JORNAL **VASCULAR** BRASILEIRO
ISSN 1677-7301 (Online)

Distribuição periférica da gordura, fenótipo associado ao lipedema e menor prevalência de doença cardiometabólica em mulheres: estudo transversal (NHANES 2011-2018)

Peripheral fat distribution, the lipedema-associated phenotype, and lower prevalence of cardiometabolic disease in women: a cross-sectional study (NHANES 2011-2018)

Alexandre Campos Moraes Amato[1], Juliana Lelis Spirandeli Amato[1], Daniel Augusto Benitti[2]

Resumo

Contexto: A distribuição da gordura corporal pode ser mais relevante para o risco cardiometabólico do que a adiposidade total. O critério de Buso identifica, por absorciometria de raios X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), um padrão de distribuição periférica (ginoide) da gordura associado ao lipedema, sem estabelecer seu diagnóstico clínico.

Objetivos: Avaliar a associação entre o fenótipo de distribuição periférica da gordura e o desfecho cardiometabólico composto em mulheres com diferentes níveis de gordura corporal.

Métodos: Estudo transversal com 4.986 mulheres de 20-59 anos do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2011-2018. O fenótipo foi definido pela razão gordura das pernas/gordura total ≥ 0,383, medida por DXA. O desfecho composto incluiu diabetes, hipertensão, colesterol alto, pré-diabetes e doença cardiovascular. Foram utilizados modelos de regressão logística ponderados pelo desenho amostral, com análises estratificadas por gordura corporal e correção para múltiplas comparações.

Resultados: O fenótipo esteve associado a menores chances do desfecho composto (***odds ratio*** = 0,49; intervalo de confiança de 95%: 0,41-0,60; p < 0,001). Não houve evidência de interação estatisticamente significativa com a categoria de gordura corporal (p = 0,110). Na faixa de 25-38% de gordura corporal, a prevalência do desfecho foi de 22,3% entre mulheres com o fenótipo e 49,4% entre aquelas sem o fenótipo.

Conclusões: O fenótipo de distribuição periférica da gordura esteve associado a menores chances do desfecho cardiometabólico composto em diferentes níveis de gordura corporal. O delineamento transversal não permite estabelecer temporalidade ou causalidade.

Palavras-chave: distribuição da gordura corporal; composição corporal; absorciometria de fóton; doenças cardiovasculares; obesidade; lipedema.

Abstract

Background: Body fat distribution may be more relevant for cardiometabolic risk than total adiposity. The Buso criterion uses dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) to identify a peripheral (gynoid) fat distribution pattern associated with lipedema, without establishing a clinical diagnosis of the condition.

Objectives: To evaluate the association between the peripheral fat distribution phenotype and the composite cardiometabolic outcome in women with different levels of body fat.

Methods: Cross-sectional study of 4,986 women aged 20-59 years from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2018. The phenotype was defined as the ratio of leg fat to total fat ≥ 0.383, as measured by DXA. The composite outcome included diabetes, hypertension, high cholesterol, prediabetes, and cardiovascular disease. Survey-weighted logistic regression models were used, with analyses stratified by body fat and correction for multiple comparisons.

Results: The phenotype was associated with lower odds of the composite outcome (odds ratio = 0.49; 95% CI, 0.41-0.60; p < 0.001). There was no evidence of statistically significant interaction with the total fat category (p = 0.110). In the 25-38% body fat range, the outcome had a prevalence of 22.3% in women with the phenotype versus 49.4% in those without the phenotype.

Conclusions: The peripheral fat distribution phenotype was associated with lower odds of the composite cardiometabolic outcome across different levels of body fat. The cross-sectional design does not allow establishing temporality or causality.

Keywords: body fat distribution; body composition; absorptiometry, photon; cardiovascular diseases; obesity; lipedema.

Como citar: Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. Distribuição periférica da gordura, fenótipo associado ao lipedema e menor prevalência de doença cardiometabólica em mulheres: estudo transversal (NHANES 2011-2018). J Vasc Bras. 2026;25:e20260075. https://doi.org/10.1590/1677-5449.202600751

[1]Amato Duo, São Paulo, SP, Brasil.
[2]Valens Institute, Campinas, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.
Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.
Submetido em: Abril 16, 2026. **Aceito em:** Agosto 23, 2026.

O estudo foi realizado no Amato Duo, São Paulo, SP, Brasil.

Aprovação do comitê de ética: O presente estudo é uma análise secundária de dados anonimizados e de acesso público do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), conduzido pelo National Center for Health Statistics (NCHS), integrante dos Centers for Disease Control and Prevention, dos EUA. Os protocolos originais do NHANES foram aprovados pelo NCHS Research Ethics Review Board (Protocolo nº 2011-17 para os ciclos 2011-2016 e Protocolo nº 2018-01 para o 2017-2018), e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito no momento da coleta de dados. Por se tratar exclusivamente de uma análise secundária de dados de acesso público e sem possibilidade de identificação individual dos participantes, o presente estudo não requer registro nem avaliação pelo Sistema CEP/CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e, portanto, não possui número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nem de Parecer Consubstanciado, conforme disposto no artigo 1º, parágrafo único, incisos II, III e V, da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que exclui de seu âmbito pesquisas que utilizem informações de acesso público ou de domínio público ou bancos de dados cujas informações sejam agregadas, sem possibilidade de identificação individual, e pesquisas censitárias. A regulamentação federal estadunidense, no 45 CFR 46.104(d)(4)(ii), também prevê dispensa para pesquisas com dados desidentificados de domínio público.

Copyright© 2026 Os autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

A distribuição da gordura corporal é cada vez mais reconhecida como um determinante do risco cardiometabólico possivelmente mais relevante do que a massa total de gordura[1,2]. O acúmulo de gordura visceral e troncular está associado à resistência à insulina, enquanto a gordura subcutânea nos membros inferiores parece conferir proteção metabólica[3-5]. Esse dimorfismo sexual na distribuição da gordura, caracterizado pelo armazenamento preferencial de gordura em depósitos gluteofemorais pelas mulheres antes da menopausa, tem sido proposto como um mecanismo-chave para o menor risco cardiometabólico observado em mulheres na pré-menopausa[6].

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a aparente proteção conferida pela gordura gluteofemoral: maior secreção de adiponectina, sequestro de ácidos graxos que, de outra forma, se acumulariam ectopicamente no fígado e nos músculos, menor lipólise nesses depósitos e particionamento lipídico mais favorável[5]. Tais mecanismos caracterizam a gordura periférica como um compartimento de armazenamento metabolicamente seguro, em contraposição à expansão da gordura troncular e visceral[3-5].

O lipedema é um distúrbio crônico do tecido adiposo que afeta aproximadamente 10% das mulheres e se caracteriza pelo acúmulo bilateral e simétrico de gordura subcutânea nos membros inferiores, acompanhado de dor e facilidade para o surgimento de equimoses[7,8]. Embora frequentemente coexista com índice de massa corporal (IMC) elevado, coortes clínicas relatam prevalências notavelmente baixas de diabetes (2%), hipertensão (13%) e dislipidemia (11,7%)[9]. Estudos recentes demonstraram que mulheres com lipedema apresentam metabolismo da glicose mais favorável, níveis mais elevados de adiponectina e níveis mais baixos de HbA1c em comparação com controles pareados por IMC[10,11]. Esse padrão motivou a presente investigação; entretanto, é importante destacar que o lipedema é um diagnóstico clínico, que requer a presença de dor e equimoses, além de exame físico, e não pode ser estabelecido com base apenas em medidas de composição corporal isoladas.

A absorciometria de raios X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) permite a quantificação precisa da distribuição regional da gordura corporal. O critério de Buso (gordura das pernas/gordura total ≥ 0,383) apresentou sensibilidade de 95% e especificidade de 73% para a identificação de lipedema clinicamente diagnosticado[12], enquanto critérios ultrassonográficos constituem uma alternativa prática[13]. Esse critério identifica um padrão de distribuição periférica da gordura, e não o diagnóstico de lipedema, sendo assim considerado ao longo de todo o presente estudo. No entanto, ainda não está estabelecido se a associação entre a distribuição periférica da gordura e a menor prevalência de alterações cardiometabólicas persiste em diferentes níveis de adiposidade total.

O objetivo do presente estudo foi estimar a associação entre o fenótipo de distribuição periférica da gordura (critério de Buso) e a prevalência de doença cardiometabólica em mulheres adultas, tanto na população geral quanto após estratificação pelo percentual de gordura corporal total medido por DXA, a fim de determinar se essa associação persiste em todo o espectro de adiposidade.

MÉTODOS

Aspectos éticos

O presente estudo consiste em uma análise secundária de dados públicos, anonimizados e de livre acesso do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), conduzido pelo National Center for Health Statistics (NCHS), integrante dos Centers for Disease Control and Prevention, dos EUA. Os protocolos originais do NHANES foram aprovados pelo NCHS Research Ethics Review Board (Protocolo nº 2011-17 para os ciclos de 2011-2016 e Protocolo nº 2018-01 para o ciclo de 2017-2018), e todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito no momento da coleta de dados.

Por se tratar exclusivamente de uma análise secundária de dados de acesso público e sem possibilidade de identificação individual dos participantes, o presente estudo não requer registro nem avaliação pelo Sistema CEP/CONEP (Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) e, portanto, não possui número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nem de Parecer Consubstanciado, conforme disposto no artigo 1º, parágrafo único, incisos II, III e V, da Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, que exclui de seu âmbito pesquisas que utilizem informações de domínio público, bancos de dados cujas informações sejam agregadas, sem possibilidade de identificação individual, e pesquisas censitárias. A regulamentação federal estadunidense, no 45 CFR 46.104(d)(4)(ii), também prevê dispensa para pesquisas com dados desidentificados de domínio público.

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo transversal que utilizou dados do NHANES de 2011 a 2018, correspondentes a quatro ciclos bienais consecutivos. O relato do estudo segue as recomendações da iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudos transversais. O estudo principal identificou 5.118 mulheres com idade entre 20 e 59 anos e medidas válidas de composição

corporal obtidas por DXA. Destas, 132 (2,6%) não apresentavam dados disponíveis sobre o percentual de gordura corporal total medido por DXA (variável DXDTOPF) e foram excluídas, resultando em uma amostra final de 4.986 mulheres (Figura 1). Os critérios de exclusão do estudo principal incluíram gestação, peso corporal superior a 204 kg e exames de DXA inválidos.

Exposição

O fenótipo estudado, correspondente à distribuição periférica da gordura associada ao lipedema e operacionalizado pelo critério de Buso, foi definido pela razão entre a gordura das pernas e a gordura total ≥ 0,383, sendo a gordura total definida como a soma da gordura das pernas, do tronco e dos braços, medidas por DXA[12]. O critério de Buso foi originalmente desenvolvido para identificar, por meio de DXA, um padrão de distribuição da gordura associado ao lipedema. O limiar adotado foi de 0,383, derivado do ponto de corte original de Buso et al.[12] (valor ótimo pelo índice de Youden = 0,384) e arredondado conforme o estudo principal. A diferença prática entre 0,383 e 0,384 é desprezível, e o valor de 0,383 é utilizado de forma consistente em todo o manuscrito. Doravante, esse padrão é denominado, de forma abreviada, "fenótipo de distribuição periférica da gordura". Ressalta-se que esse critério identifica um padrão de distribuição da gordura associado ao lipedema, mas não equivale ao diagnóstico clínico da doença, que requer a presença de dor e equimoses, além de exame físico.

Variável de estratificação

O percentual de gordura corporal total foi obtido a partir da variável DXDTOPF do NHANES, mensurada por DXA e abrangendo todas as regiões corporais. As participantes foram estratificadas em nove categorias de acordo com o percentual de gordura corporal total: < 25%, 25-30%, 30-33%, 33-36%, 36-39%, 39-42%, 42-45%, 45-50% e > 50%. Adicionalmente, a faixa de 25-38% de gordura corporal total foi analisada de forma descritiva, definida diretamente pelos valores contínuos (≥ 25,0% e < 38,0%), e não pela agregação das categorias acima; por isso, seus limites não coincidem com os dos estratos.

Desfecho

O desfecho primário foi um desfecho composto de doença cardiometabólica, definido pela presença de diabetes (autorreferido ou HbA1c ≥ 6,5%), hipertensão, colesterol elevado, pré-diabetes ou doença cardiovascular (insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, angina, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

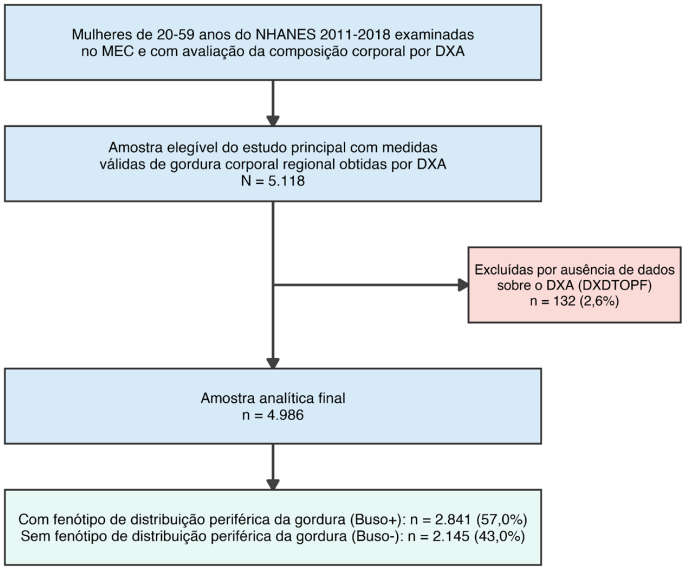


Figura 1. Fluxograma de seleção da amostra. A amostra elegível do estudo principal incluiu mulheres com idade entre 20 e 59 anos e medidas válidas de gordura regional obtidas por DXA. DXDTOPF: variável do NHANES correspondente ao percentual de gordura corporal total; Buso+: presença do fenótipo de distribuição periférica da gordura segundo o critério de Buso; Buso−: ausência do fenótipo de distribuição periférica da gordura segundo o critério de Buso. DXA: absorciometria de raios X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry*); MEC: Mobile Examination Center; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*.

Análise estatística

Todas as análises consideraram o desenho amostral complexo do NHANES (pacote *survey* do R, versão 4.4.8), incorporando as unidades primárias de amostragem (SDMVPSU), os pseudoestratos (SDMVSTRA) e os pesos amostrais dos exames (WTMEC2YR/4). Em cada estrato de gordura corporal, foi realizada regressão logística ponderada (família quasibinomial) para estimar a razão de chances (*odds ratio*, OR) de doença cardiometabólica associada ao fenótipo de distribuição periférica da gordura, com ajuste para idade, raça/etnia e tabagismo: *doenca_cm ~ fenotipo_periferico + idade + raca_etnia + tabagismo*. O IMC não foi incluído como covariável no modelo principal por apresentar colinearidade com a variável de estratificação. Foi aplicada a correção para múltiplas comparações pelo método de Benjamini-Hochberg, com controle de taxa de falsas descobertas (*false discovery rate*, FDR). Um modelo global com termo de interação foi utilizado para avaliar se a associação diferia entre as categorias de gordura corporal, por meio do teste F ajustado de Rao-Scott. As análises de sensibilidade incluíram: (i) modelo com ajuste adicional para o IMC; (ii) modelo com ajuste adicional para atividade física, escolaridade, renda domiciliar e status menopausal/histerectomia; (iii) aplicação do critério alternativo de Dietzel (gordura das pernas/IMC ≥ 0,4637)[14]; e (iv) estimativa da OR do efeito principal para cada componente individual do desfecho composto, com ajuste para categoria de gordura corporal, idade, raça/etnia e tabagismo.

A significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Para as análises estratificadas e os desfechos individuais, foram considerados estatisticamente significativos os valores de p ajustados pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da FDR < 0,05. As características basais foram descritas e comparadas entre os grupos com e sem o fenótipo por meio de médias e proporções ponderadas de acordo com o desenho amostral, utilizando-se o teste *t* e o teste do qui-quadrado ajustado de Rao-Scott (Tabela 1).

Tabela 1. Características basais da amostra segundo o fenótipo de distribuição da gordura (estimativas ponderadas pelo desenho amostral; n não ponderado).

Característica	Total (n = 4.986)	Fenótipo+ (n = 2.841)	Fenótipo− (n = 2.145)	p
Idade (anos), média (DP)	39,3 (11,6)	37,3 (11,7)	42,5 (10,9)	< 0,001
IMC (kg/m²), média (DP)	28,7 (7,2)	26,4 (6,3)	32,2 (7,2)	< 0,001
Gordura corporal total (%), média (DP)	38,5 (6,3)	36,9 (6,6)	41,1 (4,8)	< 0,001
Razão gordura perna/tronco, média (DP)	0,88 (0,26)	1,04 (0,21)	0,65 (0,10)	< 0,001
Raça/etnia, %				< 0,001
· Branca não hispânica	61,4	64,6	56,4	
· Negra não hispânica	11,3	12,8	8,9	
· Mexicano-americana	9,8	6,2	15,6	
· Outra hispânica	7,5	7,0	8,2	
· Asiática não hispânica	6,4	6,1	7,0	
· Outra/multirracial	3,6	3,3	4,0	
Tabagismo, %				0,004
· Nunca	65,3	67,6	61,7	
· Atual	18,9	17,8	20,5	
· Ex-fumante	15,9	14,6	17,8	
Atividade física, %				< 0,001
· Baixa	26,4	22,2	33,0	
· Moderada	39,9	40,1	39,5	
· Alta	33,7	37,7	27,5	
Ensino superior completo, %	34,6	40,7	25,1	< 0,001
Renda domiciliar alta (> US$ 75.000), %	37,6	41,1	32,1	< 0,001
Pós-menopausa, %	31,9	25,5	41,9	< 0,001
Histerectomia prévia, %	11,1	7,1	17,2	< 0,001
Doença cardiometabólica (composto), %	39,5	29,7	54,7	< 0,001
Diabetes, %	6,5	1,8	13,6	< 0,001

DP = desvio-padrão; IMC = índice de massa corporal. Fenótipo+: critério de Buso ≥ 0,383. Valores de p de testes ***t*** e qui-quadrado de Rao-Scott ponderados pelo desenho amostral.

Tabela 1. Continuação...

Característica	Total (n = 4.986)	Fenótipo+ (n = 2.841)	Fenótipo– (n = 2.145)	p
Hipertensão, %	19,6	12,6	30,5	< 0,001
Colesterol alto, %	22,1	16,9	30,1	< 0,001
Pré-diabetes, %	6,6	4,9	9,2	< 0,001
Doença cardiovascular, %	2,7	1,7	4,3	< 0,001

DP = desvio-padrão; IMC = índice de massa corporal. Fenótipo+: critério de Buso ≥ 0,383. Valores de p de testes ***t*** e qui-quadrado de Rao-Scott ponderados pelo desenho amostral.

Por se tratar de uma análise secundária de uma amostra de tamanho fixo, não foi realizado cálculo amostral *a priori*. A amostra final foi composta por 4.986 mulheres e conferiu precisão adequada, refletida na estreiteza dos intervalos de confiança do efeito principal. Em uma análise *post hoc* da sensibilidade estatística, considerando 2.841 mulheres com o fenótipo de distribuição periférica da gordura, 2.145 sem o fenótipo e prevalência ponderada do desfecho de 54,7% no grupo sem o fenótipo, estimou-se que a amostra permitiria detectar, com poder estatístico de 80% e nível de significância bilateral de 5%, ORs iguais ou inferiores a 0,85 ou, assumindo-se conservadoramente um efeito de desenho de 2,0, iguais ou inferiores a 0,80. Esses valores são mais próximos da nulidade do que a estimativa observada no estudo (OR = 0,49).

RESULTADOS

População

A amostra final incluiu 4.986 mulheres, com percentual médio ponderado de gordura corporal total de 38,5%. O fenótipo de distribuição periférica da gordura, definido pelo critério de Buso, estava presente em 2.841 mulheres (57,0%). As características basais dos grupos são apresentadas na Tabela 1. Em comparação com as mulheres sem o fenótipo, aquelas com o fenótipo eram, em média, mais jovens (37,3 *versus* 42,5 anos), apresentavam menor IMC (26,4 *versus* 32,2 kg/m^2) e menor percentual de gordura corporal total (36,9% *versus* 41,1%), além de maiores níveis de atividade física e escolaridade e menor proporção de mulheres na pós-menopausa (p < 0,05 para todas as comparações). A prevalência do fenótipo variou de 96,4% no estrato com < 25% de gordura corporal total a 40,4% no estrato com > 50%.

Resultado primário

No modelo de efeitos principais, o fenótipo esteve associado a uma OR de 0,49 [intervalo de confiança (IC95%): 0,41-0,60; p < 0,001], correspondendo a chances 51% menores de ocorrência do desfecho cardiometabólico composto. A interação entre o fenótipo e a categoria de gordura corporal não foi estatisticamente significativa (p = 0,110); portanto, não houve evidência estatística de que a magnitude da associação variasse entre os diferentes níveis de adiposidade. No entanto, a ausência de interação estatisticamente significativa não demonstra homogeneidade do efeito (Figura 2).

Análise estratificada

O estrato < 25% de gordura corporal total (n = 4 controles) foi excluído da análise devido à violação do pressuposto de positividade. Nos oito estratos restantes, todas as OR foram inferiores a 1,0, sendo quatro estatisticamente significativas após o ajuste pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da FDR (ORs variando de 0,23 a 0,67; Tabela 2; Figura 3).

Faixa de menor prevalência

Na faixa de 25-38% de gordura corporal total, a prevalência do desfecho cardiometabólico composto foi de 22,3% entre as mulheres com o fenótipo (n = 1.359), em comparação com 49,4% entre aquelas sem o fenótipo (n = 561), correspondendo a uma diferença absoluta de 27,1 pontos percentuais.

Análises de sensibilidade

O ajuste adicional para o IMC atenuou as ORs, mas manteve a direção das associações em todos os estratos (por exemplo, no estrato de 36-39%: OR do modelo primário = 0,38; OR após ajuste adicional para o IMC = 0,52). O ajuste adicional para atividade física, escolaridade, renda domiciliar e status menopausal/histerectomia praticamente não alterou a associação global (OR do modelo totalmente ajustado = 0,52; IC95%: 0,42-0,64; OR do modelo primário = 0,49). A análise utilizando o critério de Dietzel mostrou associações na mesma direção em todos os seis estratos (com OR praticamente nula no estrato de 33-36%: 0,99), duas das quais permaneceram estatisticamente significativas após

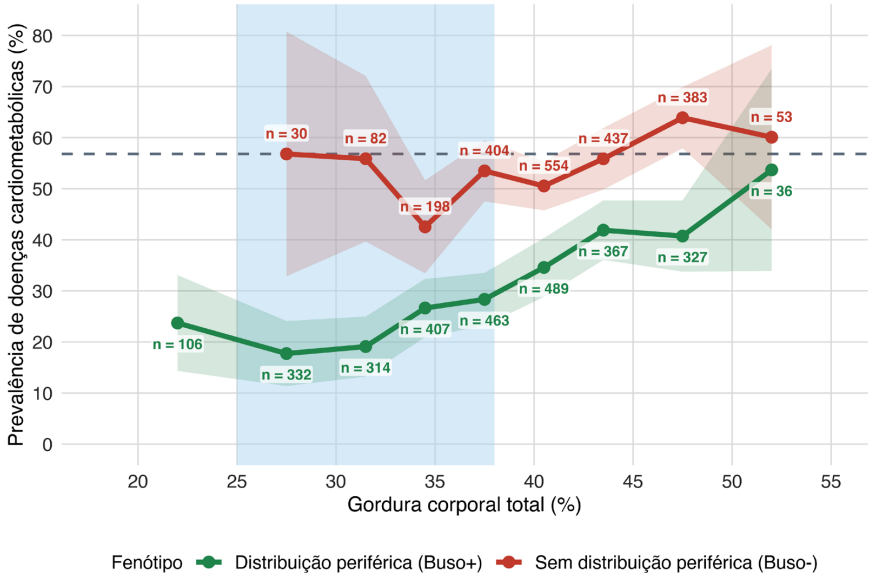


Figura 2. Prevalência do desfecho cardiometabólico composto segundo o percentual de gordura corporal e o fenótipo de distribuição da gordura. As prevalências foram ponderadas de acordo com o desenho amostral. O desfecho composto incluiu diabetes, hipertensão, colesterol elevado, pré-diabetes e doença cardiovascular. As linhas representam mulheres com o fenótipo de distribuição periférica da gordura (verde) e sem (vermelho), e os tamanhos amostrais são indicados em cada ponto. A área sombreada em azul representa a faixa de 25-38% de gordura corporal total, na qual foram observadas as menores prevalências. A linha tracejada representa o grupo de referência (mulheres sem o fenótipo no estrato de 25-30% de gordura corporal total), e as bandas representam os intervalos de confiança de 95%. Dados de 4.986 mulheres com idade entre 20 e 59 anos, National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2018.

Tabela 2. *Odds ratio* ajustada para o desfecho cardiometabólico composto, segundo o estrato de percentual de gordura corporal total.

Gordura corporal	n	OR (IC95%)	Menores chances	p ajustado
25-30%	362	0,29 (0,09-0,97)	71%	0,072
30-33%	396	0,23 (0,10-0,54)	77%	0,002
33-36%	605	0,65 (0,40-1,05)	35%	0,101
36-39%	867	0,38 (0,24-0,60)	62%	< 0,001
39-42%	1.043	0,53 (0,39-0,72)	47%	< 0,001
42-45%	804	0,67 (0,42-1,06)	33%	0,101
45-50%	710	0,41 (0,27-0,63)	59%	< 0,001
> 50%	89	0,43 (0,09-2,01)	57%	0,243

IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*. Modelo: doença cardiometabólica ~ fenótipo + idade + raça/etnia + tabagismo. Valores de p ajustados pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da taxa de falsas descobertas. Os IC95% foram calculados com valores críticos da distribuição *t*, considerando os graus de liberdade do desenho amostral.

ajuste pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da FDR (Figura 4).

Como análise de sensibilidade dos componentes do desfecho composto, foram estimadas as ORs dos efeitos principais para cada componente individual, com ajuste para categoria de gordura corporal, idade, raça/etnia e tabagismo. Todas as ORs foram inferiores a 1,0 e estatisticamente significativas (Tabela 3; Figura 5). Em cada estrato de gordura corporal, o fenótipo correspondeu matematicamente a um limiar indicativo de menor proporção de gordura troncular, achado consistente com a literatura sobre distribuição regional da gordura e risco metabólico[3-5].

DISCUSSÃO

Demonstramos que o fenótipo de distribuição periférica da gordura, identificado pelo critério de Buso, está associado a menores chances de ocorrência do desfecho cardiometabólico composto em diferentes níveis de adiposidade. A OR ajustada global de 0,49 (IC95%: 0,41-0,60) corresponde a chances

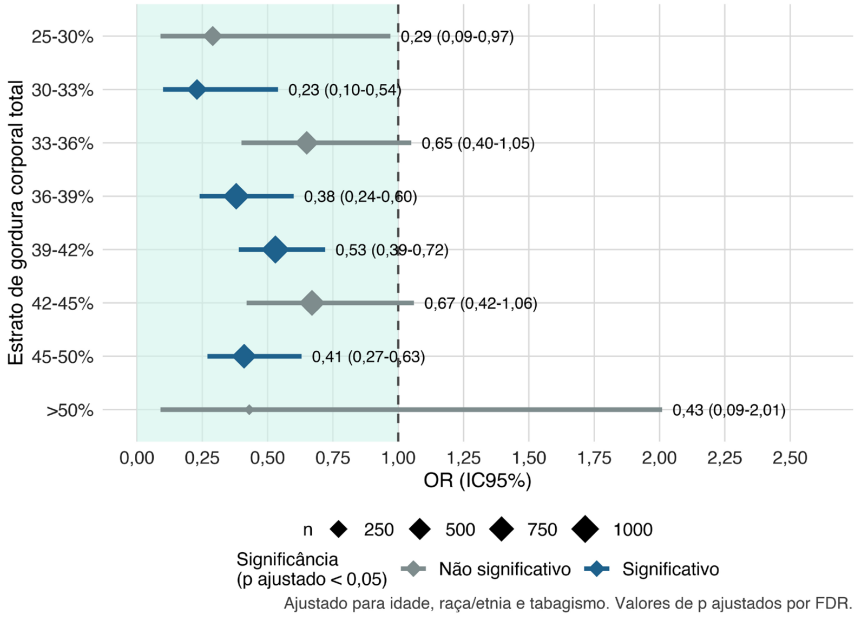


Figura 3. *Odds ratio* (OR) ajustada para doença cardiometabólica, segundo estrato de gordura corporal. Os diamantes representam as ORs ajustadas e as barras, os respectivos IC95%. Os modelos foram ajustados para idade, raça/etnia e tabagismo. Valores de p ajustados pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da taxa de falsas descobertas. O tamanho do diamante é proporcional ao tamanho amostral de cada estrato. Quatro dos oito estratos analisáveis apresentaram associações estatisticamente significativas após o ajuste dos valores de p pelo método de Benjamini-Hochberg, e todos apresentaram ORs inferiores a 1,0. IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

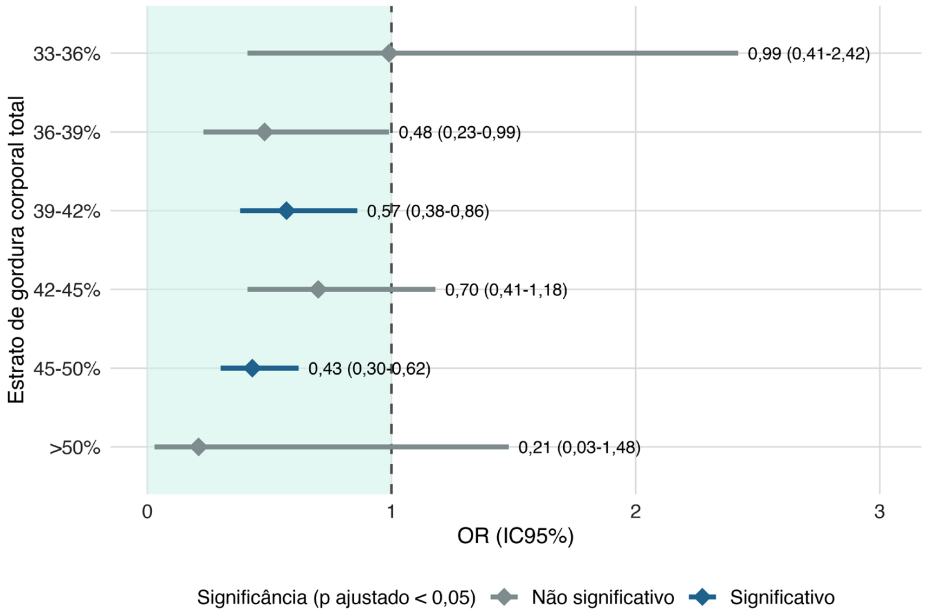


Figura 4. Análise de sensibilidade utilizando o critério de Dietzel (gordura das pernas/IMC ≥ 0,4637). Foi realizada a mesma análise da Figura 3, utilizando-se o critério de Dietzel como definição alternativa do fenótipo. Valores de p ajustados pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da taxa de falsas descobertas. Dois dos seis estratos analisáveis (39-42% e 45-50% de gordura corporal total) apresentaram associações estatisticamente significativas após o ajuste dos valores de p pelo método de Benjamini-Hochberg; todos os seis apresentaram ORs inferiores a 1,0, embora a OR do estrato de 33-36% tenha sido praticamente nula (0,99). O menor número de estratos com associações estatisticamente significativas pode estar relacionado ao menor poder estatístico decorrente da aplicação de um critério mais restritivo. IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = *odds ratio*.

Tabela 3. *Odds ratio* do efeito principal para cada componente individual do desfecho cardiometabólico composto (modelo ajustado para categoria de gordura corporal, idade, raça/etnia e tabagismo).

Desfecho	Casos (n)	OR (IC95%)	p ajustado
Diabetes	465	0,17 (0,12-0,25)	< 0,001
Hipertensão	1.110	0,44 (0,35-0,57)	< 0,001
Colesterol alto	1.118	0,66 (0,52-0,84)	0,002
Pré-diabetes	341	0,66 (0,47-0,93)	0,019
Doença cardiovascular	169	0,52 (0,36-0,77)	0,002

OR = *odds ratio*; IC95% = intervalo de confiança de 95%. Valores de p ajustados pelo método de Benjamini-Hochberg para controle da taxa de falsas descobertas.

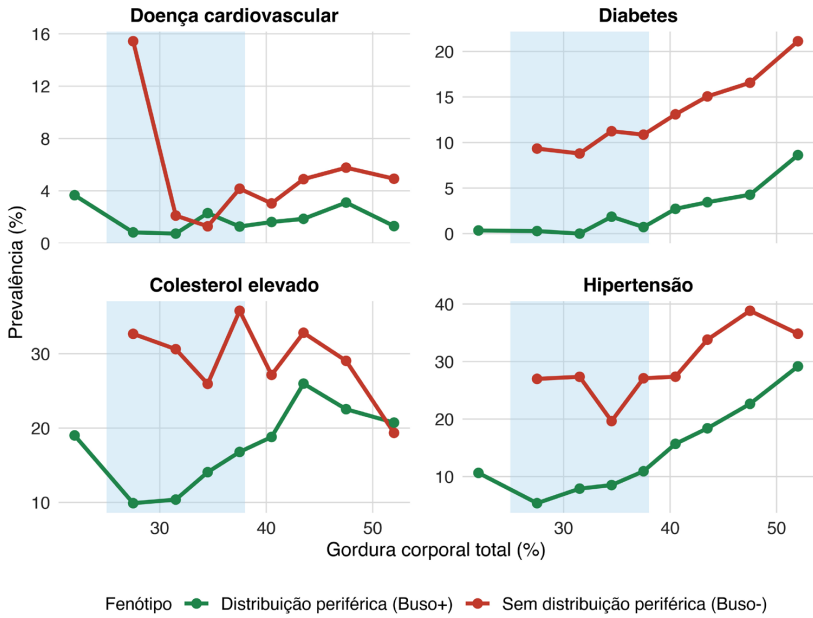


Figura 5. Prevalência dos componentes individuais do desfecho cardiometabólico composto segundo o percentual de gordura corporal e o fenótipo de distribuição periférica da gordura. Os painéis apresentam as prevalências de doença cardiovascular, diabetes, colesterol alto e hipertensão, ponderadas de acordo com o desenho amostral e estratificadas pela presença ou ausência do fenótipo de distribuição da gordura. Pontos correspondentes a estratos com menos de 20 participantes foram suprimidos. A área sombreada em azul destaca a faixa de 25-38% de gordura corporal total, na qual foram observadas as menores prevalências.

51% menores de ocorrência desse desfecho. Além disso, a interação não estatisticamente significativa (p = 0,110) indica ausência de evidência estatística de que a associação varie entre os diferentes níveis de adiposidade. Ressalva-se, contudo, que a magnitude das ORs variou entre os estratos (0,23-0,67) e que um teste de interação não estatisticamente significativo não constitui, por si só, evidência de homogeneidade do efeito. Adicionalmente, estratos extremos, como aquele com > 50% de gordura corporal total, tiveram ICs amplos (IC95%: 0,09-2,01), limitando a precisão das inferências nesses subgrupos.

A consistência na direção das associações entre os diferentes níveis de gordura corporal distingue esse achado do fenômeno bem descrito de obesidade metabolicamente saudável, que tende a ser instável ao longo do tempo[15]. Em cada estrato de gordura corporal, o critério de Buso corresponde a um padrão caracterizado por menor proporção de gordura troncular; nossos achados podem, portanto, representar uma nova parametrização da relação já estabelecida entre menor acúmulo de gordura troncular e menor risco cardiometabólico[3-5]. A contribuição prática do critério consiste em oferecer um único limiar padronizado, derivado de medidas obtidas por DXA, que sintetiza a distribuição regional da gordura em uma medida dicotômica e permite identificar mulheres com um padrão mais periférico de distribuição da gordura em diferentes níveis de adiposidade total, fornecendo informações potencialmente complementares às medidas antropométricas clássicas de adiposidade central.

Distribuição periférica da gordura e a hipótese do espectro do lipedema

Como hipótese a ser investigada em estudos futuros, nossos achados são compatíveis com a possibilidade de que a distribuição periférica da gordura represente um mecanismo biológico adaptativo ancestral inserido em um *continuum* de padrões de armazenamento de tecido adiposo[16]. Um aspecto que merece discussão explícita é o fato de que 57% das mulheres da amostra atenderam ao critério de Buso, proporção substancialmente superior à prevalência clínica estimada de lipedema, de aproximadamente 10-12% e estimada em 12,3% entre mulheres brasileiras[7,17]. Essa discrepância sugere que, quando aplicado à população geral, o critério identifica predominantemente mulheres sem lipedema clínico e parece capturar um padrão mais amplo de distribuição ginoide da gordura, no qual o fenótipo clínico e sintomático de lipedema poderia representar um subconjunto. Portanto, os resultados devem ser interpretados primariamente como referentes à distribuição da gordura corporal e, apenas secundariamente e de forma exploratória, quanto às suas possíveis implicações para o lipedema.

Ainda assim, a possível relação com o lipedema constitui a principal motivação clínica do presente estudo. Coortes de pacientes com lipedema relatam baixas prevalências de diabetes, hipertensão e dislipidemia, bem como um perfil metabólico favorável, apesar do IMC frequentemente elevado[9-11]. Nossos achados ampliam essa observação, anteriormente descrita em amostras clínicas, ao demonstrarem, em uma amostra populacional não selecionada, que o padrão de distribuição da gordura relacionado ao lipedema e identificado pelo critério de Buso esteve associado a menores chances de ocorrência do desfecho cardiometabólico composto em diferentes níveis de adiposidade. Esses achados fornecem suporte indireto à hipótese de que o padrão de distribuição da gordura associado ao lipedema possa estar relacionado a um perfil metabólico mais favorável, hipótese que deverá ser investigada em estudos com participantes com diagnóstico clínico de lipedema.

A direção da associação foi consistente entre os diferentes níveis de gordura corporal, achado compatível com a hipótese de que essa associação esteja relacionada ao padrão de distribuição da gordura, e não apenas à menor adiposidade total. Essa interpretação é coerente com a hipótese, derivada de modelos experimentais, de que o tecido adiposo subcutâneo dos membros inferiores atue como um "dreno metabólico", sequestrando lipídios que, de outra forma, poderiam se acumular ectopicamente[18,19]. Marcadores inflamatórios podem estar elevados em mulheres com lipedema, apesar da preservação do metabolismo da glicose[10], o que é compatível com a hipótese de que o desenvolvimento dos sintomas possa estar relacionado à inflamação crônica ou à perda ou superação dos efeitos metabólicos protetores atribuídos à gordura periférica. A possível transição de um fenótipo assintomático para um fenótipo sintomático tem sido hipoteticamente relacionada a fatores hormonais[20] e dietéticos[21] capazes de modular a inflamação crônica de baixo grau. Essas hipóteses, entretanto, requerem investigação em estudos longitudinais.

Implicações clínicas

A razão entre a gordura das pernas e a gordura total, medida por DXA, apresenta potencial para fornecer informações complementares ao IMC na avaliação do risco cardiometabólico em mulheres. Para os profissionais que tratam pacientes com lipedema, a associação com um perfil metabólico mais favorável não diminui a relevância clínica da dor e do comprometimento funcional, que permanecem aspectos centrais na indicação do tratamento. Embora os achados sejam compatíveis com a hipótese de uma função de tamponamento metabólico da gordura periférica[18,19] e com abordagens que priorizam o manejo da inflamação[16], o desenho transversal do estudo não permite estabelecer implicações terapêuticas nem fundamentar recomendações específicas de tratamento.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, devido ao desenho transversal, os achados permitem estabelecer associações, mas não relações causais nem a direção temporal dessas associações. Além disso, o estudo está sujeito a viés de sobrevivência e de prevalência, pois os indivíduos com doença mais grave ou fatal podem estar sub-representados na amostra examinada. Segundo, o critério de Buso identifica um padrão de distribuição da gordura associado ao lipedema, mas não permite estabelecer o diagnóstico clínico da doença. Terceiro, em níveis baixos de adiposidade, o critério apresenta capacidade discriminativa limitada: no estrato com < 25% de gordura corporal, 96% das mulheres atendiam ao critério, e o número reduzido de mulheres sem o fenótipo (n = 4) levou à exclusão desse estrato devido à violação do pressuposto de positividade. Essa limitação reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados nos extremos de adiposidade. Quarto, embora os modelos tenham sido ajustados para idade, raça/etnia e tabagismo e a associação tenha permanecido praticamente inalterada após ajuste adicional para atividade física, escolaridade, renda domiciliar e status menopausal/histerectomia, permanece a possibilidade de confundimento residual por fatores não mensurados ou mensurados de forma

incompleta, como dieta e acesso a cuidados de saúde. Essa limitação pode ser adicionalmente influenciada pelo uso predominante de desfechos autorreferidos. Quinto, a magnitude da associação variou entre os estratos, e a ausência de interação estatisticamente significativa não constitui evidência de homogeneidade do efeito. Sexto, a relação matemática entre o critério de Buso e a proporção de gordura troncular dentro de cada estrato limita a possibilidade de atribuir as associações observadas especificamente ao fenótipo definido pelo critério, independentemente da proporção de gordura troncular. Por fim, o percentual de gordura corporal utilizado para a estratificação foi obtido a partir da variável DXDTOPF, que inclui a gordura da região cefálica, enquanto a gordura total utilizada no cálculo do critério de Buso exclui essa região, resultando em uma diferença de aproximadamente 3,6% entre as duas medidas.

CONCLUSÃO

Nesta amostra populacional de mulheres estadunidenses com idade entre 20 e 59 anos, o fenótipo de distribuição periférica (ginoide) da gordura esteve associado a menores chances de ocorrência do desfecho cardiometabólico composto (OR ajustada = 0,49; IC95%: 0,41-0,60). A direção da associação foi consistente nos oito estratos de gordura corporal passíveis de análise, embora a magnitude das ORs tenha variado entre eles e apenas quatro tenham apresentado associações estatisticamente significativas após a correção para múltiplas comparações. Esses achados referem-se a um padrão de distribuição da gordura definido por DXA, e não ao diagnóstico clínico de lipedema. Além disso, devido ao delineamento transversal do estudo, os resultados demonstram associação, mas não permitem estabelecer temporalidade ou causalidade.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Disponíveis em repositório público com DOI: "Os dados que fundamentam os achados deste estudo estão disponíveis publicamente no repositório público do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), mantido pelo National Center for Health Statistics dos Centers for Disease Control and Prevention, e podem ser acessados em https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/. Os scripts utilizados nas análises em R e Python estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente (ACMA).

REFERÊNCIAS

1. Lotta LA, Wittemans LBL, 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(24):2553-63. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19329. PMid:30575882.
2. Kang PS, Neeland IJ. Body fat distribution, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: an update. Curr Cardiol Rep. 2023;25(11):1555-64. https://doi.org/10.1007/s11886-023-01969-5. PMid:37792133.
3. Vasan SK, Osmond C, Canoy D, et al. Comparison of regional fat measurements by dual-energy X-ray absorptiometry and conventional anthropometry and their association with markers of diabetes and cardiovascular disease risk. Int J Obes. 2018;42(4):850-7. https://doi.org/10.1038/ijo.2017.289. PMid:29151596.
4. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. Eur Heart J. 2019;40(34):2849-55. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391. PMid:31256194.
5. Alser M, Naja K, Elrayess MA. Mechanisms of body fat distribution and gluteal-femoral fat protection against metabolic disorders. Front Nutr. 2024;11:1368966. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1368966. PMid:38590830.
6. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues: the biology of pear shape. Biol Sex Differ. 2012;3(1):13. https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13. PMid:22651247.
7. Buso G, Depairon M, Tomson D, Raffoul W, Vettor R, Mazzolai L. Lipedema: a call to action! Obesity (Silver Spring). 2019;27(10):1567-76. https://doi.org/10.1002/oby.22597. PMid:31544340.
8. Cifarelli V. Lipedema: progress, challenges, and the road ahead. Obes Rev. 2025;26(10):e13953. https://doi.org/10.1111/obr.13953. PMid:40425048.
9. Torre YS, Wadeea R, Rosas V, Herbst KL. Lipedema: friend and foe. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018;33(1):20170076. https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0076. PMid:29522416.
10. Nankam PAN, 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. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000094. PMid:36387874.
11. Jeziorek M, Wuczyński M, Sowicz M, Adaszyńska A, Szuba A, Chachaj A. Metabolic alterations in women with lipedema compared to women with lifestyle-induced overweight/obesity. Biomedicines. 2025;13(4):867. https://doi.org/10.3390/biomedicines13040867. PMid:40299449.
12. 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(6):762-73. https://doi.org/10.1159/000527138. PMid:36310013.
13. Amato ACM, Saucedo DZ, Santos KS, Benitti DA. Ultrasound criteria for lipedema diagnosis. Phlebology. 2021;36(8):651-8. https://doi.org/10.1177/02683555211002340. PMid:33853452.
14. 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(2):594-6. https://doi.org/10.1111/bjd.13697. PMid:25641018.
15. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90,257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):714-24. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2. PMid:29859908.
16. Amato AC. The evolutionary theory of lipedema: a perspective on energy storage and chronic inflammation. Cureus. 2025;17(7):e88809. https://doi.org/10.7759/cureus.88809. PMid:40861617.

17. Amato ACM, Amato FCM, Amato JLS, Benitti DA. Lipedema prevalence and risk factors in Brazil. J Vasc Bras. 2022;21:e20210198. https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101982. PMid:35677743.

18. Booth AD, Magnuson AM, Fouts J, et al. Subcutaneous adipose tissue accumulation protects systemic glucose tolerance and muscle metabolism. Adipocyte. 2018;7(4):261-72. https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1525252. PMid:30230416.

19. Vishvanath L, Gupta RK. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity. J Clin Invest. 2019;129(10):4022-31. https://doi.org/10.1172/JCI129191. PMid:31573549.

20. Amato AC, Amato JL, Benitti D. Association between hormonal contraceptive use and lipedema: a cross-sectional study with 637 Brazilian women. Cureus. 2025;17(12):e99189. https://doi.org/10.7759/cureus.99189. PMid:41542013.

21. Amato ACM, Amato JLS, Benitti DA. The efficacy of ketogenic diets (low carbohydrate; high fat) as a potential nutritional intervention for lipedema: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2024;16(19):3276. https://doi.org/10.3390/nu16193276. PMid:39408242.

Correspondência
Alexandre Campos Moraes Amato
Amato Duo, Departamento de Cirurgia Vascular
Av. Juscelino Kubitschek, 1726, conjunto 213 - Vila Nova Conceição
CEP 04543-000 - São Paulo (SP), Brasil
Tel.: (11) 2391-6251
E-mail: alexandre@amato.com.br

Informações sobre os autores
ACMA - Médico Cirurgião Vascular; Doutor em Ciências, Universidade de São Paulo (USP); Diretor, Amato Duo (Departamento de Cirurgia Vascular).
JLSA - Médica Ginecologista e Obstetra, Amato Duo (Departamento de Ginecologia).
DAB - Médico Cirurgião Vascular, Valens Institute.

Contribuições dos autores
Concepção e desenho do estudo: ACMA, JLSA, DAB
Análise e interpretação dos dados: ACMA, JLSA, DAB
Coleta de dados: ACMA
Redação do artigo: ACMA, JLSA, DAB
Revisão crítica do texto: ACMA, JLSA, DAB
Aprovação final do artigo:* ACMA, JLSA, DAB
Análise estatística: ACMA
Responsabilidade geral pelo estudo: ACMA

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.

Editor-chefe responsável
Dr. Winston Bonetti Yoshida