não podem sustentar, em vez de extrair de um retrato de tecido em bulk mais do que ele permite sobre o mecanismo.

Materiais e métodos

Fonte pública dos dados e atribuição das amostras

Reanalisamos os dados de RNA-seq em bulk depositados publicamente, de tecido adiposo subcutâneo glúteo-femoral e abdominal, do estudo multiômico do lipedema de Straub et al., como segue: 36 corridas paired-end em Illumina NovaSeq (San Diego, CA: Illumina, Inc.) de 21 mulheres (14 com lipedema, 7 controles) com biópsias da coxa e/ou do abdome [5]. A condição de caso ou controle não estava anotada na tabela de corridas de sequenciamento, de modo que a obtivemos do campo de doença de cada registro BioSample do National Center for Biotechnology Information (NCBI) (lipedema contra controle), e obtivemos o local da biópsia (abdome ou coxa) da convenção de nomenclatura das amostras. A atribuição resultante (lipedema: 10 de abdome e 13 de coxa; controle: seis de abdome e sete de coxa) coincidiu exatamente com a coorte e com as exclusões por qualidade relatadas por Straub et al. [5]. Os arquivos brutos de sequenciamento foram baixados do European Nucleotide Archive e verificados por checksum. Os números de acesso dos dados constam da declaração de disponibilidade de dados e código. Não geramos nenhum dado novo de tecido, RNA ou sequenciamento: o manuseio das biópsias, a extração de RNA, o preparo das bibliotecas e o sequenciamento foram realizados pelos investigadores originais e estão descritos em Straub et al. [5]. As bibliotecas depositadas que reprocessamos eram paired-end, com média de 24,6 milhões de pares de leituras por corrida (variação: 19,9-29,5 milhões).

Quantificação de transcritos e expressão diferencial

As leituras foram quantificadas contra o transcriptoma humano de referência GENCODE v44 (Hinxton, Inglaterra: EMBL-EBI) com o Salmon (College Park, MD: University of Maryland), com as suas opções de mapeamento com correção de vieses ativadas (taxa média de mapeamento: 84%, variação: 82,5-86,0%) [6,7]. As contagens por transcrito foram resumidas por gene com o tximport (Seattle, WA: Bioconductor Project) [8]. A expressão diferencial entre lipedema e controle foi então testada com o DESeq2 (Seattle, WA: Bioconductor Project), incluindo o local da biópsia (abdome ou coxa) como covariável, para que as amostras de coxa e de abdome fossem comparadas em pé de igualdade [9]. A significância foi avaliada pelo teste de Wald e pelo controle da taxa de falsas descobertas (FDR) de Benjamini-Hochberg, considerando-se significativos os genes com FDR abaixo de 0,05. Os resultados são apresentados por gene como log2 da razão de expressão (log2 fold-change), com o respectivo valor de p ajustado. As versões exatas dos programas, os parâmetros dos índices e as fórmulas dos modelos estatísticos estão listados no apêndice 1.

Deconvolução de tipos celulares

A composição relativa de tipos celulares de cada amostra foi estimada pela análise de enriquecimento de conjuntos gênicos em amostra única (ssGSEA) [10], conforme implementada no pacote GSVA (Seattle, WA: Bioconductor Project), com conjuntos curados de genes marcadores de mastócitos, macrófagos M1 e M2, leucócitos totais, neutrófilos e adipócitos (o conjunto de adipócitos servindo como referência de diluição) [11]. As diferenças entre lipedema e controle em cada assinatura foram testadas pelo teste da soma de postos de Wilcoxon. Escolhemos o ssGSEA, e não um método de deconvolução baseado em referência como o CIBERSORTx, porque ele não depende de serviço externo e devolve frações celulares relativas, e não absolutas, o que basta para testar se a composição das biópsias difere entre os dois grupos. Como a nossa afirmação diz respeito à colinearidade entre composição e condição de doença, e não a qualquer fração celular absoluta, conferimos a diferença de composição contra três leituras que não usam o ssGSEA, como segue: o escore eritroide e de perfusão de sete genes descrito abaixo, cujos genes foram escolhidos por critérios técnicos; a direção bruta do contraste, na qual cerca de 98% dos genes detectados estão nominalmente mais baixos no lipedema; e o enriquecimento dos genes regulados ne-

gativamente em assinaturas de sangue, medula óssea, baço e timo relatado pelos autores originais [5]. As três concordam com o resultado do ssGSEA. Um método baseado em referência refinaria as frações absolutas, mas não poderia alterar essa colinearidade, que é o que determina o resultado de identificabilidade.

Expressão diferencial ajustada pela composição (o teste de identificabilidade)

Para testar se o sinal da doença podia ser separado do conteúdo de sangue e de células imunes, reajustamos o modelo de expressão diferencial depois de acrescentar uma medida da composição tecidual de cada amostra. O modelo principal incluiu como covariável o escore padronizado de enriquecimento de leucócitos totais de cada amostra. Como análise de sensibilidade, um segundo modelo acrescentou, em seu lugar, um escore eritroide e de perfusão, calculado a partir da expressão de sete genes de hemoglobina e de hemácias (HBB, HBA1, HBA2, HBD, ALAS2, SLC4A1 e CA1), para captar a contaminação técnica por sangue separadamente de qualquer diferença imune biológica verdadeira. Medimos a intensidade com que cada escore de composição acompanhava a condição de doença pela correlação de Pearson e, em seguida, comparamos o número de genes significativos e os resultados de cada gene entre os modelos ajustados e não ajustados. Para confirmar que esse ajuste não remove o sinal por construção, repetimos a análise em dados simulados com o mesmo delineamento, a mesma construção da covariável e a mesma colinearidade entre covariável e doença, nos dois cenários seguintes: efeitos verdadeiros específicos da doença e efeitos verdadeiros que atuam por meio da composição. O script está incluído no código de análise arquivado.

Extração das coortes de tratamento (dor contra volume)

Para a dissociação clínica entre dor e volume adiposo, os desfechos resumidos foram extraídos diretamente de coortes de tratamento publicadas (cirurgia bariátrica, dieta cetogênica ou com baixo teor de carboidratos, lipoaspiração com preservação linfática), registrando a variação do peso corporal ou da gordura, a variação da dor (escala visual analógica {EVA} ou escala numérica de avaliação {NRS}) e qualquer correlação entre peso e dor dentro da coorte. Trata-se de uma síntese narrativa de coortes publicadas representativas, e não de uma revisão sistemática, e, como as escalas de dor (EVA, NRS) diferem entre os estudos, os efeitos são comparados qualitativamente, e não agrupados.

Análise estatística

Todos os testes de expressão diferencial usaram testes de Wald do DESeq2 com controle da FDR de Benjamini-Hochberg, com significância definida em FDR < 0,05. Os escores de deconvolução foram comparados entre os grupos pelo teste da soma de postos de Wilcoxon, e a colinearidade entre cada covariável de composição e a condição de doença foi quantificada pela correlação de Pearson. Não foi feita imputação de dados. As análises foram realizadas no R (Viena, Áustria: R Foundation for Statistical Computing) com DESeq2, tximport e GSVA, com quantificação de transcritos pelo Salmon [7-9,11].

Resultados

Ausência de freio lipolítico transcricional no tecido adiposo do lipedema

Reprocessamos o transcriptoma público de Straub (14 com lipedema contra sete controles, pareadas por depósito; quantificado com Salmon e analisado com DESeq2, com ajuste pelo local da biópsia; mapeamento médio de 84%) para testar se o tecido do lipedema estava transcricionalmente freado na etapa de liberação de ácidos graxos [5]. O resultado robusto foi negativo: não encontramos evidência de freio lipolítico transcricional (Figura 1, painel A). Os receptores beta-adrenérgicos (ADRB1: +0,38, ADRB2: +0,40, ADRB3: +0,63) e as lipases (PNPLA2/ATGL: +0,22, MGLL: +0,23, PLIN1: +0,31, PLIN5:

+0,50) estão, quando muito, levemente aumentados, e o freio alfa-2-adrenérgico ADRA2A está inalterado (+0,001). A resistência da gordura glúteo-femoral à dieta é, portanto, mais bem explicada pelo tônus antilipolítico alfa-2 funcional basal e pela arquitetura desse depósito do que por uma supressão lipolítica transcricional específica do lipedema, o que é coerente com a mobilização dessa gordura sob forte déficit calórico [12,13]. Os genes da fosforilação oxidativa estão aumentados no contraste não ajustado (NDUFA3: +0,62, COX5A: +0,49, SDHB: +0,42; taxa de falsas descobertas {FDR} nominal: < 0,05), em eco aos resultados de expressão diferencial relatados por Straub et al. e por Santella et al.; no entanto, como se mostra abaixo, esse sinal não resiste ao controle da composição, de modo que tratamos o aumento da fosforilação oxidativa (OXPHOS) como coerente com relatos anteriores, e não como um achado estabelecido aqui [5,14].

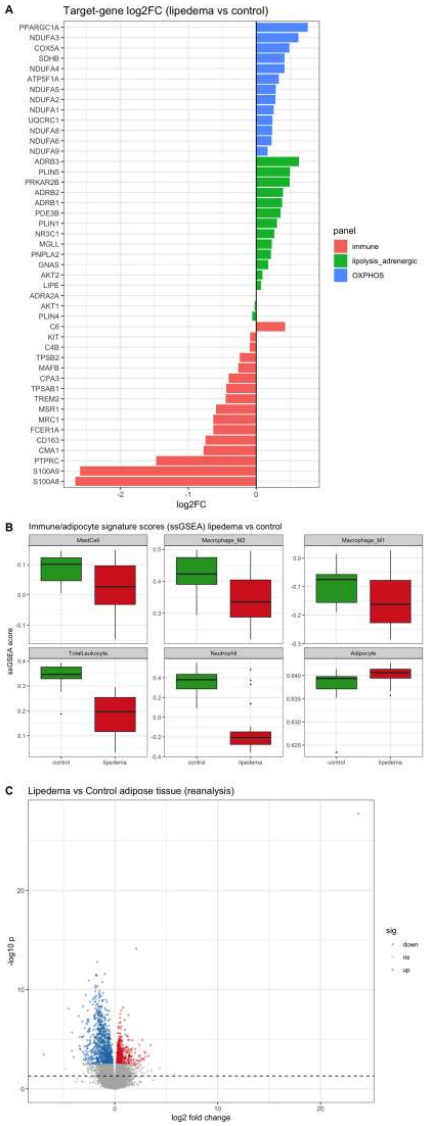


Figura 1. Confusão pela composição celular no transcriptoma adiposo do lipedema. Reanálise original de RNA-seq público de tecido glúteo-femoral no lipedema (14 com lipedema contra sete controles, pareadas por depósito; Salmon e DESeq2 com ajuste pelo local da biópsia; mapeamento médio de 84%) [5]. (A) Log2 da razão de expressão de genes-alvo: genes da fosforilação oxidativa aumentados (vários com FDR < 0,05), genes lipolíticos e beta-adrenérgicos aumentados ou inalterados (sem freio transcricional; ADRA2A: +0,001) e marcadores imunes, de mastócitos e de M2 diminuídos (PTPRC com FDR 7×10^{-6}; S100A8 e S100A9 com FDR < 0,01). (B) Deconvolução de tipos celulares por ssGSEA: frações de mastócitos (p = 0,037) e de M2 (p = 0,005) e todas as assinaturas leucocitárias mais baixas no lipedema; fração de adipócitos moderadamente mais alta (p = 0,009). (C) Controle da composição: os genes com significância genômica ampla caem de 1.501 (sem ajuste) para 29 (com ajuste eritroide) e para quatro (com ajuste leucocitário); o conteúdo de sangue se correlaciona com a doença em r ≈ -0,7. A hipótese do freio lipolítico transcricional é refutada (um resultado negativo robusto); os sinais imune, do inflamassomo e de OXPHOS são não identificáveis em relação à composição sanguínea, de modo que a aparente regulação imune negativa não pode ser apresentada como biologia da doença; a redução de NLRP3 é o único sinal imune que resiste, ainda que parcialmente, ao ajuste apenas eritroide, e não resiste à correção entre modelos. Todas as figuras foram geradas por programação em Python, com a biblioteca Matplotlib, a partir dos dados subjacentes. FDR: taxa de falsas descobertas; OXPHOS: fosforilação oxidativa; ssGSEA: análise de enriquecimento de conjuntos gênicos em amostra única.

O transcriptoma da doença é estatisticamente não identificável em relação à composição de tipos celulares

Na análise não ajustada, o compartimento imune parece reduzido no lipedema. A deconvolução situa os leucócitos totais (p = 8×10^{-7}), os neutrófilos, os M2 (p = 0,005) e os mastócitos (p = 0,037) abaixo do controle, com a fração de adipócitos ligeiramente mais alta (Δ: +0,003, p = 0,009); no nível dos genes,

PTPRC/CD45 (-1,48, FDR: 7×10^{-6}), S100A8 e S100A9 e o eixo canônico do NLRP3 (NLRP3: -1,11, PYCARD/ASC: -0,98, IL1B: -1,96; FDR nominal: < 0,05) estão todos diminuídos (Figura 1, painéis A, B). À primeira vista, isso não mostra evidência de inflamação ativa, de atividade dependente do inflamassomo nem de tecido enriquecido em mastócitos ou em M2.

Esse sinal, porém, não pode ser apresentado como biologia da doença, e o dizemos claramente. As biópsias de lipedema têm menor conteúdo de sangue e de leucócitos que as de controle, como evidencia o colapso coordenado de transcritos eritroides, plaquetários, granulocíticos e linfocitários (cerca de 98% dos genes detectados estão nominalmente mais baixos no lipedema). Quando a composição de tipos celulares foi acrescentada ao modelo, todo o sinal desapareceu, como segue: os genes com significância genômica ampla caem de 1.501 (sem ajuste) para 29 (com ajuste pelo conteúdo eritroide) e para quatro (com ajuste pelo conteúdo leucocitário), e todos os genes-âncora, incluindo VEGFA, IGF1, OXPHOS, o programa adipocitário e o conjunto neuroglial da dor, perdem significância. A causa é a colinearidade estrutural: o conteúdo de sangue se correlaciona com a condição de doença em $r \approx -0,7$, de modo que "lipedema" e "menos sangue na biópsia" são o mesmo eixo estatístico neste conjunto de dados. Os dados são, portanto, não identificáveis no eixo imune, como segue: não conseguem distinguir uma redução imune verdadeira por célula de um menor conteúdo de sangue, em nenhuma das duas direções. Como a covariável de composição é derivada do próprio transcriptoma, esse ajuste é deliberadamente conservador e pode remover sinal genuíno da doença junto com a contaminação técnica. O colapso, no entanto, não é garantido por essa circularidade. Dada a colinearidade observada, o fator de inflação da variância do termo de doença é de cerca de 2, de modo que o ajuste alarga o seu erro-padrão em aproximadamente 40%, o que rebaixa genes limítrofes, mas não consegue, por si só, apagar uma lista de 1.501. Numa simulação com o mesmo delineamento, com a covariável construída da mesma maneira e a colinearidade fixada no mesmo valor, efeitos genuinamente por célula e específicos da doença mantiveram cerca de metade da sua significância genômica ampla (1.576 sem ajuste contra 864 com ajuste), ao passo que efeitos que atuavam por meio da composição não mantiveram nenhuma. A redução observada, de 1.501 para quatro, corresponde ao segundo padrão, e não ao primeiro. O ajuste é também gradual, e não absoluto: o escore eritroide, mais estreito, deixa 29 genes, o escore leucocitário, mais amplo, deixa 4, e os sobreviventes não são genes imunes. Essa não separabilidade é exatamente o ponto, por isso lemos o colapso como não identificabilidade, e não como prova de ausência de biologia. Fundamentalmente, abundância em bulk não é o mesmo que atividade por célula; estes dados, portanto, não sustentam nem excluem um estado ativamente inflamado ou de ativação de mastócitos restrito a um subgrupo de pacientes, possibilidade que só o perfil de núcleo único pode resolver. O único achado imune que resiste parcialmente a um ajuste técnico (apenas eritroide) é a redução de NLRP3 (p ajustado = 0,045), mas mesmo esse se dissolve com o ajuste leucocitário completo. Esse valor de p é genômico amplo dentro do seu próprio modelo, mas não entre os dois modelos de composição que ajustamos; a correção entre esses dois modelos o torna não significativo (p = 0,09). Tratamos, portanto, a redução de NLRP3 como uma observação limítrofe, coerente com a não identificabilidade geral, e não como um achado que resiste a ela.

Dor e volume adiposo são dissociáveis entre as coortes de tratamento

Entre as modalidades de tratamento examinadas, analgesia e redução de volume se dissociam (Tabela 1, Figura 2). A cirurgia bariátrica remove cerca de 53 kg, deixando a dor inalterada, e reduz o volume da coxa em 33% [13,15]. A dieta cetogênica ou com baixo teor de carboidratos reduz a dor sem mudança correspondente da massa gorda. Na pequena coorte LIPODIET, a correlação entre peso e dor dentro da coorte não foi significativa (r = 0,28, p = 0,46) [16], embora, com nove participantes, essa estimativa seja imprecisa demais para estabelecer uma associação ou a sua ausência. No ensaio maior, de dieta com baixo teor de carboidratos, de Lundanes et al. (n = 70), a redução da dor não teve relação com a

inflamação sistêmica, as citocinas, os marcadores fibróticos ou a cetose [17]. O efeito analgésico das dietas cetogênicas é confirmado no nível metanalítico [18]. A lipoaspiração com preservação linfática abole a dor sem correlação com o volume aspirado (EVA: 80-30); a sua eficácia sintomática está igualmente estabelecida por metanálise [19,20]. O teste quantitativo sensitivo localiza a neuropatia de fibras finas na coxa, com a mão normal, o que exclui sensibilização central global [21], e com elevações de CGRP e NGF dependentes do estágio [22]. A morbidade é, assim, uma propriedade local do tecido, e não uma função da massa adiposa, o que implica que o peso corporal é um desfecho substituto confundidor e o desfecho primário errado para os ensaios com incretinas e outros fármacos que agora chegam à área.

Estudos (n)	Intervenção	Efeito sobre massa/volume	Efeito sobre a dor	Dor contra peso/inflamação
Cornely et al. (2022) [15] (n = 13)	Cirurgia bariátrica (prévia)	-53 kg (~73% de perda do excesso de peso); IMC: 50 para 32 (p < 0,001)	EVA: 7,3 para 7,9 (p = 0,28), sem mudança	Dor inalterada apesar de grande perda de peso
Fink et al. (2021) [13] (n = 31 com lipedema, 14 controles)	Cirurgia bariátrica	Volume da coxa -33,4% (controles -37,0%; grupo × tempo p > 0,999)	Estudo de volume; dor não avaliada	A gordura do lipedema se mobiliza como a gordura dos controles
Sørlie et al. (2022), LIPODIET [16] (n = 9)	Cetogênica (LCHF), 7 semanas	-4,6 kg (sobretudo água/massa magra; massa gorda NS: 47,8 para 46,4 kg)	EVA: 4,6 para 2,3 (-50%, p = 0,018); voltou a 4,2 na semana 13	Correlação peso-dor não significativa na semana 7 (r = 0,28, p = 0,46), mas imprecisa com n = 9
Lundanes et al. (2025) [17] (n = 70)	Dieta hipoenergética com baixo teor de carboidratos contra baixo teor de gordura	A LCD perdeu mais gordura (-7,0 contra -5,1 kg, p = 0,005); a LCD reduziu PCR-us e TNF-alfa	Dor reduzida	Sem associação da variação da dor com PCR-us, citocinas, marcadores fibróticos ou cetose (beta-hidroxibutirato)
Kruppa et al. (2022) [19] (n = 106; 298 procedimentos)	Lipoaspiração com preservação linfática	Grande volume aspirado; IMC -2,7; duradouro	Dor espontânea EVA: 80-30; sensibilidade à pressão: 80-30 (todos p < 0,0001)	Analgesia duradoura, não proporcional ao tecido retirado

Tabela 1. Dor e volume adiposo são dissociáveis entre as modalidades de tratamento. Resumo de coortes publicadas de tratamento do lipedema. O volume adiposo responde ao déficit calórico e à retirada física, ao passo que a dor responde à retirada de tecido (de forma duradoura) e à dieta (de forma transitória, por uma via que não passa pelo peso nem pela inflamação), mas não à perda de peso em si. Trata-se de uma síntese narrativa de coortes representativas, e não de uma revisão sistemática; as escalas de dor (EVA, NRS) diferem entre os estudos e são comparadas qualitativamente. LCHF: baixo teor de carboidratos e alto teor de gordura; TNF: fator de necrose tumoral; EVA: escala visual analógica; LCD: dieta com baixo teor de carboidratos; NS: não significativo; NRS: escala numérica de avaliação; PCR-us: proteína C-reativa ultrassensível.

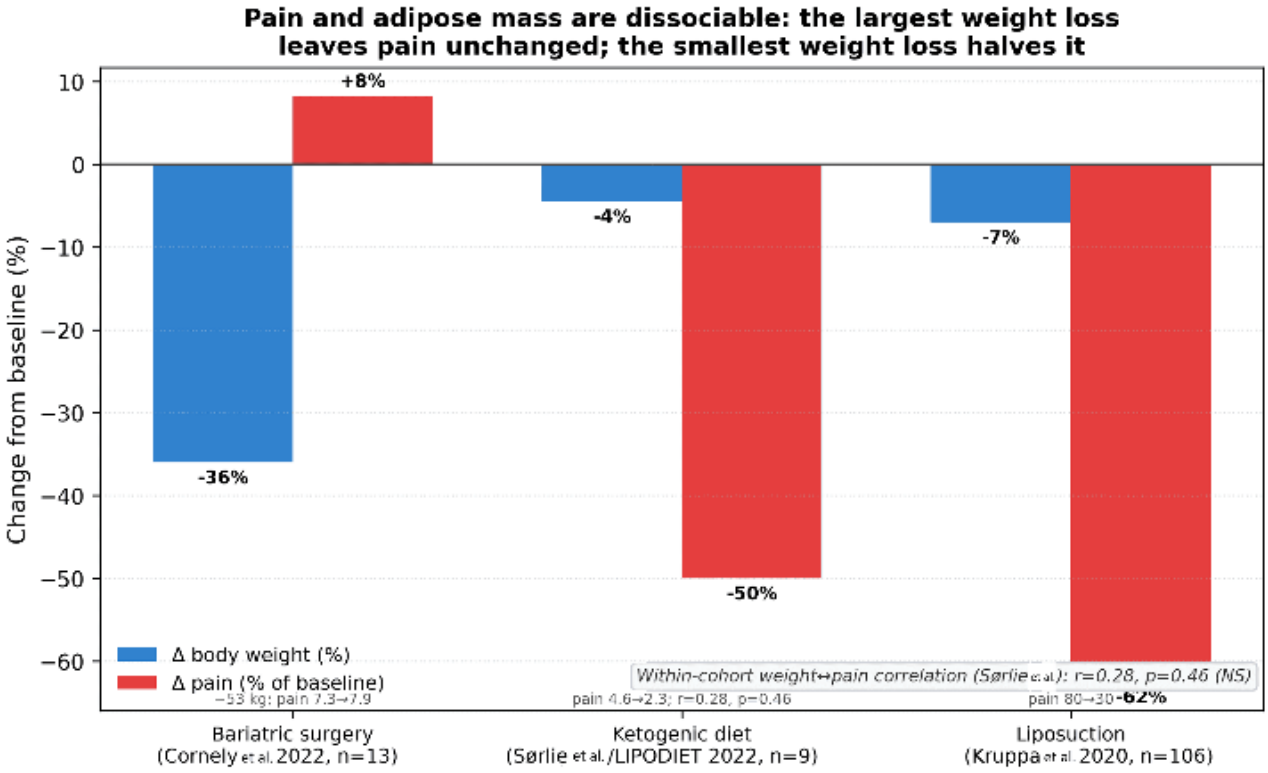


Figura 2. Dor e volume adiposo são dissociáveis entre as modalidades de tratamento. Variações em relação ao basal do peso corporal e da dor por intervenção, com base nos resumos de coortes publicadas (Tabela 1). A cirurgia bariátrica produz a maior perda de peso e, ainda assim, deixa a dor inalterada; as dietas cetogênicas (Sørlie et al., LIPODIET) e a lipoaspiração com preservação linfática (Kruppa et al.) produzem pequenas variações de peso, mas reduzem a dor aproximadamente à metade [15,16,19]. Destaque: a correlação entre peso e dor dentro da coorte não é significativa, mas é estimada com imprecisão (r = 0,28, p = 0,46, n = 9) [16]. Todas as figuras foram geradas por programação em Python, com a biblioteca Matplotlib, a partir dos dados subjacentes.

Discussão

Uma reformulação germinativa adipovascular e de matriz extracelular

Quatro linhas independentes de evidência publicada indicam que a raiz germinativa do lipedema está na biologia adipovascular e do tecido conjuntivo, e não numa lesão imune primária, e nenhuma delas exclui um componente inflamatório a jusante (Figura 3). A primeira linha é a genética. O primeiro es - tudo de associação genômica ampla (GWAS) de um fenótipo de lipedema (18 loci de risco, com a gené - tica explicando cerca de 5% do traço) e uma metanálise posterior de coortes com diagnóstico clínico, com sobreposição ao UK Biobank, implicam os mesmos genes: GRB14-COBLL1, VEGFA e ANKRD55-MAP3K1 [23,24]. O maior sinal isolado é o RSPO3, gene da via WNT da adipogênese, e LYPLAL1 e ADAMTS9 (metabolismo lipídico e matriz extracelular) também estão implicados. Um GWAS anterior de uma coorte britânica de lipedema sustenta de forma independente uma base hereditária [25]. Esses sinais se concentram em vias de crescimento celular e do citoesqueleto e em genes expressos em vasos arteriais, e chegam a se sobrepor a um locus de varizes. Fundamentalmente, nenhum dos principais loci é de genes imunes, do inflamassomo ou de mastócitos. Essas definições de caso, porém, são imperfeitas, e a ressalva vale para tudo o que se segue: o fenótipo do UK Biobank foi derivado da bioimpedância, e não de diagnóstico clínico, a genética explica apenas cerca de 5% do traço e nenhum locus se mantém quando a dor é acrescentada à definição de caso. Esses loci podem, portanto, indicar a adiposidade fa - vorável da metade inferior do corpo em geral, e não especificamente o lipedema. Lida com essa restri - ção, a arquitetura herdada é a de uma distribuição favorável da gordura na metade inferior do corpo,

junto com vasos sanguíneos e tecido conjuntivo: uma hipótese sobre a lesão primária que precisa ser testada em coortes com diagnóstico clínico, e não um fato estabelecido.

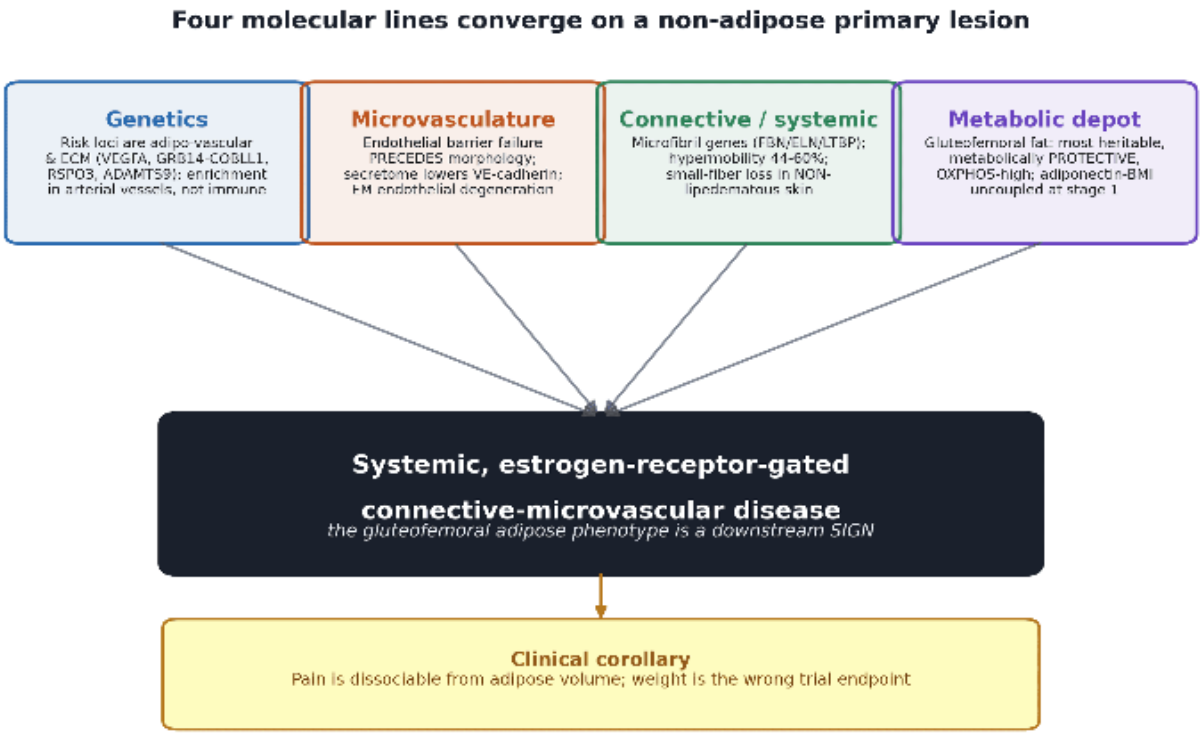


Figura 3. Uma reformulação germinativa adipovascular e conjuntiva do lipedema. Quatro linhas moleculares de evidência publicada sustentam essa reformulação. A genética (loci de risco adipovasculares e de MEC, enriquecimento em vasos arteriais), a microvasculatura (falência da barreira endotelial anterior às alterações morfológicas), o tecido conjuntivo sistêmico (genes de microfibrilas, hipermobilidade, perda de fibras finas fora dos membros) e o depósito metabólico (o adipócito glúteo-femoral, o mais hereditário e metabolicamente protetor) sustentam em conjunto, como hipótese, um distúrbio adipovascular e conjuntivo sistêmico, no qual o fenótipo adiposo glúteo-femoral é um sinal a jusante. O corolário clínico é que a dor é dissociável do volume adiposo, de modo que o peso corporal é o desfecho errado para os ensaios. Todas as figuras foram geradas por programação em Python, com a biblioteca Matplotlib, a partir dos dados subjacentes. MEC: matriz extracelular.

A segunda linha é a microvasculatura. A barreira dos vasos sanguíneos falha precocemente no lipedema, antes de qualquer alteração visível ao microscópio. O fluido liberado pelas células estromais-vasculares do lipedema basta, por si só, para afrouxar as junções entre células endoteliais saudáveis e torná-las mais permeáveis [26]. A microscopia eletrônica mostra endotélio em degeneração no tecido acometido de mulheres com índice de massa corporal normal [27], e a fragilidade capilar é cerca de 3,4 vezes a dos controles e parcialmente reversível com o tratamento [28]. É improvável que a matriz e o vaso falhem de forma independente um do outro. As microfibrilas elásticas e a membrana basal que revestem os pequenos vasos também ancoram mecanicamente as células endoteliais e sequestram o fator de crescimento transformador beta latente, de modo que uma matriz constitucionalmente fraca deixa a microvasculatura mal sustentada. O tráfego se dá nos dois sentidos, como segue: um endotélio permeável entrega proteínas plasmáticas e sinais pró-fibróticos ao interstício, impulsionando a remodelação estromal e um maior enrijecimento da matriz, que por sua vez altera o ambiente mecânico do vaso. Os sinais germinativos abrangem os dois compartimentos, e não apenas um: VEGFA no lado vascular, ADAMTS9 no lado da remodelação da matriz, que é o que se espera de um processo acoplado, e não de duas lesões separadas. Lemos, portanto, a evidência adipovascular e conjuntiva como um único circuito recíproco, no qual o evento mais precoce não precisa ser identificável em tecido de corte transversal.

A terceira linha é o tecido conjuntivo. O maior estudo de base familiar implica genes de microfibrilas e de elastina (FBN, ELN, LTBP) [29]; a hipermobilidade articular coexiste em 44-60% dos pacientes [30]; e a perda de fibras nervosas finas dérmicas é vista até em pele não visivelmente acometida [22]. Essas três observações plausivelmente compartilham um mesmo substrato. Os genes de microfibrilas e de elastina constroem a rede de fibras elásticas que dá aos ligamentos e às cápsulas articulares a sua capacidade de retração, de modo que a variação germinativa que torna uma articulação hipermóvel deve tornar também mais frouxo o tecido conjuntivo dérmico e subcutâneo. As fibras nervosas finas amielínicas correm dentro dessa matriz e dependem dela para proteção mecânica, e o acometimento de fibras finas é igualmente descrito nos transtornos do espectro da hipermobilidade que coexistem com o lipedema [30]. Um defeito sistêmico da matriz prevê, portanto, o que de fato se observa (hipermobilidade, frouxidão tecidual e perda de fibras finas dérmicas na pele fora do membro visivelmente acometido), o que um processo confinado ao depósito de gordura acometido não explicaria por si só [22]. O que segue não é excludente: uma matriz constitucionalmente frágil é o substrato sobre o qual qualquer processo local, inflamatório ou mecânico, atuaria. Trata-se de um contraste testável, como segue: ele prevê que a densidade de fibras finas e a arquitetura da matriz variem junto com os escores de hipermobilidade, independentemente da adiposidade dos membros. A quarta linha é o próprio depósito de gordura. A gordura glúteo-femoral (do quadril e da coxa) é o traço de distribuição de gordura mais hereditário (herdabilidade de cerca de 0,52) e é causalmente protetora contra doenças cardiometabólicas; no lipedema, mantém esse perfil metabolicamente protegido apesar do excesso de adiposidade [2,12,31,32].

Em conjunto, essas linhas sustentam uma única hipótese testável: a de que o lipedema é o extremo do programa favorável de gordura da metade inferior do corpo, expresso sobre um leito vascular e de tecido conjuntivo constitucionalmente frágil, de modo que a gordura visível é o sinal mais evidente, e não a essência da doença. O forte predomínio feminino e o desencadeamento nas transições hormonais se ajustam a um mecanismo que atua pelo receptor de estrogênio, especificamente uma mudança no equilíbrio entre os dois receptores (mais ERβ, menos ERα) dentro das próprias células-tronco adiposas (Bauer et al.), e não a um excesso de hormônio circulante [33]. Um mecanismo no nível do receptor explicaria também por que a doença persiste após a menopausa. Como se mostra abaixo, porém, o suporte do transcriptoma tecidual a qualquer modelo de receptor é, ele próprio, limitado pela composição celular.

Por que a literatura tecidual não consegue convergir: confusão pela composição

O nosso resultado central explica por que a literatura tecidual não consegue convergir. Alguns estudos relatam enriquecimento imune ou de macrófagos M2 (Strohmeier et al., com citometria de massa e imuno-histoquímica; Streubel et al., em tecido da coxa e com estratificação por estágio da doença) [26,34]. Outros relatam regulação imune negativa (Straub et al. e a nossa própria reanálise não ajustada) [5]. Os dois tipos de estudo medem tecido em bulk e, em ambos, a principal característica que separa o lipedema do controle é a quantidade de sangue e de leucócitos que a biópsia contém. Neste conjunto de dados, esse conteúdo acompanha muito de perto a condição de doença (correlação $r \approx -0,7$). Como o eixo do conteúdo de sangue não pode ser distinguido do rótulo de doença, o sinal imune, incluindo o inflamassomo NLRP3, é não identificável: a transcriptômica em bulk não consegue nem confirmar inflamação ativa nem provar que o compartimento imune está depletado. O próprio estudo original aponta na mesma direção: os genes mais baixos no lipedema estão enriquecidos em assinaturas de sangue, medula óssea, baço e timo (Straub et al.) [5]. Esse padrão é a impressão digital esperada de uma biópsia que simplesmente contém menos sangue, e não de um tecido adiposo intrinsecamente menos ativo do ponto de vista imune. O que foi lido como atividade imune reduzida é, na leitura atual, contaminação sanguínea reduzida, e os dados em bulk não conseguem separar as duas coisas. Não se trata de falha de um estudo isolado, mas de um limite estrutural do tecido adiposo em bulk, no qual o conteúdo

variável de sangue e de perfusão se sobrepõe ao efeito comparativamente pequeno da doença. A antiga pergunta sobre se o lipedema é inflamado é, portanto, por ora, indecidível com os dados disponíveis. Respondê-la exige perfil de célula única ou de núcleo único, que mede núcleos individuais e assim elimina em grande parte o eixo da contaminação sanguínea; isso torna esse perfil necessário, e não opcional.

Implicações clínicas e translacionais

Seguem-se três implicações que não dependem da questão molecular em aberto. A primeira diz respeito à classificação da doença. A evidência genética e do tecido conjuntivo sustenta a reclassificação do lipedema como um distúrbio adipovascular e do tecido conjuntivo sistêmico, no qual a gordura glúteo-femoral é o sinal visível, e sustenta a criação de um código diagnóstico próprio na CID; a prevalência registrada (administrativa) é de apenas cerca de 0,4%, contra estimativas populacionais de 12-15%. A segunda diz respeito ao diagnóstico. Como nenhum biomarcador isolado de tecido em bulk é defensável, índices objetivos candidatos, como um índice de sódio tecidual ou uma razão ultrassonográfica automatizada entre derme e subcutâneo baseada na abordagem de Amato et al., devem ser validados prospectivamente com atenção à composição tecidual, em vez de procurados em assinaturas de ômica em bulk [35]. A terceira, e mais aplicável, diz respeito ao tratamento e ao delineamento dos ensaios. Dor e volume adiposo são dissociáveis, de modo que os desfechos primários dos ensaios devem ser o volume do membro e a dor, e não o peso corporal. Caso contrário, ensaios com fármacos incretínicos (GLP-1 e tirzepatida) e agentes semelhantes relatarão sucesso no peso, deixando intocado o sintoma que importa. Como a neuropatia de fibras finas é localizada e é abolida pela retirada do tecido, independentemente do volume aspirado, a dor é mais bem entendida como uma propriedade do próprio tecido, a ser tratada diretamente.

Uma agenda de pesquisa e o experimento decisivo

Várias inferências testáveis emergem deste trabalho, três das quais poderiam ser abordadas hoje pela reanálise de dados públicos, como segue: a dissociação entre dor e volume, a não identificabilidade do sinal de composição e a maneira como o atraso diagnóstico confunde a aparente ligação entre obesidade e linfedema (apêndice 2). O único experimento que resolveria o mecanismo é o RNA-seq de núcleo único pareado, coxa contra abdome, de lipedema com diagnóstico clínico, estratificado por estágio da doença e analisado com controle explícito da composição celular. Um estudo assim resolveria várias questões de uma só vez, como segue: se um programa ativo de mastócitos ou imune do tipo 2 está presente em células individuais num subgrupo de pacientes, se a célula de origem é o adipócito ou a célula endotelial, onde se situa o nicho da dor de fibras finas e se o metabolismo energético do tecido muda com o estágio da doença [27]. Por medir núcleos individuais, ele elimina também a contaminação sanguínea que torna não identificáveis os dados atuais em bulk. É um componente-chave que falta à base de evidências atual, porque os conjuntos de dados ômicos teciduais disponíveis são predominantemente em bulk.

Limitações

A limitação central é também o ponto principal deste artigo: os transcriptomas teciduais disponíveis derivam de coortes únicas, são medidos em bulk e estão confundidos pela composição celular. Consequentemente, o eixo da doença e o eixo do conteúdo de sangue não podem ser separados estatisticamente ($r \approx -0,7$), o que torna não identificáveis a maioria dos achados moleculares aparentes, em qualquer direção. A nossa própria reanálise compartilha esses limites: 21 participantes, uma única coorte, uma mistura de depósitos e nenhuma covariável de idade ou de menopausa disponível no delineamento do estudo público. Não pudemos replicar o ajuste pela composição num conjunto de dados em bulk in-

dependente, porque nenhum adequado está público atualmente, como segue: o outro RNA-seq em bulk de tecido adiposo no lipedema disponível inclui apenas participantes com lipedema, com biópsias abdominais e femorais pareadas, mas sem grupo de comparação sem lipedema, de modo que nele não se pode ajustar um modelo de lipedema contra controle com ajuste pela composição. Dois pontos decorrem dessa limitação. A intensidade da colinearidade que relatamos ($r \approx -0,7$) deve ser lida como específica deste conjunto de dados até que uma segunda coorte de casos e controles esteja disponível, já que ainda não podemos mostrar que as biópsias de lipedema contêm sistematicamente menos sangue que as de controle. O ponto estrutural, por outro lado, não depende do tamanho da amostra, como segue: a não identificabilidade é uma propriedade do delineamento, e não do poder estatístico, e uma coorte maior amostrada da mesma forma estimaria os dois coeficientes com mais precisão sem separá-los. A reformulação germinativa se apoia num GWAS cujos casos foram definidos por um indicador substituto de bioimpedância, e não por diagnóstico clínico (com a genética explicando cerca de 5% do traço e nenhum locus se mantendo quando a dor é acrescentada à definição de caso), de modo que pode indicar a adiposidade favorável da metade inferior do corpo em geral e pode não ser específica do lipedema. Os estudos de imagem e de ômica que a sustentam são pequenos e unicêntricos. A nossa deconvolução usou um único método de abundância relativa (ssGSEA); um método baseado em referência ofereceria uma verificação independente de robustez, embora a própria diferença de composição seja corroborada por três leituras independentes do método. Por fim, como o ajuste pela composição deriva do mesmo transcriptoma que ele corrige, é deliberadamente conservador e não consegue separar uma redução técnica de uma biológica; essa inseparabilidade é a não identificabilidade que relatamos, e não uma afirmação de que a biologia está ausente.

Conclusões

Os nossos achados sustentam três conclusões. Primeira: a arquitetura germinativa relatada até hoje é predominantemente adipovascular e de matriz extracelular, e não imune. Como o maior estudo contribuinte definiu os casos por um indicador substituto de bioimpedância, propomos a reformulação resultante como hipótese a ser testada em coortes com diagnóstico clínico: o lipedema pode representar o extremo de um programa cardioprotetor de adiposidade ginoide sobre um leito vascular e de tecido conjuntivo frágil, e não um distúrbio imune primário da gordura, sem prejulgar um componente inflamatório a jusante. Segunda: permanece sem resposta se o inflamassomo NLRP3 ou os mastócitos e as células M2 estão envolvidos, porque os melhores conjuntos de dados teciduais disponíveis estão confundidos pela composição celular a ponto de serem não identificáveis; essa limitação pode explicar a literatura molecular contraditória da área e a sua estagnação. Terceira: o que permanece robusto e potencialmente aplicável é estreito, mas real: não há freio lipolítico transcricional, e a dor é dissociável do volume adiposo, o que torna o peso corporal um desfecho inadequado para ensaios clínicos. É improvável que novos retratos de tecido em bulk resolvam o mecanismo por si sós. Na nossa visão, o próximo passo mais informativo é o sequenciamento de RNA de núcleo único pareado, com controle da composição, de lipedema com diagnóstico clínico, idealmente com confirmação espacial ou histológica; outros delineamentos que medem células individuais poderiam servir ao mesmo propósito. Qualquer que seja o delineamento escolhido, o tecido adiposo em bulk deve ser interpretado explicitamente no contexto da sua composição celular.

Apêndices

Apêndice 1

Programas, parâmetros e modelos estatísticos usados na reanálise

Este apêndice lista as especificações técnicas do fluxo de análise bioinformática. O texto principal descreve cada etapa em linguagem simples; as versões exatas das ferramentas, os parâmetros dos índices, as opções de linha de comando e as fórmulas dos modelos estatísticos estão reunidos aqui para fins de reprodutibilidade. Todo o código de análise e as tabelas completas de resultados derivados estão arquivados no Zenodo (Genebra, Suíça: CERN), com espelho no GitHub (San Francisco, CA: GitHub, Inc.).

Etapa da análise	Programa/recurso	Versão	Principais configurações e parâmetros
Transcriptoma de referência	GENCODE (Hinxton, Inglaterra: EMBL-EBI) (humano)	v44	Usado para construir o índice do Salmon
Quantificação das leituras	Salmon (College Park, MD: University of Maryland)	v1.11.4	Alinhamento seletivo contra o índice GENCODE v44; comprimento de k-mer 31; índice SSHash; opções de mapeamento com correção de vieses ativadas (equivalentes a --gcBias --validateMappings); taxa média de mapeamento de 84% (variação: 82,5-86,0%)
Resumo de transcrito para gene	tximport (Seattle, WA: Bioconductor Project) (R/Bioconductor)	-	Estimativas por transcrito resumidas por gene
Expressão diferencial	DESeq2 (Seattle, WA: Bioconductor Project) (R/Bioconductor)	-	Teste de Wald para o contraste lipedema contra controle; FDR de Benjamini-Hochberg; significância com FDR < 0,05; resultados como log2 da razão de expressão com valor de p ajustado
Deconvolução de tipos celulares	GSVA (Seattle, WA: Bioconductor Project) (R/Bioconductor), método ssGSEA	-	Conjuntos curados de genes marcadores (mastócito, macrófago M1, macrófago M2, leucócitos totais, neutrófilo, adipócito); normalize=TRUE; comparação entre grupos pelo teste da soma de postos de Wilcoxon
Ambiente estatístico	R (Viena, Áustria: R Foundation for Statistical Computing)	-	Correlação de Pearson para quantificar a colinearidade entre covariável e condição de doença; sem imputação de dados

Tabela 2. Programas e recursos de referência. FDR: taxa de falsas descobertas.

Modelo	Finalidade	Fórmula do delineamento	Definição da covariável
Expressão diferencial básica	Comparação principal lipedema contra controle, com ajuste pelo depósito	`~ site + group`	site = local da biópsia (abdome ou coxa); group = lipedema ou controle
Ajustado por leucócitos (teste de identificabilidade)	Testar se o sinal da doença é separável do conteúdo leucocitário	`~ site + leuko + group`	leuko = escore padronizado (escore z) de enriquecimento de leucócitos totais pelo ssGSEA
Ajustado pelo componente eritroide (análise de sensibilidade)	Isolar a contaminação técnica por sangue de uma diferença imune biológica	`~ site + rbc + group`	rbc = escore eritroide e de perfusão padronizado (escore z), calculado como a média da expressão com estabilização da variância de HBB, HBA1, HBA2, HBD, ALAS2, SLC4A1 e CA1

Tabela 3. Especificação dos modelos estatísticos (fórmulas de delineamento do DESeq2 {Seattle, WA: Bioconductor Project}). As fórmulas de delineamento acima usam a sintaxe padrão de modelos do R, na qual a resposta é modelada em função dos termos à direita do til (~). "Site" é a covariável do local da biópsia; "group" é o contraste de doença (lipedema contra controle).

Apêndice 2

Inferências entre domínios e questões em aberto a partir dos dados existentes

Esta tabela faz parte da agenda de pesquisa e é fornecida como material suplementar. Ela está delibe - radamente dividida em (a) inferências sustentadas por pelo menos dois achados publicados indepen - dentes e, em vários casos, testáveis hoje pela reanálise de dados já públicos; e (b) questões em aberto que são plausíveis com a evidência atual, mas exigem novos dados para serem decididas, e que por isso não afirmamos como achados. A "força" reflete convergência e caráter direto da evidência.

#	Inferência	Cadeia de evidências (≥ 2 estudos independentes)	Força	Teste
1	A gordura resistente à dieta é hiperoxidativa; a resistência não é um freio lipolítico transcricional	OXPHOS aumentada no tecido (Straub et al.); baixa lipólise glúteo-femoral e alto tônus alfa-2 (Alser et al.); gordura da coxa -33% sob déficit bariátrico (Fink et al.). Esta reanálise (Figura 1, painel A) é a seguinte: aumento de OXPHOS confirmado, mas genes beta-adrenérgicos e de lipases aumentados e ADRA2A inalterado, de modo que um freio transcricional é refutado.	Revisada (em parte estabelecida aqui)	Feito (RNA-seq); microdiálise para o tônus alfa-2 funcional
2	Dor e volume adiposo são desfechos dissociáveis	Bariátrica -53 kg, dor inalterada (Cornely et al.); a dieta reduz a dor sem mudança acompanhante da massa gorda e sem relação com inflamação ou cetose (Lundanes et al., n = 70; Amato et al., metanálise; Sørlie et al., n = 9, correlação não informativa); a lipoaspiração reduz a dor independentemente do volume aspirado (Kruppa et al.); teste quantitativo sensitivo (QST) de fibras finas restrito à coxa (Dinnendahl et al.)	Alta	Reanálise agrupada de dor contra peso contra inflamação entre coortes publicadas
3	O atraso diagnóstico fabrica a associação obesidade-linfedema	Coortes de triagem precoce com IMC mais baixo (Amato et al.) contra coortes terciárias obesas; o risco de linfedema sobe com o IMC	Alta	Comparar a distribuição de IMC e de lipolinfedema: coortes de triagem precoce contra coortes terciárias
4	O sinal imune em bulk é não identificável em relação à composição; os dados em bulk não conseguem nem estabelecer nem excluir o envolvimento de mastócitos/M2 ou um estado inflamatório ativo por célula	Imunidade em bulk diminuída (Straub et al.) contra M2 em bulk aumentados (Streubel et al.). Esta reanálise: as aparentes reduções de mastócitos (p = 0,037), de M2 (p = 0,005) e de leucócitos coexistem com fração de adipócitos mais alta (p = 0,009) e com o colapso da significância genômica ampla sob ajuste pela composição, de modo que a abundância em bulk não consegue separar uma mudança verdadeira por célula da diluição (Figura 1, painéis B, C)	Não identificável no nível de bulk	RNA-seq de núcleo único pareado coxa-abdome (Discussão), para resolver a atividade por célula de mastócitos e do tipo 2

Tabela 4. Inferências sustentadas pelos dados existentes, com testes de falseamento. OXPHOS: fosforilação oxidativa; QST: teste quantitativo sensitivo.

#	Questão em aberto	Observações de apoio (ainda não decisivas)	Dados necessários para decidir
5	O estrogênio atua por uma mudança na razão entre receptores (ERβ aumentado, ERα diminuído), local e intrácrina, e não por um excesso de ligante circulante?	Aromatase diminuída e resposta de receptor alterada em células-tronco adiposas do lipedema (Bauer et al.); a doença persiste após a menopausa	Estradiol tecidual contra sérico antes/depois da menopausa; razão ERα:ERβ no tecido adiposo
6	O "estágio" da doença é uma variável contínua de líquido e fibrose, e não um conjunto de graus discretos?	A imagem do sódio tecidual e a bioimpedância variam de forma monotônica entre os estágios	Ômica mitocondrial estratificada por estágio, com pareamento por IMC em cada estrato
7	O tecido é de fato livre de edema, ou os marcadores de permeabilidade vascular mudam com o tratamento?	Sódio tecidual elevado; extravasamento macromolecular sem hiperemia; a dieta reduz dor e volume enquanto os fatores vasculares se alteram	VEGFA tecidual contra plasmático ao longo do tratamento; testar a barreira endotelial como alvo, em vez de anti-VEGF
8	Um biomarcador sérico de dois eixos (linfático mais metabólico) supera qualquer analito isolado?	Um marcador do eixo linfático (PF4) e um painel do eixo metabólico (ceramidas e adipocinas; Straub et al.) são ortogonais	Medir os dois eixos em soros existentes e treinar um classificador conjunto

Tabela 5. Questões em aberto que exigem novos dados (não afirmadas como achados).

Informações adicionais

Contribuições dos autores

Todos os autores revisaram a versão final a ser publicada e concordaram em responder por todos os aspectos do trabalho.

Concepção e desenho: Alexandre C. Amato

Aquisição, análise ou interpretação dos dados: Alexandre C. Amato, Daniel Benitti, Juliana L. Amato

Redação do manuscrito: Alexandre C. Amato, Juliana L. Amato

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante: Alexandre C. Amato, Daniel Benitti, Juliana L. Amato

Supervisão: Alexandre C. Amato

Declarações

Seres humanos: Todos os autores confirmaram que este estudo não envolveu participantes humanos nem tecido humano.

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

Conflitos de interesse: Em conformidade com o formulário uniforme de declaração do ICMJE, todos os autores declaram o seguinte. **Informações sobre pagamentos e serviços:** todos os autores declararam não ter recebido apoio financeiro de nenhuma organização para o trabalho submetido. **Relações financeiras:** Alexandre C. Amato declara ações/opções de ações da Amato Duo. Alexandre C. Amato é fundador e diretor da Amato Duo, clínica dedicada ao lipedema, e é autor ou coautor de várias das referências citadas. Os autores declaram não ter interesse financeiro em nenhum composto, dispositivo ou exame diagnóstico discutido. A análise é apresentada a partir de uma posição deliberadamente neutra do ponto de vista teórico e não invoca nenhum modelo de doença próprio. **Outras relações:**

todos os autores declararam não haver outras relações ou atividades que possam parecer ter influenciado o trabalho submetido.

Agradecimentos

Todos os dados primários reanalisados neste estudo estão publicamente disponíveis (NCBI SRA SRP430336; BioProject PRJNA940039; o depósito proteômico PXD058489 no ProteomeXchange não foi reanalisado). Todo o código de análise e as tabelas completas de resultados derivados estão arquivados no Zenodo (DOI: 10.5281/zenodo.21325559), com espelho no GitHub: https://github.com/alexandreamato/lipedema-straub-reanalysis. Durante a preparação deste artigo, os autores usaram o Claude (San Francisco, CA: Anthropic) apenas para a síntese sistemática de uma biblioteca curada de referências em texto completo e para a redação e a revisão de linguagem, seguindo as diretrizes da revista. Os autores revisaram e verificaram todo o conteúdo e assumem total responsabilidade pela exatidão da análise e de todas as referências.

Referências

1. Amato AC, Amato FC, Amato JL, Benitti DA: Lipedema prevalence and risk factors in Brazil . J Vasc Bras. 2022, 21:10.1590/1677-5449.202101982
2. Nono Nankam PA, Cornely M, Klöting N, Blüher M: Is subcutaneous adipose tissue expansion in people living with lipedema healthier and reflected by circulating parameters?. Front Endocrinol (Lausanne). 2022, 13:10.3389/fendo.2022.1000094
3. Amato AC, Amato JL, Benitti DA: Lipedema-like phenotype and cancer prevalence in US women: a cross-sectional analysis of NHANES 2011-2014. [Preprint]. medRxiv. 2025, 10.64898/2025.12.02.25341445
4. Amato AC, Peclat AP, Kikuchi R, et al.: Brazilian consensus statement on lipedema using the Delphi methodology. J Vasc Bras. 2025, 24: 10.1590/1677-5449.202301832
5. Straub LG, Funcke JB, Joffin N, et al.: Defining lipedema's molecular hallmarks by multi-omics approach for disease prediction in women. Metabolism. 2025, 168: 10.1016/j.metabol.2025.156191
6. Frankish A, Diekhans M, Ferreira AM, et al.: GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes. Nucleic Acids Res. 2019, 47:766-73. 10.1093/nar/gky955
7. Patro R, Duggal G, Love MI, Irizarry RA, Kingsford C: Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. Nat Methods. 2017, 14:417-9. 10.1038/nmeth.4197
8. Soneson C, Love MI, Robinson MD: Differential analyses for RNA-seq: transcript-level estimates improve gene-level inferences. F1000Res. 2015, 4: 10.12688/f1000research.7563.2
9. Love MI, Huber W, Anders S: Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. Genome Biol. 2014, 15: 10.1186/s13059-014-0550-8
10. Barbie DA, Tamayo P, Boehm JS, et al.: Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1. Nature. 2009, 462:108-12. 10.1038/nature08460
11. Hänzelmann S, Castelo R, Guinney J: GSVA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data. BMC Bioinformatics. 2013, 14:10.1186/1471-2105-14-7
12. Alser M, Naja K, Elrayess MA: Mechanisms of body fat distribution and gluteal-femoral fat protection against metabolic disorders. Front Nutr. 2024, 11: 10.3389/fnut.2024.1368966
13. Fink JM, Schreiner L, Marjanovic G, Erbacher G, Seifert GJ, Foeldi M, Bertsch T: Leg volume in patients with lipoedema following bariatric surgery. Visc Med. 2021, 37:206-11. 10.1159/000511044

14. Santella B, Salvati A, Papp A, et al.: Epigenetic alterations of AKT1 orchestrate a metabolic reprogramming in advanced lipedema: translational insights from an integrated multi-omics study. J Transl Med. 2026, 24:10.1186/s12967-026-07726-w
15. Cornely ME, Hasenberg T, Cornely OA, Ure C, Hettenhausen C, Schmidt J: Persistent lipedema pain in patients after bariatric surgery: a case series of 13 patients. Surg Obes Relat Dis. 2022, 18:628-33. 10.1016/j.soard.2021.12.027
16. Sørlie V, De Soysa AK, Hyldmo ÅA, 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, 8:483-93. 10.1002/osp4.580
17. Lundanes J, Nes VF, Aakervik O, et al.: Changes in cytokines and fibrotic growth factors after low-carbohydrate or low-fat low-energy diets in females with lipedema. Curr Dev Nutr. 2025, 9:10.1016/j.cdnut.2025.104571
18. Amato AC, Amato JL, 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, 16:10.3390/nu16193276
19. Kruppa P, Georgiou I, Schmidt J, Infanger M, Ghods M: A 10-year retrospective before-and-after study of lipedema surgery: patient-reported lipedema-associated symptom improvement after multistage liposuction. Plast Reconstr Surg. 2022, 149:529-41. 10.1097/PRS.0000000000008880
20. Amato AC, Amato JL, Benitti D: Efficacy of liposuction in the treatment of lipedema: a meta-analysis . Cureus. 2024, 16:10.7759/cureus.55260
21. Dinnendahl R, Tschimmel D, Löw V, Cornely M, Hucho T: Non-obese lipedema patients show a distinctly altered quantitative sensory testing profile with high diagnostic potential. Pain Rep. 2024, 9:10.1097/PR9.0000000000001155
22. Chakraborty A, Crescenzi R, Usman TA, et al.: Indications of peripheral pain, dermal hypersensitivity, and neurogenic inflammation in patients with lipedema. Int J Mol Sci. 2022, 23: 10.3390/ijms231810313
23. Klimentidis YC, Chen Z, Gonzalez-Garay ML, et al.: Genome-wide association study of a lipedema phenotype among women in the UK Biobank identifies multiple genetic risk factors. Eur J Hum Genet. 2023, 31:338-44. 10.1038/s41431-022-01231-6
24. Dobbins SE, Forner-Cordero I, Amigo R, et al.: A meta-analysis of clinically ascertained lipoedema cohorts from the UK and Spain identifies overlapping susceptibility loci with the UK Biobank. [Preprint]. medRxiv. 2026, 10.64898/2026.02.11.26345915
25. Grigoriadis D, Sackey E, Riches K, et al.: Investigation of clinical characteristics and genome associations in the 'UK Lipoedema' cohort. PLoS One. 2022, 17: 10.1371/journal.pone.0274867
26. Strohmeier K, Hofmann M, Jacak J, et al.: Multi-level analysis of adipose tissue reveals the relevance of perivascular subpopulations and an increased endothelial permeability in early-stage lipedema. Biomedicines. 2022, 10:10.3390/biomedicines10051163
27. Allerton TD: Vascular remodeling of adipose tissue in lipedema: endothelial dysfunction as an emerging culprit in a mysterious disease. Obesity (Silver Spring). 2025, 33:629-31. 10.1002/oby.24281
28. Szolnoky G, Nagy N, Kovács RK, et al.: Complex decongestive physiotherapy decreases capillary fragility in lipedema. Lymphology. 2008, 41:161-6.
29. Morgan S, Reid I, Bendon C, et al.: A family-based study of inherited genetic risk in lipedema . Lymphat Res Biol. 2024, 22:106-11. 10.1089/lrb.2023.0065

30. Fiengo E, Sbarbati A: Lipedema and hypermobility spectrum disorders sharing pathophysiology: a cross-sectional observational study. J Clin Med. 2025, 14: 10.3390/jcm14207195
31. Agrawal S, Wang M, Klarqvist MD, et al.: Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. Nat Commun. 2022, 13: 10.1038/s41467-022-30931-2
32. Lotta LA, Wittemans LB, Zuber V, et al.: Association of genetic variants related to gluteofemoral vs abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. JAMA. 2018, 320:2553-63. 10.1001/jama.2018.19329
33. Bauer AT, von Lukowicz D, Lossagk K, et al.: Adipose stem cells from lipedema and control adipose tissue respond differently to adipogenic stimulation in vitro. Plast Reconstr Surg. 2019, 144:623-32. 10.1097/PRS.0000000000005918
34. Streubel MK, Baumgartner A, Meier-Vollrath I, Frambach Y, Brandenburger M, Kisch T: Transcriptomics of subcutaneous tissue of lipedema identified differentially expressed genes involved in adipogenesis, inflammation, and pain. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2024, 12: 10.1097/GOX.0000000000006288
35. Amato AC, Saucedo DZ, Santos KD, Benitti DA: Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. Phlebology. 2021, 36:651-8. 10.1177/02683555211002340

Tradução não oficial — Amato AC, Amato JL, Benitti D. Conflicting Molecular Hallmarks of Lipedema Reflect Cell-Composition Confounding: A Reanalysis and Germline Reframing. Cureus. 2026;18(9):e115591. doi:10.7759/cureus.115591 — https://vascular.cc/artigos/conflicting-molecular-hallmarks-of-lipedema-reflect-cell-composition-confounding-a-reanalysis-and-germline-reframing/pt/