Explorando a hipótese do escudo imunológico: exploração de base populacional da divergência fenotípica entre o lipedema e a autoimunidade da doença celíaca

Amato AC, Amato JL, Benitti D

Cureus, 2026;18(2):e104222

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. Exploring the Immunological Shield Hypothesis: A Population-Based Exploration of Phenotypic Divergence Between Lipedema and Celiac Disease Autoimmunity. Cureus. 2026;18(2):e104222. doi:10.7759/cureus.104222

Versão publicada: https://doi.org/10.7759/cureus.104222

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/exploring-the-immunological-shield-hypothesis-a-population-based-exploration-of-phenotypic-divergence-between-lipedema-and-celiac-disease-autoimmunity/pt/

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

Resumo

Contexto: O lipedema caracteriza-se por adiposidade glúteo-femoral desproporcional com propriedades anti-inflamatórias. Levantamos a hipótese de que esse fenótipo possa conferir proteção imunológica contra a autoimunidade mediada por linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) ("hipótese do escudo imunológico").

Objetivo: O objetivo deste estudo é explorar se mulheres com um fenótipo semelhante ao lipedema definido por absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), caracterizado por acúmulo desproporcional de gordura glúteo-femoral, apresentam perfis imunometabólicos distintos e menor prevalência de autoimunidade da doença celíaca (DC) em uma amostra de representatividade nacional.

Métodos: A análise transversal incluiu 3.833 mulheres do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014. A doença celíaca (n = 11; prevalência ponderada de 0,56%) foi definida por sorologia estrita (transglutaminase tecidual {tTG}-IgA+/anticorpo antiendomísio {EMA}-IgA+); o fenótipo de lipedema foi definido como relação entre a gordura das pernas e a do tronco acima do percentil 90 pela DXA.

Resultados: Mulheres com doença celíaca apresentaram 7,4% menos gordura ginoide (39,5% *versus* 42,6%, p = 0,0007), diferença que persistiu nos estratos de sobrepeso/obesidade. Em contrapartida, o fenótipo de lipedema demonstrou melhor saúde metabólica: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) 44,2% menor (p < 0,001) e relação neutrófilo-linfócito (RNL) 7,6% menor (p = 0,012).

Conclusões: Esta análise exploratória de base populacional identifica divergência fenotípica na distribuição de gordura entre o fenótipo de lipedema definido por DXA e a autoimunidade da doença celíaca, com observações compatíveis com a "hipótese do escudo imunológico", mas não confirmatórias dela. Embora limitadas pelo pequeno número de casos de doença celíaca (n = 11), tamanho de amostra insuficiente para detectar diferenças de prevalência de um fenótipo de ~7%-9%, para o que seriam necessários aproximadamente 225-600 casos de doença celíaca, as diferenças observadas na adiposidade ginoide (redução de 7,4%, p = 0,0007) e o perfil metabólico favorável do fenótipo de lipedema (HOMA-IR 44,2% menor e RNL 7,6% menor) sugerem plausibilidade biológica que justifica validação em coortes maiores e direcionadas. Esses achados motivam estudos direcionados para avaliar se exposições alimentares, incluindo a ativação imune relacionada ao glúten, interagem com a biologia do tecido adiposo glúteo-femoral no lipedema.

Categorias: Cirurgia Cardíaca/Torácica/Vascular, Endocrinologia/Diabetes/Metabolismo, Alergia/Imunologia

Palavras-chave: adiponectina, autoimunidade, doença celíaca, tecido adiposo glúteo-femoral, HOMA-IR, imunometabolismo, lipedema, NHANES

Introdução

O lipedema é uma doença crônica e progressiva do tecido adiposo, caracterizada pelo acúmulo desproporcional e simétrico de gordura subcutânea nas extremidades inferiores, em geral poupando os pés e o tronco [1,2]. Embora seja frequentemente confundido com obesidade generalizada ou com linfedema, o lipedema constitui uma entidade clínica distinta, com fisiopatologia própria que envolve disfunção microvascular, acúmulo de líquido intersticial e inflamação crônica de baixo grau. Ao contrário da obesidade comum, o tecido adiposo no lipedema é resistente à perda de peso induzida por dieta e exercício, o que sugere um perfil distinto de regulação metabólica e hormonal [3,4].

Embora o componente inflamatório do lipedema seja bem reconhecido, sua interseção com doenças autoimunes sistêmicas continua pouco compreendida [5-14]. A doença celíaca (DC) é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis, caracterizada por resposta inflamatória conduzida por linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1). As doenças autoimunes costumam tender a se agrupar; observações clínicas, porém, sugerem que o meio imunometabólico distinto do lipedema, potencialmente caracterizado por um perfil diferente de citocinas ou por modulação derivada do tecido adiposo, pode diferir significativamente do fenótipo autoimune clássico associado à DC [10,13,15-17]. Até o momento, nenhum estudo epidemiológico investigou a possível relação entre essas duas condições.

Investigar essa associação em nível populacional representa um desafio metodológico importante: o lipedema continua subdiagnosticado e não tem código específico da Classificação Internacional de Doenças (CID) em muitas bases de dados históricas. Estudos recentes, no entanto, validaram a utilidade da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) para identificar fenótipos "semelhantes ao lipedema" com base em índices de distribuição regional da gordura, como a relação entre a gordura das pernas e a do tronco [18,19]. Esses biomarcadores de imagem distinguem a adiposidade desproporcional da parte inferior do corpo, característica do lipedema, da distribuição de gordura generalizada ou androide típica da obesidade comum.

Neste estudo, utilizamos dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) para explorar se mulheres com fenótipo semelhante ao lipedema definido por DXA têm menor prevalência de autoimunidade da doença celíaca [20]. É importante observar que o "fenótipo de lipedema" usado ao

longo deste estudo se refere a uma definição substituta (*proxy*) derivada da DXA, baseada no percentil acima de 90 da relação entre a massa de gordura das pernas e a do tronco, e não constitui diagnóstico clínico de lipedema. Esse *proxy* pode captar a variação constitucional normal da distribuição de gordura (por exemplo, a obesidade ginoide) em vez da verdadeira patologia do lipedema. Aproveitando os exames de DXA de corpo inteiro e os testes sorológicos de uma amostra de representatividade nacional, nosso objetivo primário foi comparar a composição corporal e a prevalência de doença celíaca entre os grupos fenotípicos, e o objetivo secundário foi caracterizar os perfis imunometabólicos associados ao *proxy* de lipedema definido por DXA. Foram feitas análises dentro de subgrupos de índice de massa corporal (IMC) e de etnia para avaliar a robustez [13].

Diante dos desafios de estudar o lipedema (a falta de códigos diagnósticos específicos e o subdiagnóstico clínico) e da baixa prevalência populacional da doença celíaca (~0,5%), este estudo é uma investigação exploratória, geradora de hipóteses. Reconhecemos *a priori* que o pequeno número esperado de casos de doença celíaca em uma amostra de representatividade nacional limita conclusões definitivas, mas pode revelar padrões biologicamente relevantes que justifiquem validação em coortes maiores e direcionadas.

Materiais e métodos

Desenho e população do estudo

Este estudo transversal utilizou dados dos ciclos 2011-2014 do NHANES. O NHANES é um inquérito de representatividade nacional da população não institucionalizada dos Estados Unidos, conduzido pelo National Center for Health Statistics (NCHS). O inquérito emprega um desenho amostral probabilístico complexo, em múltiplos estágios, e coleta dados demográficos, alimentares, de exame físico e laboratoriais. Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do NCHS (número de aprovação: 2011-17), e as participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Incluímos mulheres adultas com 20 anos ou mais com dados completos de composição corporal por DXA e de sorologia para doença celíaca. Os homens foram excluídos porque o lipedema afeta predominantemente mulheres. As participantes sem as principais variáveis de exposição ou de desfecho foram excluídas da análise (ver Apêndices e Figura 1).

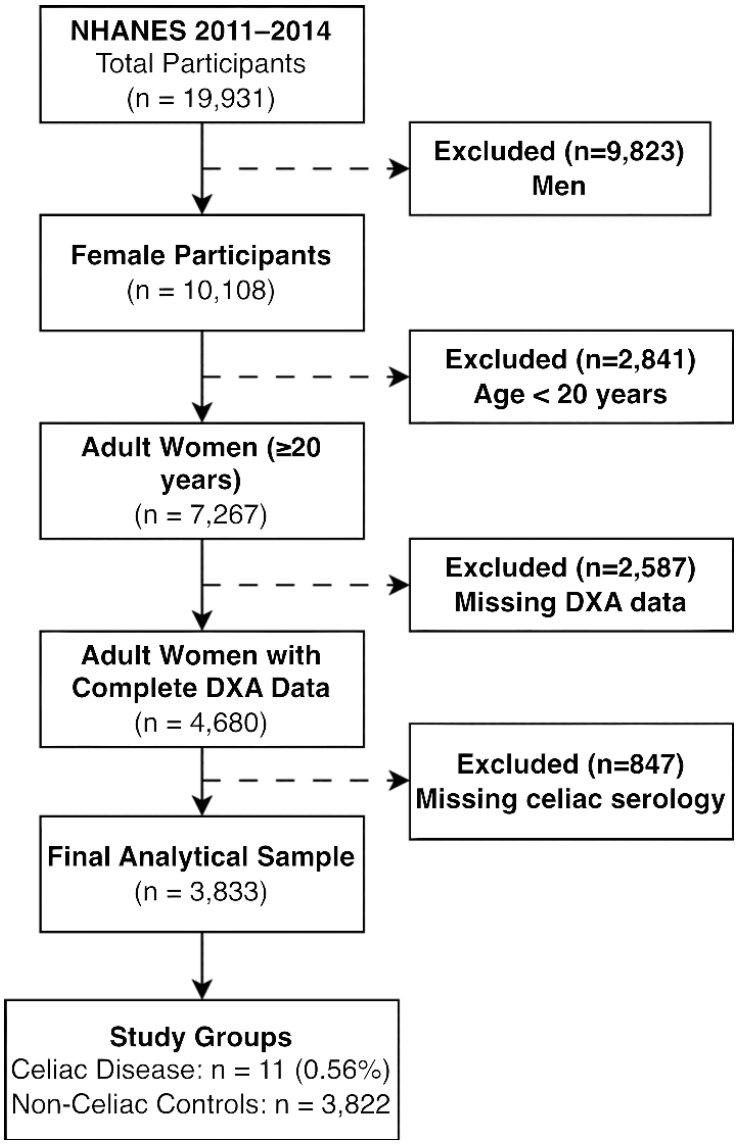


Figura 1. Fluxograma das participantes, ilustrando os critérios de seleção a partir da base do NHANES 2011-2014. NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; DXA, absorciometria por dupla emissão de raios X.

Definição de doença celíaca

A doença celíaca foi definida sorologicamente por um critério estrito de dupla positividade, que exigia positividade tanto do anticorpo antitransglutaminase tecidual (tTG)-IgA quanto do anticorpo antien - domísio (EMA)-IgA. Essa definição representa a abordagem sorológica padrão-ouro para estudos de base populacional e minimiza as classificações falso-positivas.

Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada por exames de DXA de corpo inteiro realizados em densitômetros Hologic Discovery modelo A (Hologic, Inc., Bedford, MA). Foram obtidas medidas regionais de massa de gordura das pernas (esquerda e direita somadas), do tronco, da região androide e da região ginoide. A variável de exposição primária foi o percentual de gordura da região ginoide, que representa o per - centual de gordura na região dos quadris e das coxas. As medidas secundárias incluíram a relação entre a gordura das pernas e a do tronco, calculada como a massa total de gordura das pernas dividida pela massa de gordura do tronco, e a relação androide-ginoide, que representa a razão entre os percentuais de gordura androide e ginoide. O fenótipo de lipedema foi definido operacionalmente como relação entre a gordura das pernas e a do tronco acima do percentil 90 da distribuição da população feminina,

representando mulheres com acúmulo de gordura desproporcionalmente alto na parte inferior do corpo.

A altura e o peso foram medidos por protocolos padronizados. O IMC foi calculado como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. A circunferência da cintura foi medida na crista ilíaca, e a relação cintura-altura foi calculada como a circunferência da cintura dividida pela altura.

As principais variáveis do NHANES incluíram: medidas regionais de gordura por DXA dos arquivos de dados DXX_G e DXX_H (p. ex., DXXLAFAT e DXXLLFAT para a gordura dos membros, DXDTRFAT para a gordura do tronco e DXDGPFAT para o percentual de gordura ginoide), sorologia para doença celíaca de TGEMA_G/H (LBDTTG para tTG-IgA e LBDEMA para EMA), hemograma completo de CBC_G/H (LBXWBCSI para leucócitos {*white blood cell*, WBC}, LBXNEPCT para o percentual de neutrófilos e LBXLYPCT para o percentual de linfócitos), insulina de jejum de INS_G/H (LBXIN) e glicemia de jejum de GLU_G/H (LBXGLU). A relação neutrófilo-linfócito (RNL) foi calculada como LBXNEPCT/LBXLYPCT. O modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) foi calculado como (LBXIN×LBXGLU)/405.

Marcadores imunometabólicos

Para caracterizar melhor o fenótipo de lipedema, fizemos uma análise exploratória de marcadores imunometabólicos. A relação neutrófilo-linfócito (RNL), marcador validado de inflamação sistêmica, foi calculada a partir dos dados do hemograma completo como o percentual de neutrófilos dividido pelo percentual de linfócitos. A resistência à insulina foi avaliada pelo modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR), calculado como a glicemia de jejum multiplicada pela insulina de jejum e dividida por 405, com a glicose expressa em mg/dL e a insulina em μU/mL. Análises exploratórias secundárias que validam o perfil imunometabólico em relação a outras condições são apresentadas nos Apêndices.

Análise estatística

Todas as análises primárias incorporaram os pesos do desenho amostral complexo do NHANES para garantir estimativas de representatividade nacional. Os pesos de exame do centro móvel de exames (MEC) para quatro anos foram construídos dividindo-se os pesos de dois anos (WTMEC2YR) por 2, conforme as diretrizes analíticas do NHANES para ciclos combinados. A estimativa da variância empregou linearização por série de Taylor, levando em conta as unidades primárias de amostragem de variância mascarada (SDMVPSU) e os estratos (SDMVSTRA) fornecidos nos arquivos demográficos do NHANES. Estatísticas não ponderadas (tamanhos de amostra, contagens exatas e testes exatos de Fisher) são relatadas para a caracterização da amostra quando explicitamente indicado. As variáveis contínuas foram comparadas por testes t ponderados pelo desenho amostral; as associações categóricas foram testadas pelo teste exato de Fisher, devido às pequenas contagens nas células do grupo celíaco (n = 11). As análises foram conduzidas como análises de casos completos dentro de cada domínio analítico. Foram excluídas as participantes sem dados válidos de DXA (por gravidez, limitações do equipamento ou artefatos do exame sinalizados pelos códigos de qualidade do NHANES) ou sem sorologia para doença celíaca. A amostra analítica representa as participantes com dados completos tanto de composição corporal por DXA quanto da dupla sorologia para doença celíaca (ver fluxograma das participantes, Apêndices e Figura 1). O teste U de Mann-Whitney foi usado para distribuições assimétricas. A significância estatística foi fixada em $p < 0,05$. Todo o software utilizado é livremente disponível sob licenças de código aberto: Python 3.12 (licença da Python Software Foundation {PSF}), pandas (Berkeley Software Distribution 3 {BSD-3}), SciPy (BSD-3) e statsmodels (BSD-3). O código analítico completo (Python) está disponível com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Para responder à possível objeção de que a menor gordura ginoide nas pacientes celíacas poderia refletir magreza geral ou desnutrição, fizemos uma análise de sensibilidade restrita a mulheres com sobrepeso e obesidade (IMC > 25 kg/m²). Além disso, estratificamos por categoria de IMC (peso normal, 18,5-24,9; sobrepeso, 25-29,9; e obesidade, ≥ 30 kg/m²) para avaliar se a associação persistia ao longo do espectro de peso.

Resultados

Foram incluídas 3.833 mulheres adultas com dados completos de DXA e de sorologia para doença celíaca. Entre elas, 11 preencheram os critérios sorológicos estritos de doença celíaca, o que representa prevalência ponderada de 0,56%. As mulheres com doença celíaca tinham IMC semelhante (27,7 ± 8,0 *versus* 29,2 ± 7,9 kg/m², p = 0,390), mas eram significativamente mais frequentemente brancas não hispânicas (81,8% *versus* 36,2%, p = 0,003) (Tabela 1).

Característica	Não celíacas (n = 3.822)	Doença celíaca (n = 11)	Estatística de teste	Valor de p
IMC, kg/m²	29,2 ± 7,9	27,7 ± 8,0	t = –0,88	0,390
Massa de gordura das pernas, kg	11,7 ± 4,4	9,3 ± 1,9	t = –5,45	< 0,001
Relação gordura das pernas/tronco	0,89 ± 0,26	0,77 ± 0,26	t = –2,19	0,040
Percentual de gordura da região ginoide	42,6 ± 5,2	39,5 ± 3,6	t = –3,96	0,0007
Percentual de gordura da região androide	38,7 ± 8,4	37,0 ± 7,0	t = –1,11	0,282
Relação androide/ginoide	0,917 ± 0,153	0,927 ± 0,142	t = 0,23	0,820
Fenótipo de lipedema, n (%)	282 (7,4)	1 (9,1)	-	0,570†
Brancas não hispânicas, n (%)	1.383 (36,2)	9 (81,8)	-	0,003†

Tabela 1. Características da população do estudo segundo a presença de doença celíaca (ponderadas pelo desenho amostral). Dados apresentados como média ± DP ponderada pelo desenho amostral ou n (%) (NHANES 2011-2014). Variáveis contínuas comparadas pelo teste t de Welch (ponderado pelo desenho amostral, sem pressupor variâncias iguais). Doença celíaca definida como tTG-IgA positivo e EMA-IgA positivo. Fenótipo de lipedema definido como relação entre a gordura das pernas e a do tronco acima do percentil 90. †Teste exato de Fisher (não ponderado, devido às pequenas contagens nas células). IMC, índice de massa corporal; DP, desvio-padrão; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; tTG, transglutaminase tecidual; EMA, anticorpo antiendomísio.

As mulheres com doença celíaca tinham percentual de gordura da região ginoide significativamente menor (39,5% ± 3,6% *versus* 42,6% ± 5,2%, p = 0,0007), o que representa redução relativa de 7,4% (Tabela 2 e Figura 2). As mulheres com doença celíaca também tinham relação entre a gordura das pernas e a do tronco 14,1% menor (0,77 ± 0,26 *versus* 0,89 ± 0,26, p = 0,040) e 20,3% menos massa de gordura nas pernas (9,3 ± 1,9 kg *versus* 11,7 ± 4,4 kg, p < 0,0001). A relação androide-ginoide foi semelhante entre os grupos (p = 0,820), o que sugere redução preferencial da gordura ginoide (Figura 3). O percentual de gordura da região androide também foi semelhante (37,0% ± 7,0% *versus* 38,7% ± 8,4%, p = 0,282).

Proxy	Não celíacas	Doença celíaca	Diferença	Estatística de teste	Valor de p
Percentual de gordura da região ginoide	42,6 ± 5,2	39,5 ± 3,6	–7,4%	t = –3,96	0,0007

Proxy	Não celíacas	Doença celíaca	Diferença	Estatística de teste	Valor de p
Relação gordura das pernas/tronco	0,89 ± 0,26	0,77 ± 0,26	–14,1%	t = –2,19	0,040
Massa de gordura das pernas, kg	11,7 ± 4,4	9,3 ± 1,9	–20,3%	t = –5,45	< 0,001
Relação androide/ginoide	0,92 ± 0,15	0,93 ± 0,14	+1,1%	t = 0,23	0,820
Percentual de gordura da região androide	38,7 ± 8,4	37,0 ± 7,0	–4,4%	t = –1,11	0,282
IMC, kg/m²	29,2 ± 7,9	27,7 ± 8,0	–5,3%	t = –0,88	0,390

Tabela 2. Comparação dos proxies do fenótipo de lipedema segundo a presença de doença celíaca (ponderada pelo desenho amostral). Dados apresentados como média ± DP ponderada pelo desenho amostral. O negrito indica diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05). Todos os proxies derivam da DXA, exceto o IMC (antropometria). Valores de p do teste t de Welch (ponderado pelo desenho amostral, sem pressupor variâncias iguais). O negrito indica diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05). IMC, índice de massa corporal; DXA, absorciometria por dupla emissão de raios X; DP, desvio-padrão.

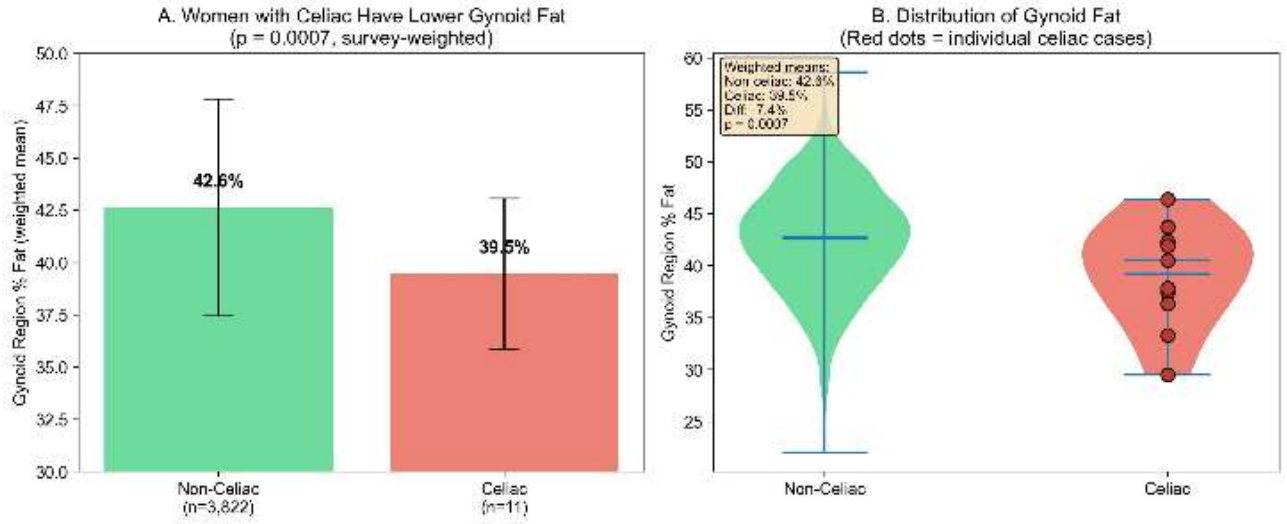


Figura 2. Mulheres com doença celíaca têm gordura ginoide significativamente menor. (A) Gráfico de barras comparando o percentual médio de gordura da região ginoide entre mulheres sem doença celíaca (n = 3.822) e mulheres com doença celíaca confirmada sorologicamente (n = 11). As barras de erro representam o desvio-padrão. (B) Gráficos de violino com gráficos de caixa sobrepostos mostrando a distribuição do percentual de gordura ginoide nos dois grupos. O losango vermelho indica as médias dos grupos. As mulheres com doença celíaca tinham 7,4% menos gordura ginoide (p = 0,0007). NHANES 2011-2014, mulheres adultas com 20 anos ou mais. NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

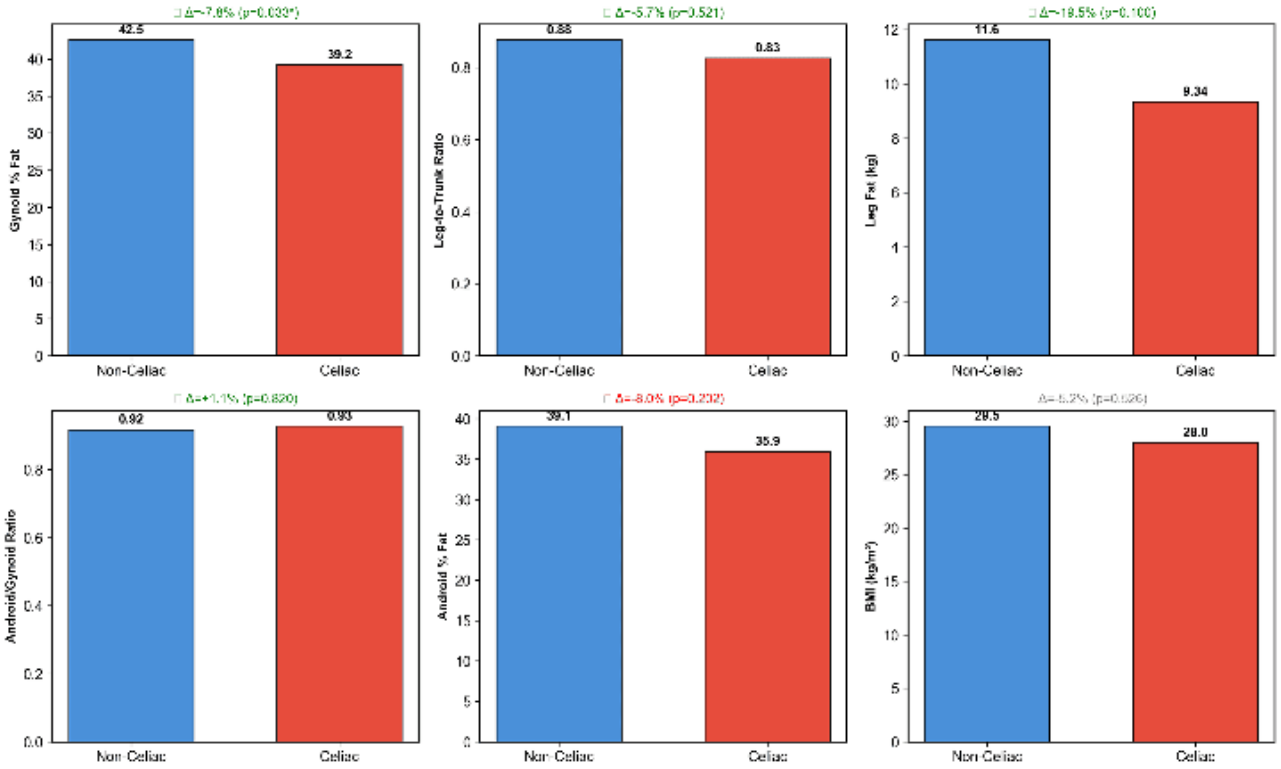


Figura 3. Comparação de múltiplos proxies do fenótipo de lipedema segundo a presença de doença celíaca. Seis medidas de composição corporal foram comparadas entre mulheres com e sem doença celíaca. As marcas verdes indicam os proxies em que a direção da diferença apoia a hipótese de que a doença celíaca se associa a menos gordura ginoide. Apenas o percentual de gordura da região ginoide alcançou significância estatística (p = 0,0007). NHANES 2011-2014, mulheres adultas com 20 anos ou mais. *Diferença estatisticamente significativa (p < 0,05). NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; IMC, índice de massa corporal.

Entre as 11 mulheres com doença celíaca, apenas uma (9,1%) preencheu os critérios do fenótipo de li - pedema, contra 282 (7,4%) sem doença celíaca (p = 0,570). Nenhum caso de doença celíaca ficou na categoria mais extrema de gordura ginoide (relação androide-ginoide abaixo do percentil 10). Sete de 11 (64%) casos de doença celíaca tinham percentual de gordura ginoide abaixo da mediana da população (Figura 4). A prevalência de doença celíaca nos quartis da relação entre a gordura das pernas e a do tronco não mostrou padrão claro de dose-resposta (p de tendência = 0,893) (Tabela 3 e Figura 5).

Quartil	Faixa da relação	Relação média	N	Casos de doença celíaca	Prevalência
Q1 (mais baixo)	0,22-0,69	0,584	708	3	0,42%
Q2	0,69-0,84	0,765	707	2	0,28%
Q3	0,84-1,02	0,926	707	4	0,57%
Q4 (mais alto)	1,02-2,55	1,228	708	2	0,28%

Tabela 3. Prevalência de doença celíaca por quartis da relação entre a gordura das pernas e a do tronco. P de tendência = 0,893; rho de Spearman = –0,002 (teste de correlação por postos de Spearman).

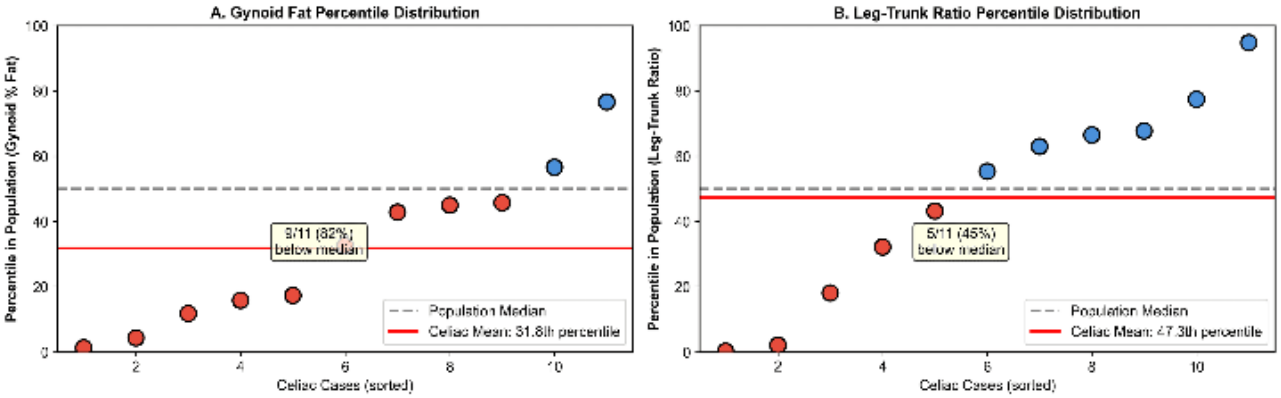


Figura 4. Distribuição dos casos de doença celíaca na população. (A) Distribuição por percentil do percentual de gordura ginoide dos 11 casos de doença celíaca. (B) Distribuição por percentil da relação entre a gordura das pernas e a do tronco. Os pontos vermelhos indicam casos abaixo da mediana da população; os pontos azuis, casos acima da mediana. A linha cinza tracejada representa o percentil 50, e a linha vermelha contínua, o percentil médio dos casos de doença celíaca. A maioria dos casos de doença celíaca agrupa-se abaixo da mediana da população nas medidas de gordura ginoide.

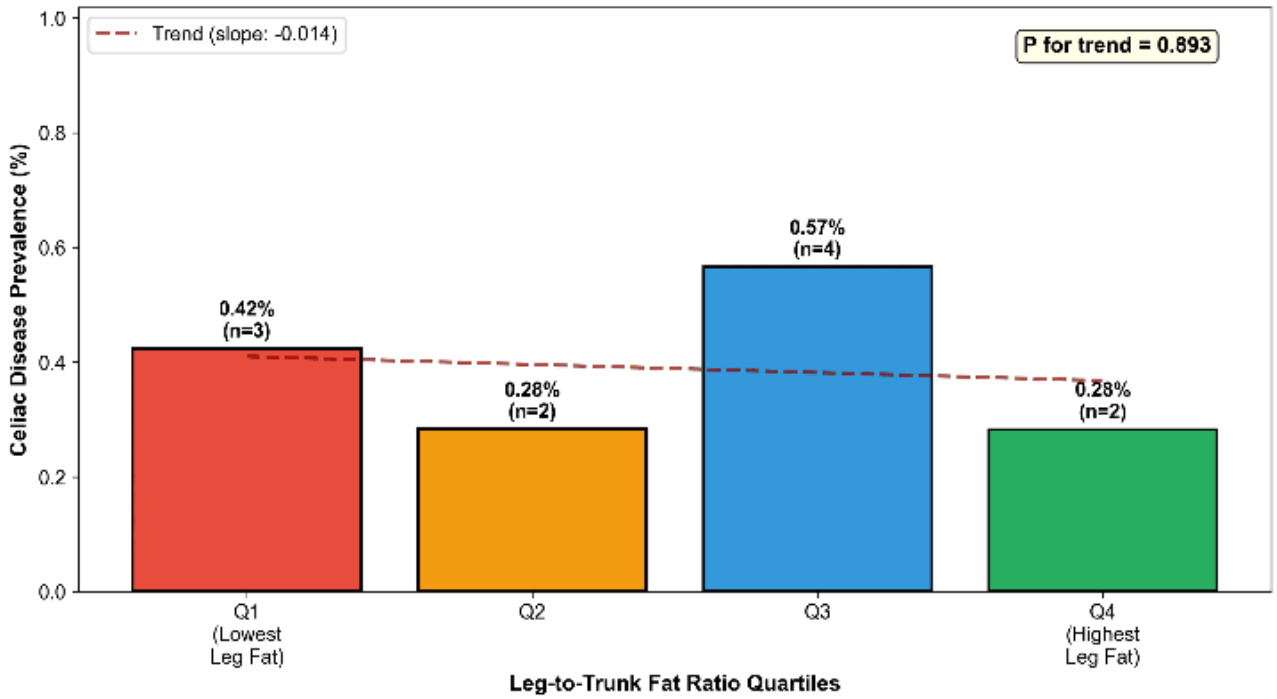


Figura 5. Prevalência de doença celíaca por quartis de distribuição da gordura. Gráfico de barras mostrando a prevalência de doença celíaca nos quartis da relação entre a gordura das pernas e a do tronco. Não se observou relação dose-resposta significativa (p de tendência = 0,893), provavelmente pelo pequeno número de casos de doença celíaca (n = 11).

Entre os casos de doença celíaca, nenhum tinha baixo peso, e sete (63,6%) tinham sobrepeso ou obesidade. Na restrição às mulheres com sobrepeso/obesidade (IMC > 25), as que tinham doença celíaca apresentavam gordura ginoide significativamente menor (40,6% ± 3,6% *versus* 44,5% ± 4,6%, p = 0,005), redução de 8,7%. A diferença foi mais acentuada nas mulheres com obesidade (redução de 11,3%, p = 0,039), o que descarta a desnutrição como fator de confusão.

As mulheres com fenótipo de lipedema (n = 283) apresentavam inflamação sistêmica significativamente menor: a RNL foi 7,6% menor (1,96 ± 1,04 *versus* 2,12 ± 1,03, p = 0,012) e a contagem de leucócitos foi 13,1% menor (6,47 ± 2,05 *versus* 7,44 ± 2,31 $\times 10^3/\mu L$, p < 0,001). A mediana do HOMA-IR foi 44,2% menor (1,35 *versus* 2,42, p < 0,001) (Tabela 4 e Figura 6). Essa vantagem metabólica aumentou com o

IMC: HOMA-IR 34,7% menor em mulheres com sobrepeso (p = 0,002) e 46,7% menor na obesidade grau I (p = 0,019).

Marcador	Controles (n = 3.550)	Fenótipo de lipedema (n = 283)	Diferença	Estatística de teste	Valor de p
RNL	2,12 ± 1,03	1,96 ± 1,04	–7,6%	t = –3,31	0,012
HOMA-IR	2,42 (1,47-4,30)	1,35 (0,95-2,01)	–44,2%	U = 53.696	< 0,001
Leucócitos, 10^3/μL	7,44 ± 2,31	6,47 ± 2,05	–13,1%	t = –8,00	< 0,001
HOMA-IR por IMC					
Normal (< 25 kg/m²)	1,47 (1,03-2,12)	1,35 (0,93-1,86)	–8,7%	U = 22.055	0,116
Sobrepeso (25-30)	2,23 (1,51-3,54)	1,46 (1,07-2,38)	–34,7%	U = 2.145	0,002
Obesidade I (30-35)	3,31 (2,15-5,22)	1,76 (1,34-2,95)	–46,7%	U = 443	0,019

Tabela 4. Perfil imunometabólico segundo a presença do fenótipo de lipedema. Dados apresentados como média ± DP ou mediana (IIQ). RNL e leucócitos comparados pelo teste t de Welch (ponderado pelo desenho amostral); HOMA-IR comparado pelo teste U de Mann-Whitney, devido à distribuição assimétrica. Fenótipo de lipedema definido como relação entre a gordura das pernas e a do tronco acima do percentil 90. RNL, relação neutrófilo-linfócito; HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; IMC, índice de massa corporal; DP, desvio-padrão.

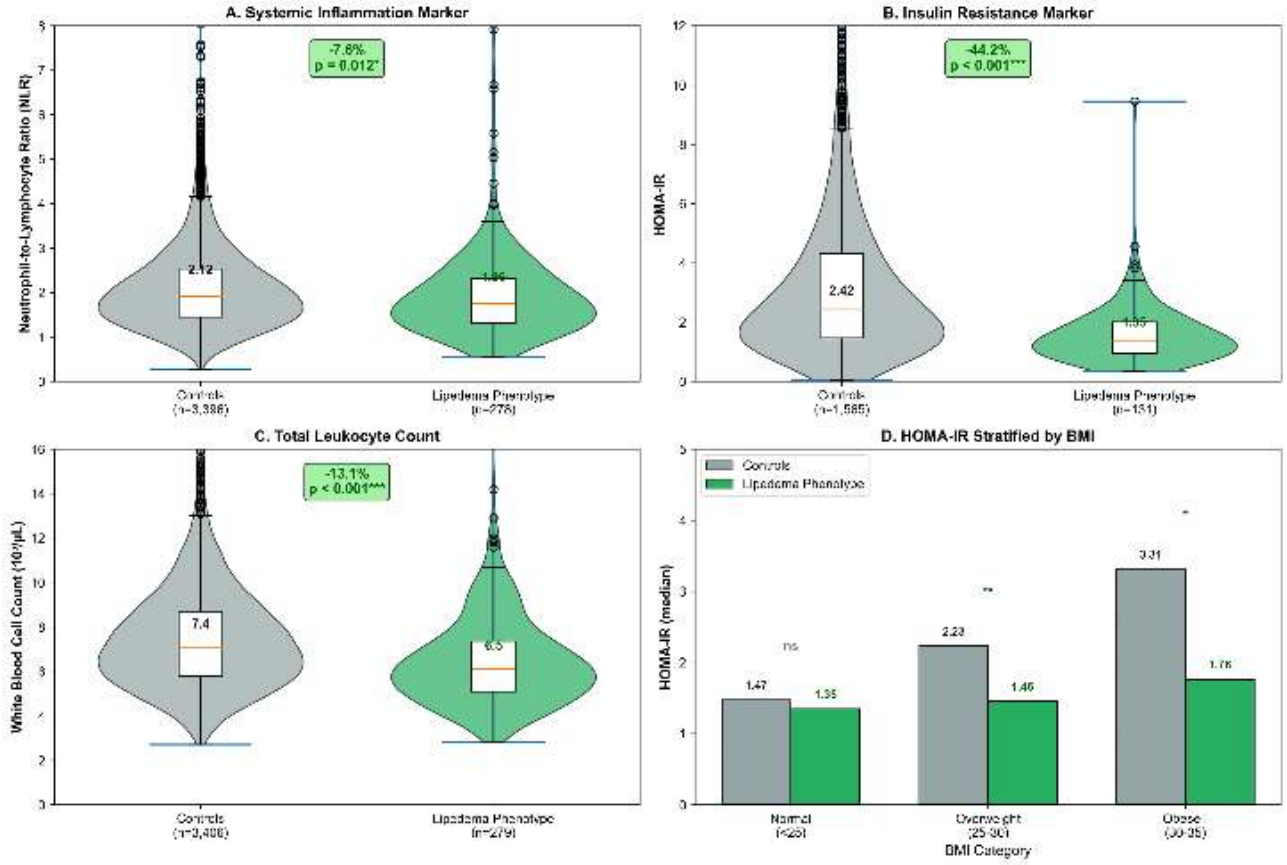


Figura 6. Perfil imunometabólico exploratório: fenótipo de lipedema *versus* controles. (A) A relação neutrófilo-linfócito (RNL), marcador de inflamação sistêmica, foi significativamente menor nas mulheres com fenótipo de lipedema (p = 0,012). (B) O HOMA-IR, marcador de resistência à insulina, foi acentuadamente menor no grupo com fenótipo de lipedema (p < 0,001). (C) A contagem total de leucócitos foi significativamente reduzida nas mulheres com fenótipo de lipedema (p < 0,001). (D) HOMA-IR estratificado por categoria de IMC, mostrando que o perfil metabólico favorável persiste nas diferentes categorias de peso, com as maiores diferenças observadas em mulheres com sobrepeso e obesidade. As barras verdes indicam o grupo com fenótipo de lipedema; as barras cinza, os controles. NHANES 2011-2014, mulheres adultas com 20 anos ou mais. *p < 0,05. **p < 0,01. ***p < 0,001. HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; IMC, índice de massa corporal; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; ns, não significativo (p ≥ 0,05).

Discussão

Este estudo apresenta a primeira análise epidemiológica que contrasta a composição corporal de pacientes com doença celíaca com o fenótipo semelhante ao lipedema em uma amostra de representatividade nacional. Nossos achados revelam divergência fenotípica: as mulheres com doença celíaca apresentaram adiposidade ginoide reduzida (p = 0,0007), enquanto o fenótipo de lipedema definido por DXA se associou a menor resistência à insulina (HOMA-IR) e menor inflamação sistêmica (RNL). Essas observações sugerem que as duas condições podem ocupar posições diferentes no espectro imunometabólico, embora o desenho transversal impeça inferência causal.

A diferença na prevalência do fenótipo de lipedema entre os grupos não alcançou significância estatística (p = 0,570), e não se observou tendência dose-resposta nos quartis de gordura das pernas (p = 0,893). Esses achados devem ser interpretados no contexto do poder estatístico muito limitado proporcionado por apenas 11 casos de doença celíaca, insuficiente para detectar diferenças de prevalência de um fenótipo presente em ~7%-9% da população. Vale notar que os dados mostram um padrão consistente e significativo no nível tecidual: o percentual de gordura ginoide foi acentuadamente menor nas mulheres celíacas (p = 0,0007), efeito que se intensificou, em vez de se atenuar, nos estratos de sobre-

peso e obesidade, o que depõe contra confusão pela magreza. Embora essas diferenças teciduais sejam compatíveis com a hipótese proposta, reconhecemos que um efeito protetor direto do fenótipo de lipedema sobre a autoimunidade celíaca não foi demonstrado nesta amostra e ainda precisa ser testado em coortes com poder adequado. Cálculos de poder *post hoc* indicam que detectar redução de 50% na prevalência do fenótipo de lipedema entre pacientes celíacas (de ~7,4% para ~3,7%) com poder de 80% exigiria aproximadamente 225-600 casos de doença celíaca, o que ressalta que o presente achado nulo é função do tamanho da amostra, e não do tamanho do efeito.

Plausibilidade biológica

Essa distinção imunometabólica pode oferecer um referencial para compreender a utilidade clínica relatada das dietas cetogênicas no lipedema [21]; uma hipótese não testada é que o benefício terapêutico possa decorrer não apenas da cetogênese, mas também da exclusão do glúten, mitigando potencialmente gatilhos inflamatórios. Essa via não foi medida diretamente no presente estudo.

A doença celíaca é conduzida por resposta inflamatória com predomínio Th1. Em contrapartida, o tecido adiposo glúteo-femoral atua como um "sumidouro metabólico", secretando níveis mais altos de adiponectina, adipocina anti-inflamatória conhecida por suprimir a diferenciação Th1 [22-26]. A expansão desse depósito subcutâneo pode criar um meio anti-inflamatório sistêmico que eleva o limiar para a ativação autoimune. Embora essas observações sejam direcionalmente compatíveis com a hipótese de que a adiposidade glúteo-femoral pode modular o risco autoimune, a adiponectina e outras adipocinas não foram medidas diretamente nesta base de dados. A supressão das vias Th1 mediada pela adiponectina, aqui proposta, continua sendo um mecanismo especulativo que requer validação empírica.

Nossa análise exploratória mostrou RNL e HOMA-IR menores no fenótipo de lipedema, em linha com o conceito de "obesidade metabolicamente saudável" (Tabela 4 e Figura 4). Embora a adiponectina não tenha sido medida diretamente, a redução de 44,2% no HOMA-IR serve como *proxy* fisiológico robusto, compatível com a literatura que correlaciona alta adiposidade glúteo-femoral com adiponectina elevada [27-30]. A análise secundária demonstrou que o fenótipo de lipedema se associa a menor chance de diabetes (OR: 0,21, $p < 0,001$) e mostra associação inversa com doença da tireoide (Figura 7), confirmando um perfil imunometabólico amplamente protetor.

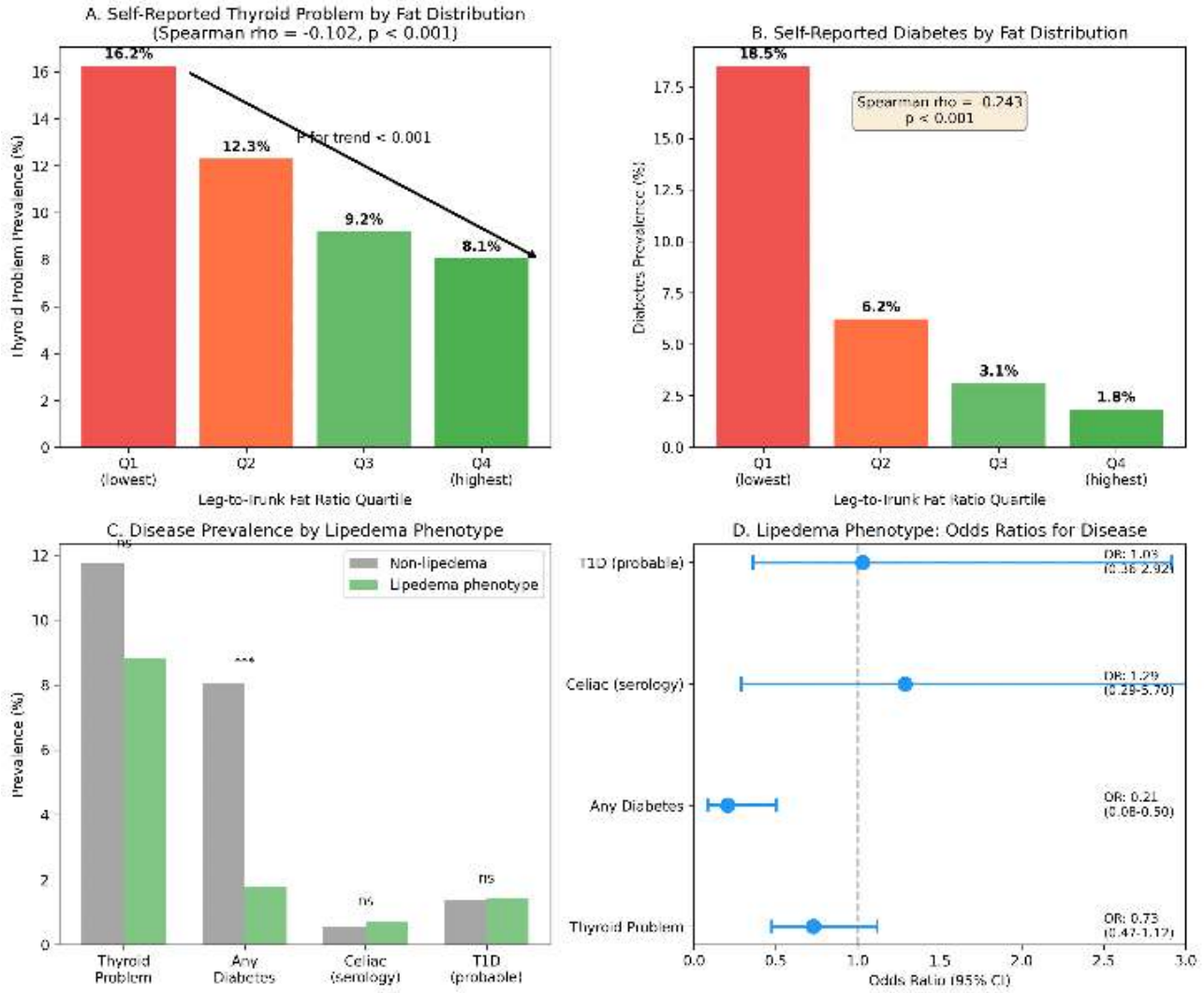


Figura 7. Análise secundária: tendências imunometabólicas sistêmicas e validação. (A e B) Relações dose-resposta: a prevalência de problemas de tireoide autorrelatados (A) e de diabetes (B) diminui monotonicamente ao longo dos quartis da relação entre a gordura das pernas e a do tronco (p de tendência < 0,001 para ambos). As correlações de Spearman negativas confirmam um efeito protetor gradual da adiposidade glúteo-femoral. (C) Comparação de prevalências: gráfico de barras comparando a prevalência das doenças entre as mulheres com fenótipo de lipedema (verde, relação pernas/tronco acima do percentil 90) e os controles (cinza). O grupo com fenótipo de lipedema apresenta redução drástica da prevalência de diabetes. (D) Razões de chances (OR): gráfico de floresta mostrando a chance de ter cada condição nas mulheres com fenótipo de lipedema em comparação com os controles. O fenótipo é fortemente protetor contra diabetes (OR: 0,21; IC 95%: 0,08-0,50) e mostra tendência protetora para doença da tireoide (OR: 0,73), apoiando a hipótese de um efeito generalizado de "amortecimento imunológico". ***p < 0,001. T1D: diabetes tipo 1.

O "paradoxo da IgG" no lipedema apoia ainda mais essa hipótese. Trabalho anterior demonstrou que, embora pacientes com lipedema apresentem sensibilidades alimentares disseminadas, elas produzem resposta de anticorpos atenuada, o que sugere regulação negativa sistêmica da imunidade humoral [31]. Do ponto de vista mecanístico, a adiponectina reduz a diferenciação de linfócitos T CD4+ em células Th1, diminuindo a produção de interferon gama (IFN-γ) [32-38].

A hipótese evolutiva do escudo

Propusemos anteriormente que o fenótipo de lipedema pode representar um mecanismo ancestral e adaptativo de conservação de energia e estabilidade imunológica [14,39-43]. Os presentes achados, em especial o perfil imunometabólico favorável observado em mulheres com adiposidade glúteo-femoral desproporcional, são compatíveis com esse referencial evolutivo, embora a evidência direta de seleção

evolutiva esteja além do alcance da análise epidemiológica. Em um contexto evolutivo, armazenar energia com segurança nas extremidades inferiores, sem penalidades metabólicas, ofereceria vantagens de sobrevivência durante os anos reprodutivos. Esse "fenótipo poupador" pode estar acoplado a um sistema de vigilância imune regulado negativamente, que suprime naturalmente respostas autoimunes hipervigilantes.

Estudos anteriores relataram alta prevalência dos alelos do antígeno leucocitário humano (HLA)-DQ2 e HLA-DQ8 em pacientes com lipedema [13]. Nossa observação de menor prevalência da doença nesse mesmo grupo fenotípico sugere desacoplamento entre genótipo e fenótipo. O ambiente do tecido adiposo do lipedema pode exercer influência imunomoduladora dominante que impede a manifestação clínica da doença celíaca apesar da suscetibilidade genética [13,44].

Implicações clínicas

O possível papel imunomodulador do tecido adiposo glúteo-femoral levanta questões importantes sobre a lipoaspiração de grande volume no lipedema [45]. Se esse depósito funciona como órgão endócrino ativo, como sugere sua associação com HOMA-IR e RNL menores, sua retirada poderia, teoricamente, alterar o perfil imunometabólico aqui descrito [6,8,16,17,26,46-49]. Embora os presentes dados transversais não possam estabelecer causalidade, essas observações oferecem forte justificativa para estudos prospectivos que incorporem monitoramento imunológico pré e pós-operatório em registros de cirurgia do lipedema, a fim de avaliar se a redistribuição da gordura altera os perfis de risco autoimune, questão clinicamente urgente diante do volume crescente de lipoaspirações de grande volume realizadas no mundo.

Limitações

A principal limitação é o pequeno número de casos de doença celíaca (n = 11), inerente à investigação de uma condição de baixa prevalência (0,5%-1%). Embora esse tamanho de amostra seja esperado em uma pesquisa geradora de hipóteses, dada a prevalência da doença celíaca (~0,5%), todas as estimativas derivadas de 11 casos são estatisticamente instáveis. Pequenas mudanças na classificação dos casos poderiam alterar substancialmente os resultados, e o estudo não teve poder para detectar diferenças relevantes na prevalência do fenótipo nem relações dose-resposta. Esses achados nem apoiam nem refutam a hipótese; refletem apenas poder estatístico insuficiente para responder a essa questão, que permanece aberta para investigação futura. A diferença observada na gordura ginoide (7,4%, p = 0,0007), embora estatisticamente significativa, deve ser interpretada com cautela diante dessas restrições, ainda que tenha se intensificado nas mulheres com sobrepeso/obesidade (8,7%, p = 0,005). A estratificação por IMC revelou padrão consistente: redução de 3,4% nas mulheres com peso normal, de 4,7% nas com sobrepeso e de 11,3% nas com obesidade, o que sugere que o meio inflamatório celíaco antagoniza especificamente a expansão da gordura glúteo-femoral mesmo em excesso energético. A natureza transversal impede inferência causal, e o *proxy* derivado da DXA não pode substituir o diagnóstico clínico de lipedema. O limiar acima do percentil 90 da relação entre a gordura das pernas e a do tronco pode captar variação constitucional normal da distribuição de gordura, como a obesidade ginoide ou o biotipo em forma de pera, em vez da verdadeira patologia do lipedema. Esse *proxy* não foi validado contra coortes com lipedema clinicamente confirmado nesta base de dados, e sua sensibilidade e especificidade para o lipedema continuam desconhecidas. A validação contra casos clinicamente diagnosticados é um passo necessário antes que se possam fazer afirmações interpretativas mais fortes. Biomarcadores inflamatórios específicos (proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs) e adiponectina) não estavam disponíveis nos ciclos 2011-2014 do NHANES. Além disso, o NHANES não inclui a medida direta de adipocinas como a adiponectina ou a leptina, o que exigiu o uso de *proxies* estabelecidos (HOMA-IR e medidas de composição corporal). Estudos longitudinais deveriam acompanhar a saúde autoimune de

mulheres submetidas à cirurgia do lipedema, e estudos mecanísticos deveriam traçar o perfil do secretoma de adipocinas para testar diretamente seu efeito supressor sobre as vias Th1.

A composição étnica diferiu substancialmente entre os grupos (81,8% de brancas não hispânicas entre as celíacas *versus* 36,2% entre as não celíacas, p = 0,003), e o pequeno número de casos de doença celíaca impediu ajuste multivariável robusto ou análises estratificadas controlando a etnia. As associações observadas podem, portanto, ser influenciadas por fatores de confusão não medidos, e esse desequilíbrio étnico merece atenção especial em estudos futuros com poder estatístico adequado para análises ajustadas.

Conclusões

Esta análise exploratória de base populacional identificou divergência fenotípica consistente entre a autoimunidade da doença celíaca e o fenótipo de lipedema definido por DXA. As mulheres com doença celíaca apresentaram adiposidade ginoide significativamente menor (redução de 7,4%, p = 0,0007), efeito que persistiu e se intensificou nos estratos de sobrepeso/obesidade (8,7%, p = 0,005), o que depõe contra confusão pela magreza. O fenótipo de lipedema, por sua vez, caracterizou-se por perfil imunometabólico nitidamente favorável, com HOMA-IR 44,2% menor e RNL 7,6% menor. A prevalência do fenótipo de lipedema não diferiu significativamente entre os grupos (p = 0,570), e não se observou dose-resposta (p = 0,893); com apenas 11 casos de doença celíaca, porém, o estudo teve poder substancialmente insuficiente para essas comparações. Os achados no nível tecidual, significativos, consistentes entre os estratos de IMC e biologicamente coerentes, fornecem evidência mais forte do que a comparação nula de prevalências, que exigiria amostras substancialmente maiores para ser informativa.

Esses achados fornecem apoio preliminar à "hipótese do escudo imunológico" no nível tecidual e identificam a adiposidade glúteo-femoral como um depósito potencialmente imunomodulador, que exige investigação dedicada. A consistência do achado sobre a gordura ginoide entre os estratos de IMC, somada ao perfil imunometabólico favorável do fenótipo de lipedema, estabelece a base para uma nova linha de investigação na interseção entre a biologia do tecido adiposo e a autoimunidade. São necessários estudos futuros com diagnóstico clínico confirmado de lipedema, medida direta de adipocinas e desenhos prospectivos, incluindo monitoramento imunológico em coortes de cirurgia do lipedema, para determinar se essa divergência fenotípica reflete um verdadeiro mecanismo protetor, questão com implicações significativas para a compreensão da suscetibilidade autoimune e para o manejo clínico do lipedema. Os cálculos de poder aqui apresentados (225-600 casos de doença celíaca) fornecem um parâmetro concreto para o planejamento desses estudos de validação.

Apêndices

Análise de sensibilidade: o viés da magreza

Para garantir que a redução observada da gordura ginoide entre as mulheres com doença celíaca não fosse um artefato de menor peso corporal ou de má absorção, estratificamos a análise por categorias de índice de massa corporal (IMC), usando estimativas ponderadas pelo desenho amostral (Figura 8, Tabela 5 e Tabela 6).

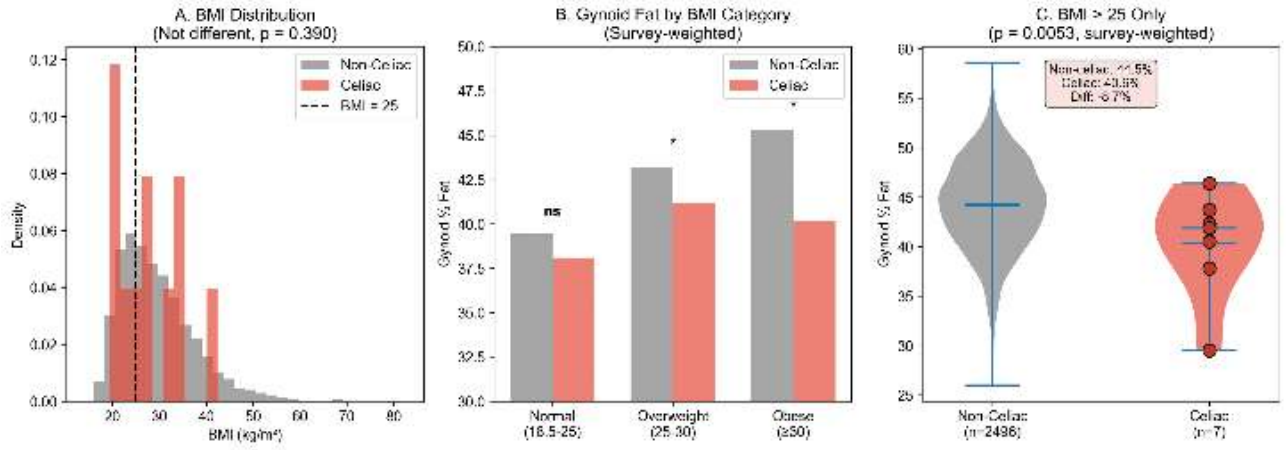


Figura 8. O viés da magreza: as diferenças de gordura ginoide persistem em mulheres com sobrepeso/obesidade. (A) As distribuições de IMC das mulheres com (vermelho) e sem (cinza) doença celíaca não são significativamente diferentes (p = 0,526), o que indica que as pacientes celíacas desta população não têm sistematicamente baixo peso. (B) Percentual de gordura ginoide estratificado por categoria de IMC. A direção da diferença (celíacas abaixo das não celíacas) persiste em todas as categorias de IMC, alcançando significância estatística nas mulheres com obesidade (p = 0,039). (C) Comparação restrita às mulheres com sobrepeso e obesidade (IMC acima de 25 kg/m²). Mesmo entre essas mulheres claramente não desnutridas, as pacientes celíacas têm gordura ginoide significativamente menor (40,6% *versus* 44,5%, p = 0,005). Os pontos vermelhos no painel C representam os casos celíacos individuais. Esses achados demonstram que a associação entre doença celíaca e menor gordura ginoide não é explicada por magreza geral nem por desnutrição. *Estatisticamente significativo. IMC, índice de massa corporal; ns, não significativo.

Variável	Não celíacas (n = 2.496)	Doença celíaca (n = 7)	Diferença	Valor de p*
Percentual de gordura da região ginoide	44,5 ± 4,6	40,6 ± 3,6	–8,70%	0,005
Percentual de gordura da região androide	43,1 ± 5,5	39,8 ± 4,9	–7,70%	0,109
Relação pernas/tronco	0,79 ± 0,21	0,73 ± 0,27	–7,80%	0,435

*Tabela 5. Composição corporal apenas em mulheres com sobrepeso e obesidade (IMC > 25 kg/m²). Dados apresentados como média ± DP ponderada pelo desenho amostral. Análise restrita a mulheres com IMC > 25 kg/m² para excluir rigorosamente indivíduos com baixo peso. Valores de p derivados de testes t ponderados pelo desenho amostral. *Valores de p derivados de testes t ponderados pelo desenho amostral. IMC, índice de massa corporal; DP, desvio-padrão.*

Categoria de IMC	Celíacas (n)	Gordura ginoide das celíacas, %	Não celíacas (n)	Gordura ginoide das não celíacas, %	Diferença	Valor de p
Normal (18,5-25 kg/m²)	4	38,1 ± 3,1	1.180	39,4 ± 4,5	–3,4%	0,229
Sobrepeso (25-30 kg/m²)	3	41,2 ± 1,2	985	43,2 ± 4,4	–4,7%	0,024*
Obesidade (≥ 30 kg/m²)	4	40,2 ± 4,6	1.534	45,3 ± 4,4	–11,3%	0,039*

*Tabela 6. Percentual de gordura ginoide estratificado por categoria de IMC (ponderado pelo desenho amostral). A redução da gordura ginoide associada à doença celíaca persiste e se intensifica nas cate ‑ gorias mais altas de IMC, demonstrando que o achado independe da magreza geral. *Diferença estatisticamente significativa (p < 0,05). IMC: índice de massa corporal.*

Análise secundária: validação da hipótese do escudo imunometabólico

Para validar melhor a plausibilidade biológica do "fenótipo de lipedema" (definido como relação entre a gordura das pernas e a do tronco acima do percentil 90) como estado imunometabólico protetor, avaliamos sua associação com outras condições sistêmicas (Tabela 7, Figura 5 e Figura 7).

Condição	Sem lipedema (n = 2.547)	Fenótipo de lipedema (n = 283)	OR (IC 95%)	Valor de p
Diabetes (qualquer tipo)	8,10%	1,80%	0,21 (0,08-0,51)	< 0,001
Problema de tireoide autorrelatado	11,70%	8,80%	0,73 (0,47-1,13)	0,168

Tabela 7. Associação do fenótipo de lipedema com condições metabólicas e autoimunes. OR: razão de chances (odds ratio).

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, Juliana L. Amato, Daniel Benitti

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

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante: Alexandre C. Amato

Supervisão: Alexandre C. Amato

Declarações

Seres humanos: O consentimento para tratamento e para publicação em acesso aberto foi obtido ou dispensado de todos os participantes deste estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa do National Center for Health Statistics (NCHS) emitiu a aprovação 2011-17. Este estudo usou dados desidentificados e publicamente disponíveis do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014. Todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito no momento da coleta original dos dados pelo National Center for Health Statistics (NCHS). Como este estudo envolveu análise secundária de dados publicamente disponíveis e desidentificados, o consentimento informado para esta análise secundária específica não foi exigido, conforme o 45 CFR 46.101(b)(4), que isenta pesquisas que envolvem o estudo de dados existentes se a informação estiver registrada de modo que os sujeitos não possam ser identificados. Nenhuma informação identificadora aparece neste artigo. Todos os dados são agregados e desidentificados. **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. **Informações sobre pagamentos e 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, atualmente nem nos três anos anteriores, relações financeiras com organizações que possam ter interesse no trabalho submetido. **Outras rela-**

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

Referências

1. Amato AC, Peclat AP, Kikuchi R, et al.: Brazilian consensus statement on lipedema using the Delphi methodology. J Vasc Bras. 2025, 24:e20230183. 10.1590/1677-5449.202301832
2. 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
3. Amato AC, Amato FC, Amato JL, Benitti DA: Lipedema prevalence and risk factors in Brazil (Article in Portuguese). J Vasc Bras. 2022, 21:e20210198. 10.1590/1677-5449.202101982
4. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L: Lipedema: a call to action!. Obesity (Silver Spring). 2019, 27:1567-76. 10.1002/oby.22597
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, 168:156191. 10.1016/j.metabol.2025.156191
6. Grewal T, Kempa S, Buechler C: Lipedema: a disease triggered by M2 polarized macrophages? . Biomedicines. 2025, 13:561. 10.3390/biomedicines13030561
7. Wolf S, Deuel JW, Hollmén M, et al.: A distinct cytokine profile and stromal vascular fraction metabolic status without significant changes in the lipid composition characterizes lipedema. Int J Mol Sci. 2021, 22:3313. 10.3390/ijms22073313
8. Kruppa P, Gohlke S, Łapiński K, et al.: Lipedema stage affects adipocyte hypertrophy, subcutaneous adipose tissue inflammation and interstitial fibrosis. Front Immunol. 2023, 14:1223264. 10.3389/fimmu.2023.1223264
9. Patton L, Ricolfi L, Bortolon M, Gabriele G, Zolesio P, Cione E, Cannataro R: Observational study on a large Italian population with lipedema: biochemical and hormonal profile, anatomical and clinical evaluation, self-reported history. Int J Mol Sci. 2024, 25:1599. 10.3390/ijms25031599
10. Duhon BH, Phan TT, Taylor SL, Crescenzi RL, Rutkowski JM: Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: tales of fluid, fat, and fibrosis. Int J Mol Sci. 2022, 23:6621. 10.3390/ijms23126621
11. Felmerer G, Stylianaki A, Hollmén M, et al.: Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. Sci Rep. 2020, 10:10947. 10.1038/s41598-020-67987-3
12. Kruglikov IL, Scherer PE: Is the endotoxin-complement cascade the major driver in lipedema? . Trends Endocrinol Metab. 2024, 35:769-80. 10.1016/j.tem.2024.04.004
13. 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:e41594. 10.7759/cureus.41594
14. Amato AC: The evolutionary theory of lipedema: a perspective on energy storage and chronic inflammation. Cureus. 2025, 17:e88809. 10.7759/cureus.88809
15. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al.: Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. Science. 2017, 356:44-50. 10.1126/science.aah5298

16. 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
17. 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, 13:1000094. 10.3389/fendo.2022.1000094
18. Buso G, Favre L, Vionnet N, et al.: Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry: a useful tool for the diagnosis of lipedema. Obes Facts. 2022, 15:762-73. 10.1159/000527138
19. Dietzel R, Reisshauer A, Jahr S, Calafiore D, Armbrecht G: Body composition in lipoedema of the legs using dual-energy X-ray absorptiometry: a case-control study. Br J Dermatol. 2015, 173:594-6. 10.1111/bjd.13697
20. Nguyen VK, Middleton LY, Huang L, et al.: Harmonized US National Health and Nutrition Examination Survey 1988-2018 for high throughput exposome-health discovery [PREPRINT]. medRxiv. 2023, 10.1101/2023.02.06.23284573
21. 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, 16:3276. 10.3390/nu16193276
22. Goossens GH: The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. Obes Facts. 2017, 10:207-15. 10.1159/000471488
23. Chait A, den Hartigh LJ: Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2020, 7:22. 10.3389/fcvm.2020.00022
24. Booth AD, Magnuson AM, Fouts J, Wei Y, Wang D, Pagliassotti MJ, Foster MT: Subcutaneous adipose tissue accumulation protects systemic glucose tolerance and muscle metabolism. Adipocyte. 2018, 7:261-72. 10.1080/21623945.2018.1525252
25. De Fano M, Bartolini D, Tortoioli C, Vermigli C, Malara M, Galli F, Murdolo G: Adipose tissue plasticity in response to pathophysiological cues: a connecting link between obesity and its associated comorbidities. Int J Mol Sci. 2022, 23:5511. 10.3390/ijms23105511
26. Gorgojo-Martínez JJ: Adipocentric strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus . J Clin Med. 2025, 14:678. 10.3390/jcm14030678
27. Wang C, Mao X, Wang L, et al.: Adiponectin sensitizes insulin signaling by reducing p70 S6 kinase-mediated serine phosphorylation of IRS-1. J Biol Chem. 2007, 282:7991-6. 10.1074/jbc.M700098200
28. Borges MC, Oliveira IO, Freitas DF, Horta BL, Ong KK, Gigante DP, Barros AJ: Obesity-induced hypoadiponectinaemia: the opposite influences of central and peripheral fat compartments. Int J Epidemiol. 2017, 46:2044-55. 10.1093/ije/dyx022
29. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B: Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity . Obes Rev. 2005, 6:13-21. 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x
30. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN: Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health . Int J Obes (Lond). 2010, 34:949-59. 10.1038/ijo.2009.286
31. Amato AC, Amato JS, Benitti D: The IgG paradox in lipedema: more food sensitivities, less antibody production. Cureus. 2025, 17:e93788. 10.7759/cureus.93788

32. Kim MW, Abid NB, Jo MH, Jo MG, Yoon GH, Kim MO: Suppression of adiponectin receptor 1 promotes memory dysfunction and Alzheimer's disease-like pathologies. Sci Rep. 2017, 7:12435. 10.1038/s41598-017-12632-9
33. Pham DV, Park PH: Adiponectin triggers breast cancer cell death via fatty acid metabolic reprogramming . J Exp Clin Cancer Res. 2022, 41:9. 10.1186/s13046-021-02223-y
34. Xiao Y, Deng T, Shang Z, Wang D: Adiponectin inhibits oxidization-induced differentiation of T helper cells through inhibiting costimulatory CD40 and CD80. Braz J Med Biol Res. 2017, 50:e6227. 10.1590/1414-431X20176227
35. Surendar J, Frohberger SJ, Karunakaran I, et al.: Adiponectin limits IFN-γ and IL-17 producing CD4 T cells in obesity by restraining cell intrinsic glycolysis. Front Immunol. 2019, 10:2555. 10.3389/fimmu.2019.02555
36. Tanyanskiy DA, Trulioff AS, Ageeva EV, Nikitin AA, Shavva VS, Orlov SV: The influence of adiponectin on production of apolipoproteins a-1 and e by human macrophages. Mol Biol. 2021, 55:637-43. 10.1134/S0026893321030122
37. Jung MY, Kim HS, Hong HJ, Youn BS, Kim TS: Adiponectin induces dendritic cell activation via PLCγ/JNK/NF-κB pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. J Immunol. 2012, 188:2592-601. 10.4049/jimmunol.1102588
38. Pham DV, Raut PK, Pandit M, et al.: Globular adiponectin inhibits breast cancer cell growth through modulation of inflammasome activation: critical role of Sestrin2 and AMPK signaling. Cancers (Basel). 2020, 12:613. 10.3390/cancers12030613
39. Herbst KL: Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity . Acta Pharmacol Sin. 2012, 33:155-72. 10.1038/aps.2011.153
40. Klaus S: Adipose tissue as a regulator of energy balance . Curr Drug Targets. 2004, 5:241-50. 10.2174/1389450043490523
41. Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, Mortimer PS: Lipedema: an inherited condition. Am J Med Genet A. 2010, 152A:970-6. 10.1002/ajmg.a.33313
42. Grant RW, Dixit VD: Adipose tissue as an immunological organ . Obesity (Silver Spring). 2015, 23:512-8. 10.1002/oby.21003
43. Wells JC: The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach . Biol Rev Camb Philos Soc. 2006, 81:183-205. 10.1017/S1464793105006974
44. Amato AC, Amato JL, Benitti D: Efficacy of liposuction in the treatment of lipedema: a meta-analysis . Cureus. 2024, 16:e55260. 10.7759/cureus.55260
45. Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, et al.: Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. Diabetes. 2014, 63:3785-97. 10.2337/db14-0385
46. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, et al.: Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. Sci Rep. 2017, 7:9007. 10.1038/s41598-017-08444-6
47. Kane H, Lynch L: Innate immune control of adipose tissue homeostasis . Trends Immunol. 2019, 40:857-72. 10.1016/j.it.2019.07.006
48. Karpe F, Pinnick KE: Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes . Nat Rev Endocrinol. 2015, 11:90-100. 10.1038/nrendo.2014.185

49. Lopategi A, López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, García-Alonso V, Rius B, Titos E, Clària J: Role of bioactive lipid mediators in obese adipose tissue inflammation and endocrine dysfunction. Mol Cell Endocrinol. 2016, 419:44-59. 10.1016/j.mce.2015.09.033

Tradução não oficial — Amato AC, Amato JL, Benitti D. Exploring the Immunological Shield Hypothesis: A Population-Based Exploration of Phenotypic Divergence Between Lipedema and Celiac Disease Autoimmunity. Cureus. 2026;18(2):e104222. doi:10.7759/cureus.104222 — https://vascular.cc/artigos/exploring-the-immunological-shield-hypothesis-a-population-based-exploration-of-phenotypic-divergence-between-lipedema-and-celiac-disease-autoimmunity/pt/