

INTRALIPOTERAPI

Yuri Methana Sari, Tantawi Djauhari

*Bagian/Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK UNSRI/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*

ABSTRAK

Intralipoterapi adalah injeksi subkutan larutan adipositolitik untuk mengurangi akumulasi lemak subkutan lokalisata. Bahan utama larutan adipositolitik ini adalah asam empedu sekunder deoksikolat (DK). Asam empedu ini dapat menyebabkan adipositolisis dengan melarutkan fosfolipid membran dan membentuk micelles. Membran yang lisis akan mengeluarkan trigliserida intraadiposit untuk dipecah menjadi gliserol dan asam lemak bebas oleh enzim lipase. Pengamatan histologik spesimen jaringan subkutan yang diinjeksi dengan larutan DK menunjukkan adanya inflamasi akut, infiltrasi limfomononuklear, nekrosis lemak, dan makrofag lipid-laden. Enam bulan setelah injeksi pertama, temuan histologik menunjukkan fibroblas dan fibrosis lebih dominan. Hal ini mendukung hipotesis bahwa adiposit yang lisis akan disubstitusi oleh jaringan fibrotik. Konsentrasi DK yang tinggi dapat menyebabkan komplikasi berupa nekrosis dan ulserasi. Intralipoterapi menggunakan DK konsentrasi rendah merupakan pilihan terapi yang relatif aman dan efektif untuk akumulasi lemak lokalisata yang tidak diinginkan.

Kata kunci: *Intralipoterapi, lipolisis, asam empedu, deoksikolat, adiposit, akumulasi lemak lokalisata*

INTRALIPOTHERAPY

ABSTRACT

Intralipotherapy is a subcutaneous injection using adipocytolytic solution to reduce localized subcutaneous fat accumulations. The major substance of adipocytolytic solution is secondary bile acid, deoxycholate (DC). These bile acids induce adipocytolysis by dissolving phospholipid of adipocyte membrane and forming micelles. Lysis of adipocyte membrane will excrete intraadipocyte triglyceride which will breakdown into free fatty acids and glycerols by lipase enzyme. Histological investigations of subcutaneous tissue specimen which is injected with adipocytolytic solution shows acute inflammatory, lymphomononuclear infiltration, fat necrosis, and lipid-laden macrophages. Six months after first injection, histological findings show predominance fibroblast and fibrosis. These findings support the hypothesis that adipocyte was substituted by fibrotic tissue. Higher concentration of DC could induce skin necrosis and ulceration. Intralipotherapy with low concentrations of DC is relatively safe and effective treatment for unwanted localized accumulation of fat.

Keywords: *intralipotherapy, lipolysis, bile acid, deoxycholate, adipocyte, localized accumulation of fat.*

PENDAHULUAN

Jaringan adiposa merupakan bagian tubuh yang penting. Jaringan adiposa berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi dan vitamin yang larut dalam lemak, pengatur suhu, shock absorber untuk melindungi organ dalam tubuh, memproduksi hormon dan sitokin, serta membantu menentukan bentuk tubuh. Akumulasi lemak subkutan lokalisata menyebabkan bentuk tubuh menjadi tidak indah secara estetik. Saat ini, kebutuhan pasien cukup meningkat terhadap prosedur untuk menghilangkan akumulasi lemak subkutan dalam rangka memperbaiki penampilan secara estetik atau biasa dikenal dengan body sculpting atau body contouring. Prosedur meliputi tindakan bedah, misalnya liposuction dan abdominoplasti, maupun tindakan nonbedah, misalnya injeksi lipolisis, cryolipolysis, radiofrequency ablation, dan low-intensity non-thermal ultrasound juga dapat memperbaiki bentuk tubuh.¹ Salah satu teknik lipolisis injeksi adalah intralipoterapi.²

Intralipoterapi merupakan prosedur untuk memasukkan bahan kimiawi ke dalam jaringan adiposa yang bertujuan untuk melisis membran adiposit. Bahan aktif yang digunakan adalah asam empedu deoksikolat (DK). Membran adiposit yang lisis atau disebut dengan adipositolisis, akan mengeluarkan trigliserida yang tersimpan dalam vakuola adiposit, untuk kemudian dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol.³

Tulisan ini akan membahas tentang intralipoterapi, meliputi bahan yang digunakan, mekanisme kerja bahan pada membran adiposit, indikasi, kontraindikasi, prosedur pelaksanaan, efek samping, dan komplikasi intralipoterapi.

BAHAN YANG DIGUNAKAN PADA INTRALIPOTERAPI

Bahan yang digunakan pada intralipoterapi adalah asam deoksikolat, dengan nama lain asam kolanoat. Rumus kimia DK adalah $3\alpha,12\alpha$ -dihydroxy- 5β -24-oicocholanolic acid sodium salt. Bahan ini merupakan hasil metabolisme bakteri dalam usus terhadap asam kolat yang dihasilkan hepar. Asam empedu DK disimpan dalam empedu dan akan dikeluarkan ke duodenum jika terdapat makanan yang mengandung lemak. Selain asam kolat, hepar juga mensekresikan asam kenodeoksikolat. Asam empedu sekunder dari asam kolat adalah DK, sedangkan asam empedu sekunder dari asam kenodeoksikolat adalah asam litokolat.²

Patricia Rittes memperkenalkan injeksi lipolisis pertama kali pada tahun 2001 dengan menunjukkan keberhasilan larutan yang mengandung fosfatidilkolin (FK) dan DK untuk mengurangi akumulasi lemak di lipit infra-orbital.⁴ Meskipun banyak penelitian yang menunjukkan keberhasilan formulasi ini mengurangi akumulasi lemak

subkutan lokalisata tetapi belum ada studi keamanan dan efikasi penggunaan jangka panjang formulasi ini.^{5,6} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa larutan FK tidak berefek lipolisis jika tidak dikombinasi dengan DK.^{7,8} Uji banding efektivitas secara acak terkontrol antara formula fosfatidilkolin (FK) dan DK dibandingkan dengan larutan yang hanya mengandung DK menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan secara statistik.⁸

Intralipoterapi menggunakan DK berbagai konsentrasi (1%; 2,5%; dan 5%) pada 6 pasien dengan lipoma berukuran 1-4 cm selama 2-24 minggu menunjukkan respons pengobatan 37-100%.⁹ Penelitian yang terus berkembang saat ini adalah injeksi lipolisis menggunakan larutan yang mengandung DK saja.^{9,10}

Asam empedu DK bersifat sangat kuat.³ Larutan yang mengandung DK konsentrasi rendah dalam bentuk microgelatinous mengandung sistem buffer, sehingga dapat menurunkan agresivitas DK. Larutan yang dikenal dengan Mototese's solution merupakan polimer dari 3:6-anhydro-l-galactose, D-galactose, $3\alpha,12\alpha$ -dihydroxy- 5β -24-oicocholanolic acid sodium salt, sistem buffer, dan larutan natrium klorida 0,9%. Obat ini telah digunakan di 50 negara dan mendapat sertifikasi Communauté Européenne (CE) di Eropa sejak tahun 2009 sampai sekarang.¹¹

MEKANISME KERJA DK

Adipositolisis

Adipositolisis berasal dari kata adipocyte yang berarti sel lemak dan lyse berarti larut, sehingga secara etimologis adipositolisis diartikan sebagai dekomposisi atau pemecahan lemak.¹² Adipositolisis juga sering disebut lipolisis saja. Secara biologik, lipolisis didefinisikan sebagai hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol.

Lipolisis terbagi dua yaitu lipolisis intraseluler dan lipolisis ekstraseluler. Lipolisis intraseluler terjadi melalui aktivasi hormone-sensitive lipase terhadap trigliserida di vakuola intrasitoplasma adiposit. Trigliserida dipecah menjadi asam lemak rantai panjang dan gliserol. Melalui mekanisme ini, ukuran sel lemak berkurang. Lipolisis ekstraseluler terjadi melalui aktivasi enzim lipoprotein lipase terhadap trigliserida dan kilomikron yang ada di dalam serum darah.⁷

Tahap pertama lipolisis terjadi pada membran sel dengan reseptor β teraktivasi oleh substansi katekolamin dan kortisol. Substansi ini diproduksi tubuh terutama saat puasa. Aktivasi reseptor β diikuti aktivasi second messenger yaitu cyclic adenosine monophosphate (cAMP), beberapa fosfolipid, dan ion. Second messenger menghambat enzim fosfodiesterase serta meningkatkan kerja enzim hormone-sensitive lipase intraseluler dalam menghidrolisis trigliserida.⁷

Asam empedu DK dapat menginduksi adipositolisis

karena bahan ini mampu berkerja sebagai deterjen atau surfaktan biologik untuk melarutkan fosfolipid membran sel. Deterjen atau surfaktan mengandung molekul ampifatik yang terdiri atas kelompok polar dan nonpolar. Kelompok polar berikatan dengan molekul air dan membentuk ikatan hidrogen, sedangkan rantai karbon (protein tidak larut) mengalami agregasi membentuk micelles dengan deterjen melalui ikatan hidrofobik.¹³

Penelitian *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa DK menyebabkan membran adiposit lisis melalui proses inflamasi ditandai dengan infiltrasi limfomononuklear, nekrosis sel lemak, dan fagositosis sel lemak oleh makrofag atau lipid-laden macrophage. Berbagai faktor inflamasi yang sering dikeluarkan oleh jaringan adiposa, dikenal sebagai adipokin atau adipositokin, yaitu tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, IL-10, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , monocyte chemotactic protein (MCP-1), tanpa peningkatan kadar caspase-3.¹⁴ Protein lain yang dikeluarkan pada inflamasi jaringan adiposa adalah plasminogen activator inhibitor-1, leptin, visfatin, resistin, dan chemerin.^{15,16}

Adipositolisis kavitasi (cavitation adipocytolysis)

Adipositolisis kavitasi adalah penggunaan ultrasound setelah adipositolisis.³ Metode ini dikenal juga sebagai terapi ultrasonic hydrolipoclasia. Penggunaan ultrasound eksternal setelah infiltrasi jaringan adiposa dengan larutan garam fisiologis telah dikenal sejak 20 tahun lalu. Kombinasi tindakan ini dapat mengurangi kelebihan deposit lemak subkutan dengan cara burst sel lemak.^{3,17}

Salti dkk.³ membandingkan 4 sampel jaringan adiposa yang berasal dari tindakan abdominoplasti dan diberikan empat perlakuan berbeda yaitu: a) infiltrasi larutan garam fisiologis 10 ml; b) trauma multipel dengan jarum; c) infiltrasi larutan yang mengandung DK; d) infiltrasi larutan yang mengandung DK dilanjutkan aplikasi ultrasound eksternal frekuensi medium. Pada sampel (a) dan (b) tidak tampak perubahan pada jaringan adiposa dan struktur lobular adiposa. Sampel (c) menunjukkan pembengkakan adiposit dengan pemisahan membran sel lipid (split rail). Sampel (d) menunjukkan pembengkakan adiposit dengan pemisahan membran sel lipid disertai homogenisasi sitoplasma, perubahan struktur lobular, dan destruksi selular yang luas. Penelitian ini menunjukkan hubungan sinergistik infiltrasi larutan yang mengandung DK dengan aplikasi ultrasound eksternal untuk adipositolisis.³ Bani dkk.,¹⁸ juga membuktikan bahwa tindakan kavitasi ultrasound dapat menurunkan ukuran sel lemak, sehingga meningkatkan micropore pada adiposit.

INDIKASI DAN KONTRAINDIKASI

Indikasi intralipoterapi adalah akumulasi lemak subkutan lokalisata, khususnya di daerah abdomen, lengan

atas, toraks lateral (bra strap fat), hingga pinggang, pinggul, dan daerah mandibula. Intralipoterapi dapat dilakukan pada perempuan dan lelaki berusia 21-60 tahun dengan indeks massa tubuh (IMT) normal yaitu 24-28 kg/m².¹⁹

Intralipoterapi tidak efektif dilakukan pada pasien obesitas generalisata, skin laxity, dan submental platysmal binding. Intralipoterapi juga tidak dapat dilakukan pada pasien dengan gangguan pembekuan darah, hati, empedu, ginjal, paru, kardiovaskular, syaraf, psikiatrik, serta pasien imunokompromais dan gangguan autoimun. Beberapa kontraindikasi relatif intralipoterapi meliputi penggunaan antikoagulan oral, tipe kulit gelap (Tipe IV-VI), riwayat keloid dan/atau skar hipertropik.¹⁹

BAHAN DAN ALAT YANG DIPERLUKAN UNTUK INTRALIPOTERAPI

Bahan yang diperlukan untuk intralipoterapi adalah sebagai berikut: a). Jarum intralipoterapi, khusus dirancang untuk teknik infiltrasi jaringan adiposa, terbuat dari baja, dan mudah dilalui larutan yang homogen. Jarum tersedia dalam dua ukuran yaitu Gauge 20 (G20) untuk area tubuh luas dan G24 untuk area tubuh sempit, dengan panjang jarum 10-15 cm. b). Larutan yang mengandung DK. Volume yang diperlukan setiap sesi disesuaikan dengan luas area yang akan diterapi, dengan patokan 8 ml untuk setiap luas area 10x10 cm. Volume obat maksimal yang boleh diinjeksikan setiap sesi adalah 40 ml. Total dosis dianjurkan untuk setiap sesi intralipoterapi tergantung area dan luas area yang akan ditatalaksana (Tabel 1), c). Kapas alkohol 70%; d). Larutan lidokain 2%, Penambahan larutan lidokain 2% sebanyak 0,2-0,3 ml setiap 8 ml larutan yang mengandung DK; e). Mistar ukur/ body tape caliper, f). Spidol untuk mapping lokasi penyuntikan; g). Kamera untuk dokumentasi sebelum dan setelah tindakan.²

Tabel 1. Dosis total anjuran larutan yang mengandung DK setiap sesi intralipoterapi.²

Regio akumulasi lemak	Dosis total setiap sesi	Ultrasound
lokalisata/penyakit		
Abdomen	1-4 vial	Diperlukan
Pinggang bawah	1-4 vial	Diperlukan
Panggul	< 1 vial	Diperlukan
Femoralis medial	< ½ vial	Diperlukan
Thoracic fold	< 1 vial	Diperlukan
Lengan	< ½ vial	Tidak diperlukan
Inframandibularis	1-3 ml	Tidak diperlukan
Lipoma subkutan	1 ml/ diameter 1 cm	Diperlukan

PROSEDUR INTRALIPOTERAPI

Sebelum tindakan²⁰

Sebelum tindakan, dilakukan beberapa penilaian di bawah ini mengenai indikasi dan kontraindikasi: a). Anamnesis riwayat medis secara umum (riwayat penyakit dahulu maupun sekarang, alergi, pengobatan, dan operasi sebelumnya serta respons terhadap pengobatan sebelumnya); b). Anamnesis riwayat kehidupan sosial dan ekonomi; c). Pemeriksaan fisis (umum dan spesifik); d). Pemeriksaan laboratorik (darah rutin, kimia serum, faktor pembekuan darah dan serologis); e). Pasien diberikan penjelasan tentang prosedur dan tujuan pengobatan. Untuk mendapatkan hasil optimal biasanya diperlukan tindakan intralipoterapi hingga 6 sesi.

Saat Tindakan²⁰

Jika pasien memenuhi syarat pra-operatif maka dapat dilakukan tindakan intralipoterapi dengan langkah berikut: a). Pasien menandatangani lembar informed consent; b). Persiapan bahan dan alat; c). Memotret pasien dan area intralipoterapi untuk dokumentasi; d). Tindakan aseptik dan antiseptik menggunakan kapas alkohol 70%; e). Aplikasi krim anestesi topikal dan dilakukan oklusi selama 30 menit; f). Oklusi dibuka, krim anestesi topikal dibersihkan larutan natrium klorida 0,9%; g). Setiap area diinjeksi sebanyak 0,5 ml jika menggunakan kanul G24 dan 0,3 ml jika menggunakan kanul G20; h). Jarum dimasukkan ke dalam lapisan subkutan, paralel dengan permukaan kulit, dan dipastikan tidak masuk ke dalam lapisan dermis maupun otot. Jarum juga tidak boleh masuk ke dalam epidermis. Secara klinis, jarum tidak boleh terlihat dan teraba pada permukaan kulit. Teknik

ini tidak hanya menyebabkan distribusi obat yang merata, tetapi juga menghindari risiko reaksi nodular yang biasanya terjadi jika dilakukan teknik injeksi vertikal; i). Jarum digerakkan sambil menginfiltrasi jaringan adiposa; j). Jarum dikeluarkan dan tekan tempat suntikan dengan kapas alkohol selama beberapa menit; k). Kompres dengan ice-pack selama 30 menit.

Setelah Tindakan²⁰

Setelah tindakan intralipoterapi, dilakukan hal berikut: a). Membersihkan residu perdarahan dan penanda spidol di area suntikan dengan kapas alkohol 70%; b). Evaluasi tanda vital, tanda perdarahan, dan nyeri di area suntikan dan keluhan lain setelah tindakan selama 1 jam. Jika pasien mengeluh nyeri hebat, dapat diberikan analgesik; c). Edukasi pasien untuk follow up setelah 3 minggu dan mempertahankan berat badan selama 6 bulan.²⁰

PENGAMATAN LANJUTAN

Pasien follow up 3 minggu setelah tindakan. Pasien ditanya mengenai efek samping yang dirasakan dan tingkat kepuasan pasien terhadap intralipoterapi.¹⁹ Jika pasien setuju untuk melanjutkan pengobatan, maka dilakukan kembali prosedur intralipoterapi seperti di atas.

EFEK SAMPING

Efek samping lokal

Beberapa efek samping lokal yang biasanya terjadi setelah intralipoterapi dengan DK konsentrasi tinggi dapat dilihat pada Tabel 2.²¹ Intralipoterapi dengan DK konsentrasi rendah jarang menimbulkan reaksi klinis berat.

Tabel 2. Respons klinis lokal dan jangka waktu reaksi setelah adipositolisis berdasarkan pengamatan klinis.²¹

Reaksi	Jangka waktu	Keterangan
Rasa terbakar	30 menit- 1 hari	Tidak ada reaksi hingga sangat ringan (DK 1%) Berat (DK 2,5-5%)
Eritema	1-5 hari	Ringan sampai sedang pada semua pasien (DK2,5-5%)
Nyeri	Beberapa hari-minggu	Sangat ringan hingga sedang pada semua pasien Jangka waktu lebih lama dan intensitas lebih tinggi sesuai dengan peningkatan konsentrasi DK
Ekimosis	10-14 hari	Terjadi pada pasien yang mengalami perdarahan di tempat suntikan
Rasa baal pada kulit	4-6 pekan	Terjadi pada pasien lipoma di lengan atas yang diinjeksi DK 5%

Efek samping sistemik

Belum pernah dilaporkan terdapat perubahan sistemik pada pemeriksaan hematologi dan kimia serum pasca tindakan. Efek samping sistemik yang pernah terjadi berupa mual, muntah, diare, nyeri perut, menstruasi yang tidak teratur.⁸

KOMPLIKASI

Komplikasi intralipoterapi jarang terjadi. Beberapa komplikasi intralipoterapi yang pernah dilaporkan adalah hiperpigmentasi dan hipopigmentasi pascainflamasi terutama pada pasien dengan tipe kulit gelap atau yang tidak menghindari sinar matahari setelah tindakan. Nodul

persisten (lebih dari 2 bulan) sering terjadi pada pasien yang diinjeksi dengan volume besar di area yang sama. Nekrosis dan ulserasi akibat injeksi obat terlalu superficial dan dosis obat terlalu besar pernah terjadi di Brazil dan Polandia. Komplikasi lain yang dapat terjadi antara lain, reaksi granulomatosa akibat infeksi, striae, dan skar hipertropik.^{2,3}

DAFTAR PUSTAKA

- Jewell LM, Weiss AD, Baxter MD, Cox SE, Dover JS, Donofrio LM, dkk. Safety and tolerability of high-intensity focused ultrasonography for noninvasive body sculpting: 24 week data from a randomized, sham-controlled study. *Aesthet Surg J*. 2012;32:868-76.
- Rotunda AM. Mesotherapy: Injection lipolysis. Dalam: Eremia S. Office-based cosmetic procedures and techniques. New York: Cambridge university press; 2010. h. 349-55.
- Salti G, Motolese P. Cavitation adipocytolysis with a new micro-gelatinous injectable for subcutaneous adipose tissue volume reduction: ex-vivo histological findings. *EJAMED*. 2012;2:94-7.
- Rittes PG. The use phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg*. 2001;27:391-2.
- Matur SN, Born E, Murthy S, Field FJ. Phosphatidylcholine increases the secretion of triacylglycerol-rich lipoproteins by CaCO₂ cells. *Biochem J*. 1996;314:569-75.
- Hasengschwandter F. Phosphatidylcholine treatment to induce lipolysis. *J Cosmet Dermatol*. 2002;4:308-13.
- Motolese P. Phospholipids do not have lipolytic activity: A critical review. *J Cosmet Laser Ther*. 2008;10:114-8.
- El Kamshoushy, Maksoud A, El Mahdy. Evaluation of the efficacy of injection lipolysis using phosphatidyl/ deoxycholate versus deoxycholate alone in treatment of localized fat deposits. *J Clin Exp Dermatol*. 2012;3:1-9.
- Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: 973-8.
- Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *ASDS*. 2004;30:1001-8.
- Salti G, Rauso R. Injection lipolysis with phosphatidylcholine and deoxycholate [letter]. *Aesthet Surg J*. 2014;34:639-40.
- Albert D, Block AM, Bruce BB, Haines DE, McCloskey LJ, Mitchell RN, dkk. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Edisi ke-32. Philadelphia: Elsevier saunders; 2010. h. 1063.
- Le Maire MP, Champeil P, Moller JV. Interaction of membrane proteins and lipids with solubilizing detergents. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1(508):86-111.
- Bechara FG, Mannherz HG, Jacob M, Mazur AJ, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K. Induction of fat cell necrosis in human fat tissue after treatment with phosphatidylcholine and deoxycholate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;6:180-5.
- Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: I. Introduction. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:663-70.
- Gonzalez-Periz A, Claria J. Resolution of adipose tissue inflammation. *Sci World J*. 2010;10:832-56.
- Vejjabhinata V, Obagi S, Singh A, Baumann L. Fat and the subcutaneous layer. Dalam: Baumann L, Saghari S, Weisberg E. *Cosmetic Dermatology Principles and Practice*. Edisi ke-2. New York: McGraw Hill Company Inc; 2009. h. 14-9.
- Bani D, Fresci G, Russo LG. Histological and ultrastructural effects of ultrasound-induced cavitation on human skin adipose tissue. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1:1-9.
- Pinto H, Melamed, Fioravanti L. Intralipotherapy patient satisfaction evaluation study (IPSES). *EJAMED*. 2012;2: 29-34.
- Motolese. Marllor international training course. Intralipotherapy: the non surgical treatment of localized adiposity [lecture]. Kuwait city: 30 September 2011.
- Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: 973-8.

SIMPULAN

Intralipoterapi atau injeksi larutan yang mengandung DK pada jaringan adiposa menyebabkan membran adiposit mengalami lisis sehingga trigliserida dalam adiposit keluar dan dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Penggunaan konsentrasi DK kurang dari 2,5% jarang menimbulkan respons lokal berat maupun efek sistemik setelah tindakan. Intralipoterapi dapat menjadi alternatif pilihan dalam mengurangi akumulasi lemak subkutan lokalisata.