

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

Alexandre C. Amato<sup>1</sup>, Lorena L. Amato<sup>2</sup>, Daniel Benitti<sup>3</sup>, Juliana L. Amato<sup>4</sup>

A revisão começou 06/09/2023

Revisão encerrada 07/03/2023

Publicados 07/09/2023

© direitos autorais 2023

Amato et al. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Attribution CC-BY 4.0., que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

1. Departamento de Cirurgia Vascular, Amato - Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, BRA. 2. Departamento de Endocrinologia, Amato - Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, BRA. 3. Departamento de Cirurgia Vascular e Endovascular, Medical Valens Center, São Paulo, BRA. 4. Departamento de Ginecologia, Amato - Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, BRA

**Autor correspondente:** Alexandre C. Amato, alexandre@amato.com.br

---

## Abstrato

### Objetivo

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

### Métodos

Testes de antígeno de histocompatibilidade leucocitária (HLA) de 95 mulheres com diagnóstico de lipedema foram analisados por amostragem não probabilística por conveniência. A prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 foi comparada com a população geral.

### Resultados

A prevalência de HLA-DQ2+ foi de 47,4%, a de HLA-DQ8+ foi de 22,2%, a presença de qualquer HLA associado à doença celíaca (HLA-DQ2+ ou HLA-DQ8+) foi de 61,1%, tanto HLA (HLA-DQ2+ quanto HLA-DQ8+) foi de 7,4% e a ausência de HLA associado à doença celíaca foi de 39%. Em comparação com a população em geral, houve uma prevalência significativamente maior de HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA e ambos os HLAs em pacientes com lipedema. O peso médio dos pacientes com HLA-DQ2+ foi significativamente menor do que a população geral do estudo, e seu IMC médio diferiu significativamente do IMC médio geral.

### Conclusão

Pacientes com lipedema que procuram atendimento médico apresentam maior prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8. Considerando o papel do glúten na inflamação, são necessárias mais pesquisas para estabelecer se essa associação suporta o benefício da retirada do glúten da dieta no controle dos sintomas do lipedema.

---

**Categorias:** Endocrinologia/Diabetes/Metabolismo, Genética, Nutrição

**Palavras-chave:** hla, hla-dq8, hla-dq2, obesidade, lipedema

## Introdução

O lipedema, caracterizado principalmente por um acúmulo anormal de gordura nas pernas, geralmente leva a desconforto e sensação de inchaço, principalmente ao ficar de pé<sup>[1]</sup>. A causa raiz do lipedema ainda não foi claramente compreendida, mas sabe-se que está ligada à inflamação<sup>[2,3]</sup>. Frequentemente, o lipedema é diagnosticado erroneamente como obesidade, lipodistrofia ginóide ou linfedema, levando à sua supervisão inadvertida nos estágios preliminares das avaliações médicas. A condição é notavelmente mais comum em mulheres, e o diagnóstico preciso pode ser facilitado usando técnicas de imagem médica, como ultrassom<sup>[4]</sup>, ressonância magnética e tomografia computadorizada. O lipedema apresenta sintomas inflamatórios periódicos desencadeados por vários fatores, incluindo a ingestão alimentar. Curiosamente, a inflamação associada ao lipedema não é detectável por meio de marcadores séricos típicos.

A ligação entre ganho de peso e piora dos sintomas do lipedema já é bem compreendida<sup>[3]</sup>. No entanto, alimentos específicos podem agravar o lipedema de maneiras que vão além de simplesmente causar ganho de peso; eles podem induzir inflamação aumentada. Consequentemente, a nutrição deve desempenhar um papel significativo no tratamento do lipedema. Estudos anteriores sugerem uma abordagem de dieta mediterrânea, que normalmente recomenda uma ingestão menor de carboidratos, em torno de 40% da ingestão calórica total, e tem se mostrado eficaz<sup>[5]</sup>. Além disso, numerosos estudos endossaram os benefícios de uma dieta cetogênica<sup>[6]</sup>. Ambas as estratégias dietéticas envolvem a redução ou eliminação do consumo de glúten e a adoção de uma abordagem anti-inflamatória abrangente<sup>[7]</sup> também é recomendado.

### Como citar este artigo

Amato AC, Amato LL, Benitti D, et al. (09 de julho de 2023) Avaliação da prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em pacientes com lipedema e os benefícios potenciais de uma dieta sem glúten. Cureu 15(7): e41594. DOI 10.7759/cureus.41594

O glúten, que compreende cerca de 80% de todas as proteínas encontradas no trigo, desempenha um papel significativo na nutrição humana[8]. O trigo é um alimento básico nas dietas ocidentais, comumente consumido como alimentos à base de trigo ou contendo glúten. A conveniência de armazenamento do grão e a capacidade de ser facilmente moído em farinha o tornam um ingrediente desejável. Contribui para o apelo de textura e sabor dos alimentos em que está incluído. Certos estudos indicam uma possível ligação entre o consumo de glúten e o aumento de doenças autoimunes e inflamatórias não celiacas[8]. A ingestão de glúten pode aumentar a permeabilidade intestinal, facilitando o movimento de lipopolissacarídeos bacterianos e proteínas dietéticas não digeridas do intestino para a corrente sanguínea através de junções apertadas. Isso pode desencadear uma resposta imune e inflamatória à medida que o corpo reage contra essas substâncias. Dado o aumento simultâneo da ingestão de glúten e diagnósticos de condições inflamatórias, como lipedema, é crucial explorar mais de perto a possível associação entre glúten e lipedema, um distúrbio inflamatório. Os macrófagos do tecido adiposo desempenham um papel importante no lipedema, modulando o metabolismo energético e a função mitocondrial[9].

A doença celíaca (DC) é uma doença autoimune desencadeada diretamente pelo consumo de glúten[10]. Os genes para antígenos de histocompatibilidade leucocitária (HLAs) HLA-DQ2 e HLA-DQ8 no cromossomo 6p21 são os fatores genéticos mais importantes que predisõem os indivíduos à DC.

Em nossa experiência clínica, observamos uma melhora notável em muitos pacientes com lipedema após seguirem dietas que excluem o glúten. Vários estudos dietéticos[11,12], como a dieta do distúrbio adiposo raro (RAD), que é uma versão modificada da dieta mediterrânea, recomendam a exclusão do glúten, apesar da falta de uma ligação confirmada com o lipedema[13]. Considerando a pesquisa limitada que suporta esta abordagem, decidimos examinar a frequência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 em pacientes com lipedema sem considerar marcadores séricos inflamatórios.

## Materiais e métodos

Testes de HLA de 95 pacientes foram analisados entre agosto de 2022 e maio de 2023 no Departamento de Cirurgia Vasculardo Instituto Amato usando amostragem não probabilística por conveniência. Incluímos mulheres com diagnóstico de lipedema em nossa instituição. O serviço tem um alto perfil e os pacientes em toda a região foram encaminhados da atenção primária, secundária e terciária. A DC foi excluída de todos os pacientes deste estudo por meio da realização dos seguintes testes sorológicos realizados em pacientes com glúten na dieta: IgA total sérica e anticorpo antitransglutaminase IgA. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, bem como aqueles que optaram por não participar do estudo. A obesidade por si só não foi critério de exclusão; no entanto, pacientes apenas obesos, sem diagnóstico associado de lipedema, não foram incluídos no estudo.

### Diagnóstico de lipedema

Um examinador especialista avaliou os pacientes na identificação clínica do lipedema. A abordagem foi orientada pela avaliação clínica com testes diagnósticos empregados em uma sequência lógica. Em nossa instituição, o diagnóstico de lipedema é baseado principalmente na observação clínica (Tabela 7) e usando perguntas clínicas padronizadas do questionário QuASIL[13]. Usamos essas perguntas para avaliar os sintomas, comparando seus casos mais e menos graves para determinar qualquer melhora nos sintomas. Os critérios para classificar um paciente como portador de lipedema incluem história clínica sugestiva em mulheres após a puberdade, acúmulo bilateral e simétrico de gordura abaixo dos quadris, poupando os pés (sinal de Kaposi-Stemmer negativo), frequentemente edema não compressível (sinal de Godet negativo), áreas macias e sensíveis ao toque e aumento da fragilidade capilar, resultando em hematomas espontâneos.

Características	
Exame físico	Tecido conjuntivo frouxo (adiposo) aumentado desproporcionalmente nos membros
	tecido simétrico
	Nódulos de tecido palpáveis sob a pele
	Sensibilidade ou tecido dolorido; nem sempre
	Inchaço simétrico dos membros; pitting ou não pitting
	Mãos e pés não afetados
	Problemas de mobilidade
	Alterações na textura da pele: mais espessa ou irregular do que o normal, semelhante a uma casca de laranja
Sinais	Aumento persistente das pernas apesar da elevação
	Fácil hematomas e/ou fragilidade vascular
	Sinal de Stemmer-Kaposi: incapacidade de beliscar e levantar a pele na superfície superior do segundo dedo do pé ou dedo

**TABELA 1: Características clínicas do lipedema consideradas no exame físico.**

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

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

Todos os pacientes também tiveram seu índice de massa corporal (IMC) avaliado. O cálculo do volume do membro foi feito por meio da bioimpedância. Este método indireto estima o volume avaliando a impedância elétrica de diferentes tecidos do corpo. Para fazer essas avaliações, ele usa densidades variadas de componentes como gordura, músculo, osso e água.

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

### Análise estatística

Com base em nossa análise de poder estatístico, um tamanho de amostra de 65 pacientes foi calculado como necessário para atingir um intervalo de confiança de 95%, considerando uma margem de erro de 5,5% para um desfecho dicotômico (HLA-DQ8) e um estudo amostral. No entanto, para fortalecer ainda mais o estudo, um total de 95 pacientes foram incluídos. Após verificação manual da consistência dos dados, foram realizadas análises estatísticas descritivas das frequências por meio do teste t de Student. Para as correlações, assumiu-se nível de significância estatística de 0,05. Os pacotes de software usados para análise de dados foram Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EUA), Wizard 1.9.40 (Evan Miller, Chicago, IL, EUA) e MedCalc® Statistical Software versão 22.003 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Bélgica). Este estudo seguiu as normas do Conselho Nacional de Saúde, referindo-se à resolução 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Também seguiu a declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (20230105).

### Resultados

Mesa 2 resume os dados de 95 mulheres avaliadas clinicamente em um ambulatório de cirurgia vascular e submetidas à análise de HLA, categorizadas pela presença de HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA, nenhum HLA ou ambos os HLAs. A prevalência de HLA-DQ2+, HLA-DQ8+, qualquer HLA (HLA-DQ2+ ou HLA-DQ8+), ambos HLAs (HLA-DQ2+ e HLA-DQ8+) e nenhum HLA foi de 47,4%, 22,2%, 61,1%, 7,4%, e 39%, respectivamente. A média de idade foi de 48,85 anos (DP±12,41), sem diferença estatisticamente significativa entre os tipos de HLA. Observamos diferenças de peso entre os grupos. Os pacientes com HLA-DQ2+ apresentaram peso médio de 76,58 kg (DP±11,79, p=0,014), enquanto aqueles com qualquer HLA apresentaram peso médio de 77,69 kg (DP±11,27, p=0,028). Ambos os grupos apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao peso médio total de 80,241 kg (DP±12,72). Também houve diferenças no IMC entre os grupos.

kg/m<sup>2</sup>(DP±4,95, p=0,019) e aqueles com qualquer HLA tiveram uma média de IMC de 29,11 kg/m<sup>2</sup>(DP±4,68, p=0,013), ambos significativamente diferentes dos indivíduos do estudo geral, IMC médio de 30,27 kg/m<sup>2</sup>(DP±5,14), enquanto HLA-DQ8 tinha um IMC médio de 28,98 kg/m<sup>2</sup>. Em relação às medições de QuASiL, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de HLA. Outros parâmetros, incluindo gordura visceral e volume dos membros, não mostraram

diferenças significativas entre os grupos.

	HLA-DQ2+	HLA-DQ8+	Qualquer HLA	Sem HLA	Ambos os HLAs	Todos os pacientes
Número de pacientes	45 (47,4%)	21 (22,2%)	58 (61,1%)	37 (39%)	7 (7,4%)	95
Idade (ano)	50,12 (DP±13,63, p=0,387)	44,41 (DP±9,23, p=0,1)	48,92 (DP±13,12, p=0,951)	48,75 (DP±11,54)	43,2 (DP±7,62, p=297)	48,85 (DP±12,41)
Peso (kg)	76,58 (DP±11,79, p=0,014)	80,49 (DP±12,24, p=0,69)	77,69 (DP±11,27, p=0,028)	83,77 (DP±13,89)	75,74 (DP±16,88, p=0,418)	80,241 (DP±12,72)
gordura visceral	8,92 (DP±3,39, p=0,272)	8,23 (DP±3,28, p=0,116)	8,88 (DP±3,28, p=0,117)	10 (DP±3,15)	7,4 (DP±12,60, p=0,17)	9,34 (DP±3,26)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,85 (DP±4,95, p=0,019)	28,98 (DP±4,83, p=0,253)	29,11 (DP±4,68, p=0,013)	31,87 (DP±5,37)	27,26 (DP±7,12, p=0,179)	30,27 (DP±5,14)
Volume dos membros	26.348 (DP±4.759, p=0,369)	26.754 (DP±4323, p=0,618)	26.671 (DP±4.474, p=0,243)	29.332 (DP±5.670)	25.302 (DP±6.224, p=0,802)	27.776 (DP±5.145)
Pior QuASiL	86,489 (DP±24,67, p=0,722)	95,23 (DP±25,26, p=0,108)	88,94 (DP±25,16, p=0,473)	85,13 (DP±25,20)	98,14 (DP±19,36, p=0,244)	87,46 (DP±25,11)
QuASiL variação %	31,87 (DP±21,98, p=0,542)	31,43 (DP±17,01, p=0,661)	32,85 (DP±20,58, p=0,769)	34,27 (DP±23)	22,16 (DP±17,35, p=0,184)	33,41 (DP±21,44)
Melhor QuASiL	60,84 (DP±25,68, p=0,648)	64,33 (DP±23,78, p=0,368)	59,96 (DP±24,50, p=0,824)	58,66 (DP±28,03)	78,83 (DP±24, p=0,056)	59,45 (DP±5,59)

**TABELA 2: Comparação dos parâmetros clínicos entre todos os pacientes estratificados por HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA, nenhum HLA e ambos os status HLA.**

Para cada categoria, o número de pacientes, idade, peso, gordura visceral, IMC, volume dos membros, pior QuASiL, % de variação de QuASiL e melhor QuASiL são fornecidos com SDs correspondentes, e os valores-p foram derivados do teste t de Student para comparar os pacientes de um grupo específico com todos os outros pacientes não incluídos nesse grupo específico. Os números entre parênteses representam a porcentagem de pacientes ou o DP e o valor-p para cada medição.

IMC, índice de massa corporal; SD, desvio padrão

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

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

**TABELA 3: Prevalência de HLA-DQ2, HLA-DQ8, qualquer HLA (seja HLA-DQ2 ou HLA-DQ8) e ambos os genótipos HLA (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) em pacientes com lipedema de nosso estudo e no geral população.**

As porcentagens indicam a proporção de indivíduos dentro de cada grupo possuindo o genótipo específico. ( $p < 0,0001$ , qui-quadrado=26,128, graus de liberdade=3, coeficiente de contingência=0,000337).

## Discussão

Este é o primeiro relato da prevalência de polimorfismos no HLA em uma coorte selecionada de pacientes com lipedema. É bem conhecido que o início do lipedema inicial pode ser desencadeado por alterações hormonais, como puberdade, gravidez e menopausa, embora a causa exata permaneça desconhecida[14]. Além disso, os sintomas inflamatórios associados ao lipedema podem ser desencadeados e aliviados por vários fatores[2], incluindo abordagem dietética, onde muitos deles recomendam a redução do consumo de carboidratos, que são ricos em glúten. Nosso estudo sugere uma possível associação entre a presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 - ou ambos - e a inflamação observada no lipedema, especialmente quando combinada com a ingestão de glúten. No entanto, é importante esclarecer que nossa pesquisa não estabelece um papel causal, mas apenas observa um padrão associativo.

A DC é uma doença autoimune caracterizada por sensibilidade ao glúten, apresentando uma ampla gama de sintomas clínicos. Uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais causa isso. HLA-DQ2 e HLA-DQ8 contribuem principalmente para sua predisposição genética[15]. Dada a forte influência genética da doença e a expressão fenotípica variável, muitas vezes é necessário um alto nível de suspeição clínica para a detecção. A patogênese da doença envolve três fatores principais: ingestão de glúten, alterações nas junções da mucosa intestinal permitindo que a gliadina penetre na barreira e desencadeie a inflamação e a presença de um fator genético específico conferido por certos HLAs. Em pacientes celíacos com doença ativa que carregam esses marcadores, a interação do glúten com o HLA leva a uma resposta imune anormal na mucosa intestinal, resultando em dano tecidual. No entanto, esses alelos são necessários, mas insuficientes para o desenvolvimento da doença; embora o alelo HLA-DQ2 seja comum na população branca, nem todos desenvolverão DC[16]. Indivíduos que carregam os alelos de risco têm um risco estimado de desenvolver DC variando de 36% a 53%. Este risco aumenta significativamente antes dos 20 anos de idade[17].

Entre a população mundial, os alelos HLA-DQ associados à DC estão presentes em 98,6% dos pacientes com a doença, oferecendo alto valor preditivo negativo. Além disso, na população geral que não tem o diagnóstico de DC, o HLA-DQ2 e/ou HLA-DQ8 está presente em aproximadamente 40% da população, e esse percentual aumenta entre os pacientes não celíacos, mas com parentes de primeiro grau com CD[15].

Embora nossa compreensão da importância do HLA em doenças humanas tenha melhorado significativamente, ainda precisamos de evidências mais diretas delineando os papéis específicos das moléculas HLA associadas a doenças e da imunidade adaptativa e inata no desenvolvimento de danos nos tecidos. Um estudo usou um modelo de camundongo para investigar a conexão entre a positividade do HLA e a lesão intestinal causada pela ingestão de glúten. Este modelo simula a superexpressão dupla de interleucina-15 (IL-15) no epitélio intestinal e na lâmina própria, uma característica da DC ativa. O estudo demonstrou que as células T CD4+ e HLA-DQ8 são essenciais para o desenvolvimento da atrofia das vilosidades, principalmente porque são vitais para permitir que as células T citotóxicas causem a lise das células epiteliais intestinais. Este modelo de camundongo, que captura a intrincada interação entre glúten, fatores genéticos,[18].

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

Nosso estudo encontrou diferenças na prevalência de alelos HLA associados à DC, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, em pacientes com lipedema em comparação com a população em geral (Tabela 3), com maior prevalência desses alelos HLA em mulheres com lipedema, especialmente HLA-DQ8. A prevalência de HLA-DQ2 nos pacientes do nosso estudo foi de 47,37%, em comparação com 41,20% na população geral. A prevalência de HLA-DQ8 também foi maior em nosso grupo de estudo, em 22,11%, em comparação com 11,3% na população geral. A presença de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 foi observada em 61,05% dos pacientes do nosso estudo versus 53,7% na população em geral. Notavelmente, a prevalência de HLA-DQ2 e HLA-DQ8 foi substancialmente maior em nosso grupo de estudo (7,37%) em comparação com a população em geral (1,2%). Um teste qui-quadrado indicou que essas diferenças foram estatisticamente significativas ( $\chi^2(3, N = 95) = 26,128, p < 0,0001$ ), sugerindo uma possível associação entre esses tipos de HLA e o lipedema. O coeficiente de contingência foi muito próximo de 0, sugerindo que o tamanho do efeito dessa associação foi pequeno. No entanto, embora esses achados sugiram uma associação, eles não estabelecem uma relação causal, de acordo com os princípios da randomização mendeliana. No contexto da biologia humana, o HLA-DR desempenha um papel crucial na geração e diferenciação de respostas imunes adaptativas, e certos genes HLA classe II têm sido associados a uma maior suscetibilidade a várias infecções e doenças inflamatórias. Vários estudos também implicaram moléculas HLA em medidas de fenótipo alérgico e asma, indicando um papel potencial em respostas inflamatórias HLA-DR desempenha um papel crucial na geração e diferenciação de respostas imunes adaptativas, e certos genes HLA classe II têm sido associados a uma maior suscetibilidade a várias infecções e doenças inflamatórias. Vários estudos também implicaram moléculas HLA em medidas de fenótipo alérgico e asma, indicando um papel potencial em respostas inflamatórias HLA-DR desempenha um papel crucial na geração e diferenciação de respostas imunes adaptativas, e certos genes HLA classe II têm sido associados a uma maior suscetibilidade a várias infecções e doenças inflamatórias. Vários estudos também implicaram moléculas HLA em medidas de fenótipo alérgico e asma, indicando um papel potencial em respostas inflamatórias[20,21]. Embora uma relação definitiva de causa e efeito entre inflamação associada ao HLA e lipedema ainda não tenha sido comprovada, os resultados de nosso estudo sugerem que tal relação pode ser plausível.

No entanto, encontrar maior prevalência de HLA em nosso estudo não necessariamente estabelece uma relação direta com lipedema, mas poderia justificar o benefício que esses pacientes têm com a remoção do glúten de sua dieta,

apoiar tal estratégia. Observamos melhora média significativa em todos os grupos de pacientes que realizaram tratamento clínico que incluiu orientação nutricional para retirada de carboidratos ricos em glúten. Isso pode ser devido ao fato de que o consumo de glúten pode aumentar a permeabilidade, potencialmente levando a uma escalada na ativação de macrófagos. Como o lipedema tem maior presença de macrófagos M2, isso poderia desencadear processos de angiogênese e fibrose[9,22,23]. Na lipoaspiração, a aspiração de gordura lipedêmica não aborda a intolerância subjacente, e o próprio procedimento cirúrgico pode estimular um aumento da gordura visceral, potencialmente redirecionando o foco da inflamação induzida pelo glúten, exacerbando ainda mais a inflamação cerebral. A gordura visceral exibe uma correlação mais forte com a atrofia cerebral em comparação com a idade, IMC, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2[24]. Embora essa intervenção possa aliviar a dor nos membros, ela não aborda a questão fundamental[25-27].

A maior prevalência observada de HLA em pacientes com lipedema ressalta o benefício potencial de uma dieta sem glúten no alívio de seus sintomas. Isso se aplica particularmente a pacientes cuja inflamação intestinal pode contribuir para esses sintomas. Os resultados também questionam se essa avaliação genética pode ser relevante em outras doenças inflamatórias, nas quais os pacientes podem se beneficiar da mesma forma com a eliminação do glúten para controlar os sintomas.

É importante esclarecer que nosso estudo não teve como objetivo específico avaliar as melhorias resultantes de uma dieta sem glúten em determinados grupos de pacientes. Não foram excluídos da nossa pesquisa aqueles que já seguiam dieta isenta de glúten ou que não seguiam a recomendação de isenta de glúten. Em nossos achados, não houve diferenças estatisticamente significativas entre esses grupos. Estudos futuros devem investigar se a melhora dos sintomas de uma dieta sem glúten em pacientes com lipedema está especificamente relacionada a indivíduos com gene da classe HLA positivo. Se mais pesquisas estabelecerem se essa associação suporta um maior benefício de uma dieta sem glúten em pacientes HLA-positivos, isso poderá abrir caminho para abordagens de tratamento mais personalizadas para aqueles com lipedema. Dado que os pacientes com sintomas mais graves, lipedema inflamado frequentemente procura intervenção médica, e nosso estudo centrou-se exclusivamente nesses indivíduos, inferimos que pacientes com lipedema inflamado procuram mais ajuda médica do que aqueles que não apresentam inflamação. Além disso, vale ressaltar que podem existir portadores de lipedema assintomáticos que não apresentem sintomas inflamatórios, o que merece investigação mais aprofundada. Portadores de lipedema assintomáticos podem apresentar a mesma proporção de HLA da população em geral.

Apesar de suas limitações, este estudo apresenta uma oportunidade de aprofundar as implicações clínicas do consumo de glúten em pacientes com lipedema. Em vez de confiar em testes laboratoriais inflamatórios, que podem ser efetivamente obscurecidos pelo lipedema, escolhemos um caminho diferente, focando no lipedema sintomático e inflamado. É importante ressaltar que nosso estudo indica uma maior incidência de alelos HLA associados à DC em pacientes com lipedema que procuram atendimento médico, o que corrobora a ideia de vários gatilhos inflamatórios[2]. No entanto, esse achado não estabelece uma relação causal; Os alelos HLA associados à DC (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) não parecem estar incluídos nos genes necessários para o diagnóstico de lipedema, pois 39% dos pacientes com lipedema não apresentavam tais alelos HLA.

## Conclusões

Na população de pacientes com lipedema que procuram atendimento médico, há um aumento significativo na prevalência tanto do HLA-DQ2 quanto do HLA-DQ8. Notavelmente, o aumento na ocorrência de HLA-DQ8 e a presença combinada de HLA-DQ8 e HLA-DQ2 são particularmente significativos. Considerando o papel do glúten em pacientes com lipedema, mais pesquisas são necessárias para estabelecer se essa associação suporta o benefício da retirada do glúten da dieta no controle dos sintomas do lipedema.

## Apêndices

### Protocolo de Análise Laboratorial para Genotipagem

O DNA para genotipagem foi extraído do sangue venoso total e um laboratório externo realizou o teste HLA-DQ PCR para investigar o HLA locus DQ. Os alelos DQA1\* examinados incluíram DQA1\*02:EEESC e DQA1\*05:EEENPV. Os alelos DQB1\* examinados foram DQB1\*02:EEENJU e DQB1\*03:EEENJV. A metodologia de teste utilizou uma PCR-SSOP de média resolução (reação em cadeia da polimerase com sonda oligonucleotídica específica de sequência) e um NGS (sequenciamento de próxima geração) de alta resolução.

Os heterodímeros HLA-DQ2, que estão ligados à doença celíaca, são os seguintes: HLA-DQA1\*05:01/HLA-DQB1\*02:01, HLA-DQA1\*05/HLA-DQB1\*03:01 em associação com HLA-DQA1\*02:01/HLA-DQB1\*02:02, HLA-DQA1\*02:01/HLA-DQB1\*02:02 quando associado a HLA-DQ8 ou particularmente aplicável a dímeros. O termo "homozigoto HLA-DQ2" refere-se a HLA-DQ2.5/DQ2.5, HLA-DQ2.5/DQ2.2 ou HLA-DQ2.2/DQ2.2. O heterodímero HLA-DQ8, também associado à doença celíaca, é HLA-DQA1\*03/HLA-DQB1\*03:00.

## Informações adicionais

### Divulgações

**Sujeitos humanos:** O consentimento foi obtido ou dispensado por todos os participantes deste estudo. O Comitê de Ética do Vasculab emitiu a aprovação 20230105. O estudo intitulado "Assessing the Prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8

Os resultados fornecem uma base intrigante para uma investigação mais aprofundada sobre as intervenções dietéticas para controlar os sintomas do lipedema. Portanto, temos o prazer de aprovar e endossar os resultados e conclusões deste estudo. **Assuntos animais:** Todos os autores confirmaram que este estudo não envolveu animais ou tecidos. **Conflitos de interesse:** Em conformidade com o formulário de divulgação uniforme do ICMJE, todos os autores declaram o seguinte. **Informações de pagamento/serviços:** Todos os autores declararam que nenhum apoio financeiro foi recebido de qualquer organização para o trabalho submetido. **Relações financeiras:** Todos os autores declararam não ter relações financeiras no momento ou nos últimos três anos com nenhuma organização que possa ter interesse no trabalho submetido. **Outros relacionamentos:** Todos os autores declararam que não há outras relações ou atividades que possam parecer ter influenciado o trabalho submetido.

## Referências

- Amato AC, Amato FC, Amato JL, Benitti DA: Prevalência de lipedema e fatores de risco no Brasil. *J Vasc Bras*. 2022, 21:e20210198. [10.1590/1677-5449.202101981](https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101981)
- Amato ACM: O lipedema é uma entidade única? . *EC Clin Med Case Rep*. 2020, 2:1-7.
- Herbst KL, Kahn LA, Iker E, et al.: Padrão de atendimento para lipedema nos Estados Unidos. *Flebologia*. 2021, 36:779-96. [10.1177/02683555211015887](https://doi.org/10.1177/02683555211015887)
- Amato AC, Saucedo DZ, Santos KD, Benitti DA: Critérios ultrassonográficos para diagnóstico de lipedema. *Flebologia*. 2021, 36:651-8. [10.1177/02683555211002340](https://doi.org/10.1177/02683555211002340)
- Di Renzo L, Cinelli G, Romano L, et al.: Efeitos potenciais de uma dieta mediterrânea modificada na composição corporal em lipedema. *Nutrientes*. 2021, 13:358. [10.3390/nu13020358](https://doi.org/10.3390/nu13020358)
- Cannataro R, Michelini S, Ricolfi L, et al.: Manejo do lipedema com dieta cetogênica: acompanhamento de 22 meses. *Vida (Basileia)*. 2021, 11:1402. [10.3390/vida11121402](https://doi.org/10.3390/vida11121402)
- Amato ACM: Dieta Anti-inflamatória Estratégica: A Sua Dieta Pessoal . Amato - Instituto de Medicina Avançada, São Paulo, Brasil; 2020.
- Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T: Efeitos adversos da ingestão de glúten e vantagens da retirada do glúten na doença autoimune não celíaca. *Nutr Rev*. 2017, 75:1046-58. [10.1093/nutri/nux054](https://doi.org/10.1093/nutri/nux054)
- Wolf S, Rannikko JH, Virtakoivu R, et al.: Um infiltrado distinto de macrófagos M2 e um perfil transcriptômico influenciam decisivamente a diferenciação de adipócitos no lipedema. *Front Immunol*. 2022, 13:1004609. [10.3389/fimmu.2022.1004609](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1004609)
- Wolters VM, Wijmenga C: Antecedentes genéticos da doença celíaca e suas implicações clínicas. *Am J Gastroenterol*. 2008, 1:190-5.
- Coetzee O, Filatova D: Lipedema e linfedema: a "linfa permeável", resistência à perda de peso e conexão da permeabilidade intestinal. *EC Nutr*. 2017, 6:233-43.
- Cardoso-Silva D, Delbue D, Itzlinger A, Moerkens R, Withoff S, Branchi F, Schumann M: Função da barreira intestinal em distúrbios relacionados ao glúten. *Nutrientes*. 2019, 11:2325. [10.3390/nu11102325](https://doi.org/10.3390/nu11102325)
- Cannataro R, Cione E: Lipedema e nutrição: qual é o link? . *Act Sci Nutr Health*. 2020, 4:86-9.
- Zaher Jandali, Lucian Jiga: Corrado Campisi: Lipedema. Springer, Nova York, NY; 2022.
- Cecilio LA, Bonatto MW: A prevalência de HLA DQ2 e DQ8 em pacientes com doença celíaca, na família e na população em geral. *Arq Bras Cir Dig*. 2015, 28:183-5. [10.1590/S0102-67202015000300009](https://doi.org/10.1590/S0102-67202015000300009)
- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E: Evidência de uma associação primária da doença celíaca a um determinado heterodímero HLA-DQ alfa/beta. *J Exp Med*. 1989, 169:345-50. [10.1084/jem.169.1.345](https://doi.org/10.1084/jem.169.1.345)
- Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al.: Contribuição genética da região HLA para o agrupamento familiar da doença celíaca. *Ann Hum Genet*. 1997, 61:307-17. [10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x)
- Abadie V, Kim SM, Lejeune T, et al.: IL-15, glúten e HLA-DQ8 conduzem à destruição tecidual na doença celíaca. *Natureza*. 2020, 578:600-4. [10.1038/s41586-020-2003-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2003-8)
- Muniz JG, Sdepanian VL, Fagundes U Neto: Prevalência de suscetibilidade genética para doença celíaca em doadores de sangue em São Paulo, Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2016, 53:267-72. [10.1590/S0004-28032016000400011](https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000400011)
- Ashutosh K, Mangalam, Govindarajan Rajagopalan, Veena Taneja, Chella S. David: camundongos transgênicos HLA classe II mimetizam doenças inflamatórias humanas. *Adv Immunol*. 2008, 97:65-147. [10.1016/S0065-2776\(08\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)00002-3)
- Mack DG, Johnson JJ, Roberts F, et al.: Os genes HLA-classe II modificam o resultado da infecção por *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 1999, 29:1351-8. [10.1016/S0020-7519\(99\)00152-6](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(99)00152-6)
- Corliss BA, Azimi MS, Munson JM, Peirce SM, Murfee WL: Macrófagos: uma ligação inflamatória entre angiogênese e linfangiogênese. *Microcirculação*. 2016, 23:95-121. [10.1111/micc.12259](https://doi.org/10.1111/micc.12259)
- Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, Scolaro T, Castegna A: A assinatura metabólica das respostas dos macrófagos. *Front Immunol*. 2019, 10:1462. [10.3389/fimmu.2019.01462](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01462)
- Lake JE, Popov M, Post WS, et al.: A gordura visceral está associada à estrutura cerebral independente do estado de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *J Neurovirol*. 2017, 23:385-93. [10.1007/s13365-016-0507-7](https://doi.org/10.1007/s13365-016-0507-7)
- Matarasso A, Kim R, Kral J: O impacto da lipospiração na gordura corporal. *Plast Reconstr Surg*. 1998, 102:1686-9.
- Herbst KL, Hansen EA, Cobos Salinas LM, Wright TF, Larson EE, Schwartz JS: Resultados da pesquisa de cirurgia de redução de lipedema nos Estados Unidos. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021, 9:e3553. [10.1097/GOX.0000000000003553](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003553)
- Hernandez TL, Kittelson JM, Law CK, et al.: Redistribuição de gordura após lipectomia por sucção: defesa da gordura corporal e padrões de restauração. *Obesidade (Primavera de Prata)*. 2011, 19:1388-95. [10.1038/oby.2011.64](https://doi.org/10.1038/oby.2011.64)