

Lipoatrofi (Lipodistrofi)

LIPOATROPHY (LIPODYSTROPHY)

Dr. Emel ERKEK^a

^aDermatoloji AD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KIRIKKALE

Özet

Subkutan doku yağ lobüllerinden, bağ dokusundan, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden oluşur. Dermise sıkıca, alttaki fasyaya ise gevşek olarak bağlıdır ve derinin fasya üzerinde kolayca kaymasını sağlar. Adipöz doku vücut konturunu sağlayan, ısı radyatörü, şok emici ve besin deposu olarak görev yapan endokrin bir organdır. Son yıllarda glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra immün, reproduktif ve hemopoietik sistemler üzerinde de etkisinin bulunduğu gözlenmiştir. Dermatoloji branşı hekimleri adipöz doku hastalıklarının tam ve tedavisi ile uğraştıkları halde, dermatoloji literatüründe subkutan doku hastalıkları üzerinde çalışma ve derleme eksikliği bulunmaktadır. Nadir görülen ve yağ dokusunun kaybı ile seyreden lipoatrofi (lipodistrofi) grubu hastalıkların incelenmesi, subkutan dokunun metabolik ve endokrin bir organ olarak ne kadar hayati önemi bulunduğu konusuna ışık tutmuş ve bu organın fonksiyonlarının daha iyi anlaşılabilmesini sağlamışlardır. Son 10 yıldan önce dünya literatüründe yayınlanmış birkaç yüz lipoatrofi olgusu bulunmakta iken, HIV epidemisi ile birlikte yayınların sayısı hızla artmış ve bu hastalık grubu daha sık gözlenmeye başlamıştır. Lipoatrofi ile seyreden hastalıkların tedavi ve izlemleri Dermatoloji, Endokrinoloji, Kardiyooloji, Dahiliye ve İnfeksiyon Hastalıkları gibi bir çok branş hekiminin multidisipliner yaklaşımlarını gerektirmekte ve daha önce ihmal edilmiş olan lipoatrofi tedavisi konusunda halen birçok araştırma sürdürülmektedir. Bu makalede lipoatrofi (lipodistrofi) ile seyreden hastalıkların sınıflandırılmaları, klinikopatolojik özellikleri ve tedavileri hakkında güncel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:Diabetes mellitus, lipoatrofik;
HIV ile ilişkili lipodistrofi sendromu

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:252-264

Abstract

Subcutaneous tissue is composed of fat lobules, connective tissue, blood vessels, nerves and lymphatics. It is bound tightly to the dermis and loosely to the underlying superficial fascia and facilitates sliding of the skin over the fascia. Adipose tissue determines body contours, acts as a heat insulator, shock-absorbent and nutritional depot. It is currently classified as an endocrine organ, since it is endowed with the capacity to produce several adipokines. Apart from the glucose and lipid metabolism, this peculiar organ has the ability to influence immune, reproductive and hemopoietic functions. Although dermatologists are involved in the diagnosis and treatment of adipose tissue disorders, the dermatology literature is devoid of studies and reviews regarding the subcutaneous tissue. Lipoatrophy (lipodystrophy) denotes a group of rarely encountered disorders characterized by the loss of subcutaneous tissue. Such disorders have shed light on the fundamental functions of the subcutaneous tissue in metabolic and endocrine grounds. Prior to the last decade, there were only a few hundred published articles on lipoatrophy. The number of publications has accelerated since the HIV epidemic. The follow-up and treatment of patients with lipoatrophy requires a multidisciplinary approach with involvement of physicians from Dermatology, Endocrinology, Cardiology, Internal Medicine and Infectious Diseases departments. Currently, disorders with lipoatrophy are encountered more frequently and several ongoing studies aim at assessing their optimum therapy. The present article aims at providing updated information on the classification, clinicopathological features and management of disorders presenting with the loss of subcutaneous tissue, namely lipoatrophy (lipodystrophy).

Key Words:Diabetes mellitus, lipoatrophic;
HIV-associated lipodystrophy syndrome

Subkutan Doku

Subkutan doku yağ lobülleri, bağ dokusu, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden oluşur.¹ Adipöz doku vücut konturunu be-

lirleyen, ısı kaybını önleyen, şok emici ve besin deposu görevlerini yapan endokrin bir organdır.²⁻⁴ Salgıladığı adipokinler arasında leptin, rezistin, adipsin, adiponektin gibi bazı hormonlar ve TNF- α , IL-6 gibi sitokinler sayılabilir.^{2,3,5-7}

Geliş Tarihi/Received: 23.12.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:Dr. Emel ERKEK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, KIRIKKALE
emelerkek@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Lipoatrofi (Lipodistrofi)

Tamm: Lipoatrofi/ lipodistrofi tanımı konusunda literatürde fikir birliği yoktur.^{4,8-14} Bazı otörler lipodistrofi terimini subkutan dokunun

atrofisi, hipertrofisi veya mikst atrofi ve hipertrofisi anlamında, diğerleri ise lipodistrofi terimini inflamasyonsuz, lipoatrofi terimini ise de inflamasyona ikincil yağ kaybı anlamında kullanmaktadır.^{3,15-18}

Bu makalede lipoatrofi ve lipodistrofi terimleri eşdeğer anlamda kullanılmıştır.

Giriş: Subkutan dokunun lokalize veya generalize atrofisi/ azlığı bir grup heterojen hastalıkta görülür ve lipoatrofi/ lipodistrofi olarak adlandırılır.^{2,19,20}

Epidemiyoloji: HIV ile ilişkili lipodistrofi dışındaki lipodistrofiler son derece nadir görülürler.^{1,21} Erkek/ kadın oranının < 1 olması, lipoatrofinin karakteristik kashı görünümü nedeniyle kadınların hastanelere daha çok başvurmalarına bağlanmaktadır.²²

Etyoloji: Yağ dokusu kaybının etyolojisinde genetik, hormonal, immün, infeksiyon ve ilaçlarla ilişkili faktörler yer almaktadır.^{2,16,19}

Patogenez: Lipoatrofide matür fonksiyonel adipositler eksiktir veya anormal adipositler mevcuttur. Bu olay preadiposit-adiposit diferensiasyonunun blokajından (adipogenez bozukluğu), adipositlerin lipid stoklama kapasitesinin azalmasından, veya artmış adiposit kaybından (adiposit apoptozisi) kaynaklanabilmektedir.^{3,20}

Metabolik Bozukluklar: Lipoatrofi ile seyreden hastalıklarda morfolojik değişikliklere metabolik bozukluklar eşlik etmektedir.^{3,19} Lipoatrofi şiddeti/ yaygınlığı ile metabolik bozukluk şiddeti arasında genellikle korelasyon bulunmaktadır.^{2,23}

Bildirilen metabolik bozukluklar arasında düşük leptin seviyeleri, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci, tip II nonketotik diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, siroza gidebilen hepatik steatozis, endotel disfonksiyonu, anormal fibrinolizis ve koroner arter hastalığı sayılabilir.^{2,3,23,24}

Klinik Tipler ve Sınıflama: Lipodistrofiler edinilmelerine göre akkiz ve kongenital; yaygınlıklarına göre ise lokal, parsiyel ve total (generalize)

olarak sınıflanabilir.^{16,19} Lokal lipoatrofi öncesinde inflamasyon bulunabilir. Parsiyel ve total lipoatrofiler ise genellikle noninflamatuvar tiptedirler.²⁵⁻²⁷

A. Lokal Lipoatrofi: Subkutan doku frajildir. Fiziksel, enzimatik, kimyasal, infeksiyöz ve immünolojik olaylar bu dokuyu zedeleyerek lokal lipoatrofiye neden olabilir.^{16,17}

1. İnjesiyonla İlişkili Lipoatrofi:

1a. İnsülin: Tekrarlayan subkutan veya intradermal insülin injeksiyonları özellikle tip I DM hastalarında, 3-6 ay içinde lokal lipoatrofiye neden olabilir.²⁸⁻³⁰ Patogenezde genetik yatkınlık ve insülin kristallerine yönelik immün reaksiyon oluşumu suçlanmaktadır.^{18,28-35}

İnsülin lipoatrofisi daha çok saf olmayan sığır insülini ile görülse de (risk % 10-30), purifiye insülin preparatları (risk % 5) ve rekombinant insan insülini ile de oluşabilmektedir.^{28-30,32-35} Uzun etkili insülin türevleri (insülin glargine), pompa ile veya pompasız verilen hızlı etkili insülin analogları (lispro) da lipoatrofiye yol açabilmektedir.^{29,31,33,34}

Biyopside yağ lobüllerinde küçülme ve adiposit sayısında azalma saptanır.¹⁶

İnsüline bağlı lokal lipoatrofiyi önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında injeksiyon bölgesinin rotasyonla değiştirilmesi, sık enjektör değiştirilmesi, daha az immünojenik olan purifiye domuz veya insan insülinine geçilmesi sayılabilir. Tedavide ise topikal veya intralezyonel steroidler bazı olgularda yararlı olabilmektedir.^{28,30-32,35}

1b. Kortikosteroidler: Depo intramüsküler steroid injeksiyonları yaklaşık 2 ay içinde kalça veya proksimal ekstremitelerde lipoatrofiye ve hipopigmentasyona yol açabilir.¹⁸

Biyopside yağ dokusunda azalma gözlenir.¹⁸

Atrofik alan birkaç ay sonra normale döneceğinden, tedavi gerekli değildir.²⁸

1c. Oktreotid: Akromegali tedavisinde uzun süre ile yüksek dozda kullanılan somatostatin analogu oktreotid, özellikle kadınlarda, subkutan injeksiyon bölgesinde 6 ay- 4 yıl içerisinde lipoatrofiye yol açabilmektedir. Patogenezde immünolojik mekanizmalar, basit travma, kişisel

yatkınlık, ilaç verilmiş yöntemdeki yanlışlıklar, ilaç pH'sında problemler, ya da adipositlerin ilaca/aditiflere idyosinkratik yanıtı suçlanmaktadır.²⁸

Nadiren injeksiyonun kesilmesi ile lipoatrofi yavaşça geri dönebilmektedir.²⁸

1d. Büyüme Hormonu (Growth Hormone: GH): GH aynı bölgede yinelenen subkutan injeksiyonlarla lipoatrofiye neden olabilir.^{18,36} Bunun nedeni GH'un lipolitik etkisidir.³⁶

1e. Diğer: İnjesiyona bağlı lokal lipoatrofi intramüsküler benzatin penisilin, vazopressin (ADH), metotreksat ve akupunktur ile de bildirilmiştir.^{2,16,18,28}

2. Pannikülit ve Otoimmün Hastalıkla İlişkili Lokal Lipoatrofi: İnflamatuvar pannikülitlerin lokal lipoatrofi ile sonuçlanmasına lipoatrofik pannikülit ismi verilmektedir.³⁷ Her türlü pannikülit (pankreatik, infektif, artefakta, travmatik, soğuk, atrofik lipofajik granüloamatöz lipoatrofi) lokal lipoatrofiye yol açabilmektedir.^{16,17,38-40}

Lipoatrofik pannikülit otoimmün ve bağ dokusu hastalıklarında da görülebilir.⁴¹ Konnektif doku panniküliti kız çocuklarında veya kadınlarda multipl, gövde/ ekstremite yerleşimli, inflamatuvar, lipoatrofi bırakan reküran subkutan nodüllerle prezente olur.^{17,37,40,41} Düşük titre ANA veya anti-La genellikle pozitifdir.^{17,37,40,41} Hashimoto hastalığı, insüline bağımlı DM, juvenil romatoid artrit ve vitiligo eşlik edebilir.¹¹

Lupus profundusun derin subkutan nodül ve plakları tipik olarak omuz ve üst kollarda persistan lipoatrofi bırakırlar.^{16,17,42} Biyopside lenfosit hakim lobüler veya mikst pannikülit, hyalin nekrozu ve lenfoid inflamasyon bulunur.^{16,17} Dermatomyozitte kalsifikasyonla seyreden sessiz lipoatrofik pannikülit görülebilir.^{2,16,17,25,43} Lipoatrofik pannikülit morfea, skleroderma, eozinofilik fasiit, Sjögren sendromu, tirotoksikozis ve myasteni graviste de görülebilir.^{17,25,27,42}

Tedavide potent topikal ve oral steroidler, hidroklorokin gibi antimalaryal ajanlar faydalı olabilir.^{16,37,40,41,43} Kullanılan diğer tedaviler arasında NSAİD, potasyum iyodür, dapson, altın,

azatiyoprin, metotreksat ve siklofosamid yer almaktadır.^{16,37,40,42}

3. Annüler Lipoatrofi (Ferreira-Marques): Genellikle kadınlarda üst ekstremitelerde gözlenen bir lokal lipoatrofi türüdür. Önce ekstremitelerde bilezik şeklinde hassasiyet, eritem, ödem ve kepeklenme; takiben ise deprese, psödosklerodermik, bilezik şeklinde persistan lipoatrofi görülür. Bantın distalinde belirgin ödem, nöraljik/ artraljik ağrı ve kas güçsüzlüğü bulunabilir.⁴⁴

Hastalarda ANA pozitifliği, otoimmün tiroid hastalıkları, DM, alopesi areata saptanabilmesi nedeniyle bu hastalığın konnektif doku pannikülitinin bir varyantı olduğu ileri sürülmektedir.³⁷

Biyopside subkutan yağ kaybı, lobüler pannikülit, yağ nekrozu, lipofajlar, hasarlı kollajen ve elastik lifler, panarterit ve panflebit gözlenir.³⁷ Konnektif doku adipöz dokunun yerini almıştır.⁴⁴

4. Ayak Bileklerinin Annüler Atrofisi: Bu hastalıkta bilateral olarak ayak bilekleri etrafında 9-11 cm'lik geniş bir bant halinde, asemptomatik, inflamasyonsuz lokal lipoatrofi gözlenir.^{37,44} Bu bant distale ve proksimale doğru ilerleme gösterebilir. Deri yüzeyinde değişiklik bulunmaz.⁴⁴

Etyolojisinde travma suçlanmaktadır.¹⁶

5. Semisirküler Lipoatrofi: Annüler lipoatrofiden daha sık görülmektedir.^{44,45} Daha çok orta yaşlı kadınlarda uyluk ön yüzde, asemptomatik, semiannüler, yatay, lineer, 2-4 cm uzunlukta, bantbenzeri, simetrik, noninflamatuvar lipoatrofi ile karakterizedir.⁴⁴⁻⁴⁸ Aynı uylukta çok sayıda veya unilateral lezyonlar da bildirilmiştir.⁴⁵

Etyolojide tekrarlayan travma ve kongenital olarak lateral sirkumfleks femoral arter dolaşımında yetmezlik suçlanmaktadır.⁴⁵⁻⁴⁸ Bazı olguların masa veya sandalyeye sabit basınçla oluştuğu ve travmanın etyolojide rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.^{45,46} Bazı olgularda ise aile öyküsü bulunabilmektedir.⁴⁷

Biyopside parsiyel/ komple yağ kaybı, yağ dokusunun kollajen ile replase edildiği, perivasküler lenfosit infiltrasyonu, endotel şişliği ve kapiller proliferasyon gözlenir.^{27,44-47}

Lezyonlar bir kaç hafta içinde oluşur ve travmanın engellenmesi ile 9 ay- 4 yıl içinde spontan olarak gerilerler. Rekürans görülebilir.^{45,46}

B. Parsiyel Lipoatrofi: Bu hastalıklarda vücudun bazı bölgelerinde lipoatrofi bulunurken, fazla yağ kompensatuvar olarak diğer vücut bölgelerinde depolanmaktadır.²

1. Kobberling'in Ailesel Parsiyel Lipodistrofisi (FPLD1): Bu ailesel tipte lipodistrofide genetik defekt bilinmemektedir.¹⁹ Sık görüldüğü ancak gözden kaçtığı düşünülmektedir.⁴⁹

Bu tip lipoatrofide yağ kaybı yalnızca ekstremitelere sınırlıdır. Fazla yağ yüzde (aydede yüzü) ve gövdede (santral lipohipertrofi) depolanır. Akantozis nigrikans, hirsutismus, hiperlipidemi, pankreatit, insülin direnci ve DM eşlik edebilir.⁴⁹

2. Dunnigan'ın Ailesel Parsiyel Lipodistrofisi (FPLD2): Bu ailesel parsiyel lipodistrofi otozomal dominant geçişlidir ve pubertede başlar.^{2,19,22,50} Kadınlarda daha şiddetli seyredir.^{2,19,50} Yakın zamanda genetik defektin bir laminopati olduğu anlaşılmıştır.² FPLD2 kromozom 1q21-22 üzerindeki lamin A/C kodlayan LMNA geninin mutasyonu ile oluşmaktadır.^{19,22,50-53}

FPLD2'de yağ kaybı göğüs, abdomen, kalça ve ekstremitelerde belirgindir.^{2,49,50,51} Fazla yağ baş-boyunda ve viserada depolanır; yuvarlak yüz, çift çene, supraklaviküler yağ birikimi tipik özellikleridir.^{2,19,50,51} Akantozis nigrikans, hirsutismus, hiperandrogenizm, kas hipertrofisi, pankreatite neden olabilen hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı, insülin direnci ve DM eşlik eder.^{2,19,50,52} Yağlı karaciğer, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kutanöz beyaz papüller, musküler distrofi, kas hipertrofisi veya atrofisi ve kardiyak değişiklikler (septal hipertrofi, hipertrofik kardiyomiopati, ateroskleroz, A-V blok) de bildirilmiştir.^{25,52}

3. FPLD3: Bazı ailesel parsiyel lipodistrofiler nonfonksiyonel PPAR γ (peroksizom proliferatör aktive reseptör γ) mutasyonları göstermekte ve FPLD3 olarak sınıflandırılmaktadır.^{19,51,53} Bu tip lipodistrofi kadınlarda daha şiddetli seyretmektedir.⁵³

FPLD3'te yağ kaybı kalça ve ekstremiteleri etkilemektedir ve FPLD2'den daha az şiddetli-

dir.^{19,51,53} Metabolik sendrom ise FPLD2'den daha şiddetlidir ve insülin direnci, DM, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, hipertansiyon, karaciğer yağlanması ve polikistik over sendromu (PKOS) ile karakterizedir.^{19,53}

4. Abdominal İnfantil Sentrifugal Lipodistrofi: Özellikle Japon çocuklarda yaklaşık 3 yaşlarında başlayan bir hastalıktır. Kız/ erkek oranı 2'dir. Etiyolojide genetik yatkınlık, lokal veya cerrahi travma, infeksiyonlar ve immünolojik bozukluklar suçlanmaktadır.⁵⁴

Aksilla veya inguinal bölgeden başlayıp sentrifugal olarak abdomene ve göğüs önüne yayılan yağ kaybı ile karakterizedir. Deprese alanlarda venler belirgindir ve etraflarında eritemli kepekli bir halo bulunur. Olguların 1/3'ünde birden fazla lezyon, %65'inde ise bölgesel lenfadenopati bulunabilir. Sekiz ila 13 yaşlar arasında (pubertede) ilerleme durur ve 1-2 yıl içinde normal konturlar kazanılır.⁵⁴

Biyopside subkutan yağ kaybı gözlenir.⁵⁴

Tedavi amacı ile topikal veya oral steroidler, antibiyotikler kullanılabilir.⁵⁴

5. Akkiz Parsiyel Lipodistrofi (Barraquer-Simons): Daha çok çocuklarda ve yetişkin kadınlarda görülen akkiz parsiyel lipodistrofidir. Bazen ailesel olarak görülebilmekle birlikte, genellikle kızamık gibi bir ateşli hastalık sonrası başlamaktadır.^{25,55} Patogeneizde hipotalamustan salınan bir 'yağ mobilize edici faktör', alternan kompleman yolağının immün aktivasyonu ve subkutan dokunun insülin reseptörlerinde defekt suçlanmaktadır.²⁵

Klinik olarak progresif sefalotorasik, bilateral, keskin sınırlı yağ kaybı ile karakterizedir.²⁵ Hastalık yüzde Bichat'ın yağ pedinin kaybedilmesi ile başlamakta;^{16,22} yağ kaybı kalçalara kadar inerek iliak krest düzeyinde durmaktadır.^{22,25,55} Hastaların %10'unda hemilipodistrofi ve unilateral tutulum görülebilmektedir.⁵⁵ Metabolik komplikasyonlar eşlik etmemektedir.²²

Hastaların %70'inde sirküle bir nefritik faktör (alternan kompleman yolağını aktive eden otoantikör) nedeniyle C3 parçalanmakta ve C3

seviyeleri düşmektedir.^{13,16,25,42} Lipoatrofiden yıllar sonra ortaya çıkabilen membranoproliferatif glomerülonefrit nedeniyle kronik böbrek yetmezliği oluşabilmektedir.^{16,22,25,42} Bazı hastalarda altta yatan otoimmün hastalıklar (SLE, skleroderma, dermatomyozit, sicca sendromu, Sjögren sendromu, romatoid artrit, çölyak hastalığı, Duhring hastalığı, tiroid hastalıkları, miyasteni gravis, ITP, herediter anjiyoödem) veya reküran infeksiyonlar saptanabilmektedir.^{16,22,27,42,55}

Biyopside küçük yağ lobülleri etrafında lipofajik granülom ve fibrozis gözlenir.¹⁶

Akkiz parsiyel lipodistrofi tedavisinde pimozid kullanılabilir, bu santral dopaminerjik blokörün aberran hipotalamik faktörleri inhibe ettiği düşünülmektedir.²⁵

C. Total (Generalize) Lipoatrofi: Bu tip lipoatrofide ise vücudun hemen tümünde yağ kaybı söz konusudur.²²

1. Lipoatrofik Diabetes Mellitus:

1a. Konjenital Lipoatrofik DM (Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy:BSCL): Otozomal resesif geçişli, anne-baba akrabalığı ile ilişkili lipoatrofidir. Genetik defekt kromozom 9q34 (AGPAT2) veya 11q13 (seipin) üzerindedir.^{2,19,22,24,51,56-59} AGPAT2 geni 1-asilgliserol-3-fosfat-asil-transferaz 2 enziminin sentezini sağlamakta, mutasyonları ile BSCL1 oluşmaktadır. Seipin geni ise endoplazmik retikulumun integral bir komponentini kodlamakta ve mutasyonları ile BSCL2 oluşmaktadır. BSCL2, BSCL1'den çok daha şiddetli seyretmekte ve bazı olgulara mental-motor retardasyon eşlik edebilmektedir.^{19,57}

Lipoatrofi doğumda veya erken çocuklukta ortaya çıkar.^{2,13,19,22,24} Klinik olarak metabolik açıdan aktif yağ dokusu (subkutan, intraabdominal, mezenter, retroperitoneum ve epikardiyum, kemik iliği) tamamen kayıptır ancak mekanik yağ (el-ayak tabanı, orbita, bukkal bölge, dil) korunmuştur.²² Ayrıca hipertrikoz, kıvrıkcık saç, akantozis nigrikans, hiperpigmentasyon, hiperandrogenizm, prematüre menarş, klitoral veya penil hipertrofi, PKOS, kas hipertrofisi ve akromegalik görünüm, korneal opasiteler, kutanöz ksantomlar, siroza gidebilen hepatik steatozis, hepatomegali,

kardiyomegali (asimetrik septal hipertrofi, hipertrofik kardiyomyopati), şiddetli insüline dirençli nonketotik DM (yüksek plazma insülini, artmış C-peptid, hiperglisemi, ketonemi, DM retino/ nöro/ nefropatisi, artmış serum şilomikron ve preβ lipoproteinler, hipertrigliseridemi), hipertansiyon, pankreatit bulunur.^{2,13,19,24,56-61} DM genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar.^{2,13,24,59} Eşlik eden kemik kistleri (Brunzell sendromu) ve renal anomaliler de bildirilmiştir.⁵⁷

Biyopside yağ dokusu tamamen yok olmuş ve kollajen ile replase edilmiştir.¹⁶

Bu hastalar genellikle erken yetişkin dönemde ya da orta yaşlarda karaciğer veya böbrek yetmezliğiyle kaybedilirler.⁵⁹

1b. Akkiz Lipoatrofik DM (Lawrence Sendromu): Genellikle geç adölesan dönemde veya yetişkinlikte şiddetli bir infeksiyöz veya otoimmün hastalık sonrasında, yağ hücrelerinin immünolojik/infeksiyöz lizisine bağlı olarak ortaya çıkar.^{13,22,24,56,57} Nadir olgularda anne-baba akrabalığı bulunabilmesi, otozomal resesif geçiş düşündürmektedir.⁵⁶

DM lipoatrofiden önce mevcuttur.²⁴ Yağ kaybı ekstremiteler, gövde, boyun, yüz, hatta el-ayağı etkileyebilir.²² Genellikle hepatomegali, hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinizm, DM ve artmış bazal metabolik hız eşlik eder.^{16,25,61} Hipertrikoz, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans ve siroza gidebilen hepatomegali bulunabilir.^{25,61}

2. HIV İle İlişkili Lipodistrofi (HIV-Associated Adipose Redistribution Syndrome: HARS): Son 10 yıldan önce dünya literatüründe yayınlanmış birkaç yüz lipodistrofi olgusu bulunmaktayken HIV epidemisi ile yayınların sayısı hızla artmıştır.³ HAART (highly active antiretroviral therapy) alan HIV (+) hastaların ortalama % 50'sinde morfolojik ve metabolik anormalliklerle karakterize özel bir lipodistrofi sendromu görülebilmektedir.^{2,4,15,19,62-68}

HIV ile ilişkili lipodistrofi sendromu ilk kez 1998'de tanımlanmıştır.⁶⁸⁻⁷² Bu sendrom hem proteaz inhibitörü (PI), hem de nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) tedavisinin bir komplikasyonudur.^{2,9,19,21,49,70,72,73}

Etyolojisi komplike ve multifaktör-yeldir.^{12,62,74,75} İlaçların yanı sıra HIV'nin kendisi ve konakçının genetik yatkınlığı da lipoatrofi etyolojisinde rol oynayabilmektedir.^{19,62,65,75-81} Klinik olarak en fazla lipoatrofiye yol açan ajanlar timidin analogu NRTI'den stavudin ve azidotimidindir,^{5,65,76,79,80,82-84} ancak NRTI tedavisine PI eklenmesi HIV ile ilişkili lipodistrofiyi ivmelendirmektedir.^{11,21,68,73,80,81,85}

Bu tip lipodistrofide morfolojik olarak periferik lipoatrofi ve santral lipohipertrofi; metabolik olarak ise dislipidemi (hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi), glukoz intoleransı, insülin direnci, bazen DM ve artmış kardiyovasküler hastalık riski bulunur.^{2,8,15,19,62,67,68,74,79,86} Periferik lipoatrofi ve santral lipohipertrofi birlikte (mikst sendrom) veya birbirlerinden bağımsız olarak görülebilirler.^{4,10-12,49,62,87,88}

Patogenezi adiposit diferensiyasyon bozukluğu, adipokin regülasyon bozukluğu, TNF- α , IL-6 gibi adiposit apoptozisini artıran sitokinlerin üretimi ve mitokondriyal toksisite suçlanmaktadır.^{3,5,6,19,20,31,62,75,78,79,85,87,89} NRTI mitokondriyal toksisite (mitokondriyal DNA polimeraz- γ inhibisyonu yolu ile mitokondriyal DNA depleksyonu, mitokondriyal RNA azalması, oksidatif stres ve tamir defekti ile ilişkili mitokondriyal DNA mutasyonları) yoluyla adiposit apoptozisini artırarak lipoatrofiye neden olabilmektedir.^{5,15,21,65,74,76,79,80,82,83,89-96} PI ise SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1), CRABP1 (cytoplasmic retinoic acid binding protein 1), LRP (LDL-receptor-related protein), peripilin, hormon-sensitif lipaz ve PPAR γ gibi genlerin inhibisyonu yolu ile preadiposit diferensiyasyonunu engellemekte, adiposit disfonksiyonuna, mitoz azalmasına ve lipoatrofiye yol açabilmektedir.^{4,5,9,21,74,75,90,94,97-99}

Klinik olarak HIV (+) hastalarda periferik lipoatrofi yüzde, kalçalarda ve ekstremitelerde belirgindir.^{1,2,63,68,100-103} Yüzde yanaklar ve temporal bölgeler çökük, venler belirgin, zigomalar belirgin, nazolabial kıvrımlar belirgin, kas ve kemikler çıkık görünür.^{15,63,68,100,103} Periferik lipoatrofi nedeniyle psödokaşektik ve psödoatletik bir görünüm bulunur.^{13,21,68} Santral lipohipertrofi

ise boyunda, üst sırtta (dorsoservikal yağ pedi), memede, abdomende ve viserada belirgindir.^{2,15,63,66,68,87,101,104,105} PI tedavisiyle multipl (anjio) lipomlar oluşabilir.^{11,87,98,101}

Özellikle yüz lipoatrofisi HIV (+) hastalar için kozmetik olarak moral bozucu, stigmatize edicidir ve HAART tedavisine uyumu azaltabilir.^{1,21,63,69,72,78,100,106-108} Carruthers skalasına göre yüz lipoatrofisi 4 şiddet derecesi içermektedir ve HIV (+) hastalarda ileri dereceleri görmek mümkündür.²¹ Yüz lipoatrofisi hastalarda kendine güveni azaltmakta, depresyon, anksiyete, demoralizasyon, sosyal ve cinsel izolasyona neden olmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır.^{1,21,63,94,100,107,109} Günümüzde HIV (+) hastalarda stigmatizasyon Kaposi sarkomundan lipoatrofiye kaymış durumdadır.¹⁰⁰

Bu hastalarda lipoatrofinin değerlendirilmesinde antropometrik ölçümler, ultrason, biyoelektrik impedans, 3-boyutlu lazer, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans ve DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) kullanılmaktadır.^{1,8,10,15,20,70,73,92,94,101,107,110,111}

Tedavi

A. Genel önlemler:

1. Terapötik İntervensiyon: HIV ile ilişkili lipodistrofide timidin analogu NRTI'nin stoplanması veya replasmanı ile hem metabolik bozukluklar, hem de lipodistrofi parsiyel olarak ve yavaşça geri döndürülebilmektedir.^{62,64,74-77,79,81,82,93, 96,112,113} PI kesilmesi veya replasmanı da metabolik bozuklukları düzeltmektedir; ancak lipoatrofi üzerinde belirgin etkisi bulunmamaktadır.^{8,11,62,68,73, 74,81,96} HIV (+) hastalarda aralıklı (intermitan) HAART kullanımı da lipoatrofiyi geciktirebilmekte veya azaltabilmektedir.^{8,20,69,74}

2. Diyet: Hipokalorik diyet metabolik kontrol sağlayabilir, ancak lipoatrofi üzerinde henüz etkisi kanıtlanmamıştır.^{2,14,15,84}

3. Egzersiz: Egzersiz lipohipertrofiyi ve trigliserid seviyelerini azaltmakta; ancak periferik lipoatrofiyi kötüleştirilebilmektedir.^{8,14,15,21,73,84}

B. Medikal tedavi:

1. PPAR γ Agonistleri: Antidiyabetik tiyazolidinedionlar PPAR γ agonistidirler.^{2,61,75,86} Glukoz

ve lipid metabolizmasındaki genlerin transkripsiyonunu etkilerler.⁸⁶ Bu ajanlardan troglitazon şiddetli hepatotoksisite nedeniyle FDA tarafından yasaklanmıştır. Halen rosiglitazon ve pioglitazon tip II DM tedavisinde kullanılmaktadır.^{2,20,61}

Bu ajanlar HIV-dışı lipoatrofili hastalarda metabolik bozuklukları düzeltmekte, santral yağ kütlelerini azaltmakta ve periferik yağ kütlelerini artırabilmektedirler.^{2,5,6,20,61,73-75,86,114,115} Ancak HIV ile ilişkili lipodistrofide etkileri sınırlıdır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^{8,14,69,74,75,81,84,109,113,115,116} HIV (+) hastalarda periferik lipoatrofiyi parsiyel olarak geri döndürebilme şansı bulunmakta; ancak eş zamanlı stavudin kullanımı rosiglitazona bağlı iyileşmeyi bloke edebilmektedir.^{20,86,113-116}

2. Antidiyabetik Ajanlar: Bu ajanlardan metformin lipodistrofik hastalarda metabolik bozuklukları düzeltmekte, santral yağ depolanmasını azaltmakta, fakat periferik lipoatrofiyi kötüleştirilmektedir.^{2,8,19,73,74,77,86}

3. Lipid Düşürücü İlaçlar: Gemfibrozil ve provastatin metabolik indeksler üzerinde orta derecede etkilidir, ancak lipoatrofiyi geri döndürebilme yetileri bulunmamaktadır.^{8,74}

4. Leptin: Lipoatrofik DM hastalarında leptin replasmanı, santral lipohipertrofiyi azaltmakta, metabolik bozuklukları düzeltmekte, fakat periferik lipoatrofi üzerinde belirgin etki göstermemektedir.^{21,58,89}

5. Rekombinant İnsan GH: GH kullanımı santral yağı azaltmakta, fakat insülin direncini ve periferik lipoatrofiyi ise artırmaktadır.^{8,21,73-75,77,81,104}

GHRH (growth hormone releasing hormone) ise visceral yağı azaltmakta ve periferik lipoatrofiyi iyileştirmektedir; ne yazık ki üzerinde geniş kapsamlı çalışma yoktur.⁷⁴

6. Anabolik Steroidler: Bu ajanlar BMI (vücut kitle indeksi) kaybını engelleyebilirlerse de subkutan yağı azaltarak periferik lipoatrofiyi kötüleştirirler.^{21,75}

C. Cerrahi Tedavi:

1. Otolog Yağ İnjesiyonu/ Transplantasyonu: Coleman tarafından geliştirilmiş bir yüz

ogmentasyon tekniğidir.¹⁰⁰ Bu teknikte yağ ince bir kanül yardımıyla karından veya üst uyluktan alınır, santrifüj edilerek yağ hücreleri ayrılır ve lipoatrofi bölgesine injekte edilir.^{1,74,103} Bu tekniğin başarısı injekte edilen yağ miktarına bağlıdır.^{21,69,100}

Coleman tekniği, HIV ile ilişkili lipodistrofide başarılı bulunmuştur.^{20,100} Bir seans sonrasında 1 yıl tatmin edici iyileşme sağlamakta, maliyeti de uygundur.^{8,69,100,108}

Coleman tekniğinin hipersensitivite reaksiyonu veya granümatöz reaksiyon riski yoktur.^{20,67,100} Handikapları invaziv olması, infeksiyon riski, uzun nekahat dönemi, otolog yağın öngörülemez dayanma zamanı ve transplante edilen yağın da lipoatrofiye veya lipohipertrofiye uğramasıdır.^{20,69,74,75,84} HIV ile ilişkili lipodistrofide dezavantajı ise donör olabilecek rezerv yağ dokusunun bulunamayabilmesidir.^{1,20,21,67,75,100,103,108}

D. Dolgu Maddesi İnjesiyonu:

Lipoatrofi için ideal dolgu maddesi normal yüz konturlarını sağlamalı, güvenli, dayanıklı (ancak kalıcı değil), hipoallerjenik, fleksibl ve uygun fiyatlı olmalıdır.^{1,63,117} Hafif-orta dereceli lipoatrofide geçici ve yarı kalıcı ürünler, şiddetli lipoatrofide ise yarı kalıcı ve kalıcı ürünler tercih edilmelidir.^{63,118} Kabaca geçici ürünler 3 ay-1yıl, yarı-kalıcı ürünler 1-5 yıl ve kalıcı ürünler > 5 yıl dayanmaktadır.^{63,84}

1. Geçici Dolgu Maddeleri:

a. Kollajen: Kollajen sığır derisinden elde edilen natürel bir fibröz proteindir. Halen ince (Zyderm I®), orta (Zyderm II®) ve derin (Zyplast®) kırışıklık tedavisinde kullanılmaktadır.^{1,63} Bunlardan Zyplast® lipoatrofi tedavisinde de kullanılabilir.⁷⁵

Kollajen kullanımı kolay ve ulaşılabilir bir dolgu maddesi olmakla birlikte sonuçları geçicidir ve 3-12 ayda bir tekrarlayan injeksiyonlar gerektirmektedir.^{67,75,119} Lipoatrofiyi düzeltmek için gerekli kollajen miktarı fazladır ve bu teknik lipoatrofi hastaları için pahalı olmaktadır.^{75,108,118} Ayrıca hipersensitivite riski %5'tir ki çift intradermal test gerektirmektedir.^{21,67} Diğer yan

etkileri arasında kollajen nekrozuna bağlı skar oluşumu, papül oluşumu, yumurlaşma ve granüloamatöz reaksiyonlar sayılabilir.^{21,75,118,120}

İnsan kollajeni (Isolagen®) ve kadavralardan/doku bankalarından elde edilen kollajen dokusu da (Cymetra®, Dermalogen®, Cosmoderm®, Cosmoplast®) lipoatrofi tedavisinde kullanılmaktadır.^{20,63,75,118} Kadavra kollajeninde hipersensitivite riski sığır kollajeninden daha azdır.^{21,67,75} Cymetra HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde denenmiş; güvenli bir tedavi olmasına rağmen sonuçların geçici ve pahalı olduğu gözlenmiştir.^{21,75,108}

b. Hyaluronik asit: Hyaluronik asit dermiste bulunan, su bağlayan ve deri turgorunu sağlayan natürel bir polisakkariddir.^{63,67,69} Düşük dansiteli ürünler (Hylaform Fineline®, Restylane Touch®) genelde ince çizgi ve kırışıklıklar için, orta dansiteli ürünler (Restylane Perlane®, Juvederm 24®) orta dereceli kırışıklıklar için, yüksek dansiteli ürünler ise (Juvederm 30®; Restylane Perlane®, Restylane SubQ®, Hylaform Plus®, Macrolane®) derin kırışıklıklar ve lipoatrofi tedavisi için kullanılmaktadır.^{63,75,119}

Hyaluronik asit güvenli ve ulaşılabilir bir tedavi yöntemidir.⁶⁷ Hayvan bazlı olmadığından hipersensitivite riski bovin kollajene göre çok düşüktür (%0.2-0.6) ve deri testi gerektirmez.^{20,67,69,119} Ancak sonuçları geçicidir ve 12-15 ayda bir tekrarlayan enjeksiyonlar gerektirmektedir.^{63,67,75} Lipoatrofiyi düzeltmek için gerekli hyaluronik asit miktarı fazladır ve maliyeti sorun yaratmaktadır.^{75,108,118} Bildirilen yan etkiler arasında enjeksiyon sonrası eritem, ödem ve ekimoz ve nadir olarak steril apse, kontakt dermatit, granüloamatöz reaksiyon, arteryel embolizasyon oluşumu yer almaktadır.^{20,67,69}

2. Yarı-Kalıcı Dolgu Maddeleri:

a. Kalsiyum Hidroksilapatit: Kalsiyum hidroksilapatit doğal olarak kemikte bulunan ve yıllardır dental ve ortopedik rekonstrüksiyonda, radyolojik ve ürolojik işlemlerde kullanılan yarı-kalıcı bir dolgu maddesidir.^{63,69} Avrupa'da yumuşak doku dolgu maddesi olarak onayı varken, FDA henüz kozmetik amaçlı kullanımını onaylamamıştır.⁶⁹

Kalsiyum hidroksilapatit (Radiesse®, eski ismi Radianse FN®) kozmetik amaçlı olarak yüz defektlerinin (nazolabial kıvrımlar, Marionette çizgileri) ve lipoatrofinin tedavisinde kullanılmaktadır.^{63,84} Bu madde yüz volümünün artırılmasında 10-25 ay, HIV ile ilişkili yüz lipodistrofisinde ise 9 ay dayanabilmektedir.⁶⁹

Kalsiyum hidroksilapatit biyouyumlu, biyoyıkımlı, inert, hipoallerjenik, fleksibl, heterotopik osifikasyona uğramayan, kalsifiye olmayan, göç etmeyen, güvenle kullanılabilir bir dolgu maddesidir. Yan etkileri azdır.⁶⁹ En önemli dezavantajı radyopak olması ve dental grafilerde görülebilmesidir.^{69,75}

b. Poli-L-Laktik Asit (PLLA): Poli-L-laktik asit (Sculptra®, New-fill®) sentetik, yarı-kalıcı bir dolgu maddesidir.^{1,103,106,118} Uzun yıllardır sütür, vida, iğne, plaka, yumuşak doku implantı şeklinde tıpta kullanılmaktadır.^{63,75,118,121} FDA tarafından 1999'da kırışıklık tedavisinde, 2004'te ise HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış ilk ve tek dolgu maddesidir.^{1,8,69,75,103,106,113}

PLLA biyouyumlu, biyoyıkımlı, inert, hipoallerjenik, fleksibl, sentetik bir polimerdir.^{63,69,75,106,121} Lipoatrofi tedavisinde subdermal plana enjekte edilir. Bağ dokusu hücrelerinin ve kollajen miktarının artışı yolu ile dermisi kalınlaştırarak, yağ dokusu kaybını kompanse etmektedir.^{1,63,75,103,106,108,118,121} Diğer enjektabl maddelerin aksine PLLA, zaman içerisinde progresif volumize edici etkiye sahiptir.^{63,69,106,121}

PLLA yüz lipoatrofisi tedavisinde etkili, güvenli ve hafif ve orta şiddetli lipoatrofide ilk tercih edilmesi gereken dolgu maddesidir.^{63,10,108} PLLA normal insanlarda 48 hafta, HIV ile ilişkili lipodistrofide ise 96 hafta kadar dayanabilmektedir.^{1,74}

PLLA güvenli ve yan etkileri hafif olan bir dolgu maddesidir.¹⁰⁶ Deri testi gerektirmemekte, inflamasyon, immün reaksiyon, nekroz veya apse oluşumuna yol açmamaktadır.^{63,69,75,106,121} HIV (+) hastalarda viral yükü veya CD4 (+) T hücre sayısını değiştirmemektedir.^{63,103,106,113,121} Yan etkileri arasında enjeksiyon bölgelerinde eritem, ödem,

ekimoz, selülit, granülomatöz reaksiyon ve uzun dönemde gözle görülmeyen, palpabl subkutan papüllerin oluşumu sayılabilir.^{20,75,81,84,103,106,108,118,120,121} Bir hastada anafilaktik reaksiyon, bir hastada ise fasiyal sinir paralizi bildirilmiştir.^{20,81} Diğer dezavantajları ise pahalı olması ve multipl tedavi seansı gerektirmesidir.^{69,74,75,103,108,113,121}

3. Kalıcı Dolgu Maddeleri:

a. Polimetil metakrilat: Kollajen içinde polimetilmetakrilat mikrosferleri (Artecoll®) içeren kalıcı bir dolgu maddesidir.^{21,67,75} Doku içinde kollajen kısmı reabzorbe edilirken mikrosferler etrafında fibroplaziyle kollajen kapsülleri oluşmaktadır.⁸⁴

HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde etkili, dayanıklı ve güvenli bulunmuştur.^{20,75,118} CD4 sayısında veya viral yükte değişikliğe yol açmamıştır.⁷⁵

Polimetil metakrilat injeksiyon öncesi deri testi gerektirmektedir.⁶⁷ İnjesiyon sonrası geçici eritem, ödem, ağrı ve ateş oluşabilmektedir.⁷⁵ Diğer handikapları arasında pahalı olması, granülom oluşumu ve yumrulaşma sayılabilir.⁶⁷

b. Polialkilamid: Polialkilamid polimerleri içeren (Bio-Alcamid®) kalıcı bir dolgu maddesidir.^{20,75} Etkili, biyoyumlu, nontoksik, nonallerjik, kolay injekte edilebilen ve kolaylıkla çıkarılabilen bir dolgu maddesi olduğu ileri sürülmektedir.^{75,84} Migrasyon, granülom oluşumu, allerji oluşumu bildirilmemiştir.⁷⁵

HIV ile ilişkili lipodistrofide başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.²⁰ Ancak uzun dönem sonuçları ve etkisi hakkında veri bulunmamaktadır.⁷⁵

c. Poliakrilamid: Sentetik poliakrilamid polimerlerinden oluşan (Aquamid®) kalıcı dolgu maddesidir.⁷⁵

HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde başarılı olduğu açıklanmışsa da uzun dönem sonuçları ve etkisi hakkında bilgi yoktur.^{75,118}

Yan etkileri arasında granülom oluşumu, nörotoksisite ve nefrotoksisite bildirilmiştir.⁷⁵

d. Likid Silikon: Purifiye likid silikon (Silikon™ 1000; SilSkin®) kalıcı bir dolgu maddesi-

dir.⁶³ FDA tarafından retinal dekolmanda intraoküler injeksiyon amacı ile onaylıdır.^{63,84,103,108} İndikasyon dışı olarak kırışıklık tedavisinde ve yumuşak doku artırımında da kullanılmaktadır.^{69,103,108} Lipoatrofi tedavisinde seri punktur mikrodamlacık tekniği ile subdermal veya daha derin olarak injekte edilmektedir.^{67,75,108}

Doğru teknik kullanıldığı takdirde güvenli, dayanıklı ve maliyeti uygun bir dolgu maddesi olduğu ileri sürülmektedir.^{75,108} HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde güvenli, kalıcı ve etkili olduğu bildirilmiştir.^{84,117} Likid silikon halen bir araştırma konusudur ve uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği hakkında bilgi sınırlıdır.^{67,75,108}

Yan etkileri arasında geçici ödem, eritem ve ekimoz, damlacık migrasyonu, indurasyon, infeksiyon, geç inflamasyon, ülserasyon, diskolorasyon, granülomatöz reaksiyon, nodül formasyonu, gamzeleşme ve yumrulaşma sayılabilir.^{20,21,67,69,108,117,118,120}

e. Sentetik Kalıcı İmplantlar: Bu ürünler politetrafloroetilen veya silikon içeren, dayanıklı, sentetik kalıcı implantlardır.^{1,69} Politetrafloroetilen (Gore-Tex®, Soft-Form®, Advanta®) inert, nonallerjik mikroporlu biyomateryaldir.^{21,63,75}

HIV ile ilişkili lipodistrofi tedavisinde sentetik kalıcı politetrafloroetilen implant ve likid silikon injeksiyonu kombinasyonunun başarılı olduğu bildirilmiştir.²¹

Bu ürünlerin handikapları arasında yerleştirilmeleri veya revizyonları için cerrahi gerektirmeleri, pahalı olmaları, uzun iyileşme dönemleri, infeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu, ekstruzyon ve göç etme riskleri, palpabl, görünebilir ve rijid olmaları ve yaşlanma sürecinde yüzde yapay bir görünüme yol açabilmeleri bulunmaktadır.^{1,20,21,63,75,84,106,108,118}

KAYNAKLAR

1. Ascher B, Katz P. Facial lipoatrophy and the place of ultrasound. *Dermatol Surg* 2006;32:698-708.
2. Reitman ML, Arioglu E, Gavrilova O, Taylor SI. Lipoatrophy revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:410-6.
3. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states:1. Introduction. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:663-70.

4. Nerurkar PV, Shikuma CM, Nerurkar VR. Sterol regulatory element-binding proteins and reactive oxygen species: potential role in highly-active antiretroviral therapy (HAART)-associated lipodystrophy. *Clin Biochem* 2001;34:519-29.
5. Jones SP, Qazi N, Morelese J., et al. Assessment of adipokine expression and mitochondrial toxicity in HIV patients with lipoatrophy on stavudine- and zidovudine-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:565-72.
6. Kamin D, Hadigan C, Lehrke M, Mazza S, Lazar MA, Grinspoon S. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipoatrophy decrease in response to rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3423-6.
7. Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: Molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor γ , CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci* 2005;97:164-70.
8. Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:6-9.
9. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;30:S135-42.
10. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:27-32.
11. Tershakovec AM, Frank I, Rader D. HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis* 2004;174:1-10.
12. Germinario RJ. Anti-retroviral protease inhibitors--'a two edged sword?'. *Life* 2003;55:67-70.
13. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al. Adverse metabolic disorders during highly active antiretroviral treatments (HAART) of HIV disease. *Diabetes Metab* 1999;25:383-92.
14. Sweet DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2005;13:70-4.
15. Sanchez Torres AM, Munoz Muniz R, Madero R, Borque C, Garcia-Miguel MJ, De Jose Gomez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr* 2005;164:271-6.
16. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
17. Martinez A, Malone M, Hoeger P, Palmer R, Harper JJ. Lipoatrophic panniculitis and chromosome 10 abnormality. *Br J Dermatol* 2000;142:1034-9.
18. Aviles-Izquierdo JA, Longo-Imedio MI, Hernanz-Hermosa JM, Lazaro-Ochaita P. Bilateral localized lipoatrophy secondary to a single intramuscular corticosteroid injection. *Dermatol Online J* 2006;12:17.
19. Capeau J, Magre J, Lascols O., et al. Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1073-7.
20. Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. *Curr Op Infect Dis* 2005;18:25-33.
21. James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002;28:979-86.
22. Shalev A. Discovery of a lipodystrophy gene: one answer, one hundred questions. *Eur J Endocrinol* 2000;143:565-7.
23. Jaquet D, Khallouf E, Levy-Marchal C, Czernichow P. Extremely low values of serum leptin in children with congenital generalized lipoatrophy. *Eur J Endocrinol* 1999;140:107-9.
24. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM., et al. Leptin levels, β -cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:503-8.
25. Kavanagh GM, Colaco CB, Kennedy CT. Juvenile dermatomyositis associated with partial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:348-51.
26. Sasaki T, Kanbara T, Inayama Y. Do mucin-phagocytosing histiocytes in localized lipoatrophy have any primary pathogenetic importance? *Br J Dermatol* 1999;140:976-8.
27. Peters MS, Winkelmann RK. The histopathology of localized lipoatrophy. *Br J Dermatol* 1986;114:27-36.
28. Atmaca A, Erbas T. Lipoatrophy induced by subcutaneous administration of octreotide in the treatment of acromegaly. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:340-3.
29. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004;27:625-6.
30. Van Haeften TW. Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12:641-8.
31. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005;28:2983.
32. Deckert T. The immunogenicity of new insulins. *Diabetes* 1985;34:94-6.
33. Ampudia-Blasco FJ, Hasbun B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care* 2003;26:953-4.
34. Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care* 2001;24:174.
35. Ramos AJ, Farias MA. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care* 2006;29:926-7.
36. Ranke MB. Effects of growth hormone on the metabolism of lipids and water and their potential in causing adverse events during growth hormone treatment. *Horm Res* 1993;39:104-6.
37. Dimson OG, Esterly NB. Annular lipoatrophy of the ankles. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S40-2.
38. Winkelmann RK, McEvoy MT, Peters MS. Lipophagic panniculitis of childhood. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:971-8.
39. Umbert JJ, Winkelmann RK. Adult lipophagic atrophic panniculitis. *Br J Dermatol* 1991;124:291-5.

40. Handfield-Jones SE, Stephens CJ, Mayou BJ, Black MM. The clinical spectrum of lipoatrophic panniculitis encompasses connective tissue panniculitis. *Br J Dermatol* 1993;129:619-24.
41. Mirza B, Muir J, Peake J, Whitehead K. Connective tissue panniculitis in a child with vitiligo and Hashimoto's thyroiditis. *Australas J Dermatol* 2006;47:49-52.
42. Peters MS, Su WP. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am* 1989;73:1113-26.
43. Fusade T, Belanyi P, Joly P, Thomine E, Mihout MF, Lauret P. Subcutaneous changes in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1993;128:451-3.
44. Rongioletti F, Rebora A. Annular and semicircular lipoatrophy. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:433-6.
45. De Groot AC. Is lipoatrophia semicircularis induced by pressure? *Br J Dermatol* 1994;131:887-90.
46. Gomez-Espejo C, Perez-Bernal A, Camacho-Martinez F. A new case of semicircular lipoatrophy associated with repeated external microtraumas and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:459-61.
47. Karkavitsas C, Miller JA, Kirby JD. Semicircular lipoatrophy. *Br J Dermatol* 1981;105:591-3.
48. Mallett RB, Champion RH. Lipoatrophia semicircularis. *Br J Dermatol* 1989;121:94-5.
49. Kotler DP. HIV lipodystrophy etiology and pathogenesis. Body composition and metabolic alterations: etiology and pathogenesis. *AIDS Read* 2003;13:S5-9.
50. Vigouroux C, Magre J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy. *Diabetes* 2000;49:1958-62.
51. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5337-46.
52. Caux F, Dubosclard E, Lascols O, et al. A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1006-13.
53. Francis GA, Li G, Casey R, et al. Peroxisomal proliferator activated receptor- γ deficiency in a Canadian kindred with familial partial lipodystrophy type 3 (FPLD3). *BMC Med Genet* 2006;7:3.
54. Muller S, Beissert S, Metz D, Luger TA, Bonsmann G. Lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis in a 4-year-old caucasian girl: association with partial IgA deficiency and autoantibodies. *Br J Dermatol* 1999;140:1161-4.
55. Akdeniz S, Harman M, Yaldiz M, Nazarglu H, Gur A. Partial lipodystrophy with hemithoracic atrophy. *Br J Dermatol* 2000;143:665-6.
56. Vigouroux C, Khallouf E, Bourut C, et al. Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipoatrophic diabetes using linkage analysis in 10 consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3438-44.
57. Mandal K, Aneja S, Seth A, Khan A. Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Indian Pediatr* 2006;43:440-5.
58. Dong G, Liang L, Zou C. Congenital generalized lipodystrophy in a 4-year-old Chinese girl. *Indian Pediatr* 2005;42:1036-8.
59. Prasad AN. Berardinelli-Seip syndrome. *Indian Pediatr* 2005;42:1245.
60. Janaki VR, Premalatha S, Rao NR, Thambiah AS. Lawrence-Seip syndrome. *Br J Dermatol* 1980;103:693-6.
61. Ganda OP. Lipoatrophy, lipodystrophy, and insulin resistance. *Ann Intern Med* 2000;133:304-5.
62. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:395-400.
63. Esch P. Caring for HIV-positive and aging patients with associated facial lipoatrophy. *Plast Surg Nurs* 2006;26:17-23.
64. Maggiolo F, Ripamonti D, Suter F. Switch strategies in patients on effective HAART. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:821-3.
65. Pujari SN, Dravid A, Naik E, et al. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:199-202.
66. Hartman K, Verweel G, de Groot R, Hartwig NG. Detection of lipoatrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:427-31.
67. Gooderham M, Solish N. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatol Surg* 2005;31:104-8.
68. Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000;142:496-500.
69. Comite SL, Liu JF, Balasubramanian S, Christian MA. Treatment of HIV-associated facial lipoatrophy with Radiance FN (Radiessse). *Dermatol Online J* 2004;10:2.
70. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis* 2004;36:244-53.
71. Salomon J, de Truchis P, Melchior JC. Body composition and nutritional parameters in HIV and AIDS patients. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:1329-33.
72. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004;170:229-38.
73. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:S28-40.
74. Martin A, Mallon PW. Therapeutic approaches to combatting lipoatrophy: do they work? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:612-5.
75. Jones D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatol Surg* 2005;31:1519-29.
76. McComsey G, Lonergan JT. Mitochondrial dysfunction: patient monitoring and toxicity management. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:S30-5.

77. Currier J. Management of metabolic complications of therapy. *AIDS* 2002;16:S171-6.
78. Tarr PE, Taffe P, Bleiber G., et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis* 2005;191:1419-26.
79. Cherry CL, Lal L, Thompson KA., et al. Increased adipocyte apoptosis in lipoatrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from Stavudine to abacavir or zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:263-7.
80. Moyle G. Mitochondrial toxicity hypothesis for lipoatrophy:a refutation. *AIDS* 2001;15:413-5.
81. Wohl DA. Diagnosis and management of body morphology changes and lipid abnormalities associated with HIV infection and its therapies. *Top HIV Med* 2004;12:89-93.
82. Brinkman K. Lipoatrophy and mitochondrial DNA assays:see all, know all? *AIDS* 2005;19:91-2.
83. McComsey G, Bai RK, Maa JF, Seekins D, Wong LJ. Extensive investigations of mitochondrial DNA genome in treated HIV-infected subjects:beyond mitochondrial DNA depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:181-8.
84. Cofrancesco J Jr, Brown T, Martins CR. Management options for facial lipoatrophy. *AIDS Read* 2004;14:639-40, 645-50.
85. Lagathu C, Kim M, Maachi M., et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie* 2005;87:65-71.
86. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC., et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy:a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337-46.
87. Raulin J. Human immunodeficiency virus and host cell lipids. Interesting pathways in research for a new HIV therapy. *Prog Lipid Res* 2002;41:27-65.
88. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy:a review. *Clin Infect Dis* 2002;35:1219-30.
89. Wunder D, Bersinger NA, Fux C, et al. Plasma leptin levels in men are not related to the development of lipoatrophy during antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:1837-42.
90. Mallon PW, Unemori P, Sedwell R., et al. In vivo, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors alter expression of both mitochondrial and lipid metabolism genes in the absence of depletion of mitochondrial DNA. *J Infect Dis* 2005;191:1686-96.
91. Banasch M, Goetze O, Hollborn I., et al. 13C-methionine breath test detects distinct hepatic mitochondrial dysfunction in HIV-infected patients with normal serum lactate. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:149-54.
92. Hoy JF, Gahan ME, Carr A., et al. Changes in mitochondrial DNA in peripheral blood mononuclear cells from HIV-infected patients with lipoatrophy randomized to receive abacavir. *J Infect Dis* 2004;190:688-92.
93. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT., et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005;19:15-23.
94. Chaplain JM, Beillot J, Begue JM., et al. Mitochondrial abnormalities in HIV-infected lipotrophic patients treated with antiretroviral agents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1477-88.
95. Martin AM, Hammond E, Nolan D, et al. Accumulation of mitochondrial DNA mutations in human immunodeficiency virus-infected patients treated with nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors. *Am J Hum Genet* 2003;72:549-60.
96. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy:a randomized trial. *JAMA* 2002;288:207-15.
97. Hruz PW, Murata H, Mueckler M. Adverse metabolic consequences of HIV protease inhibitor therapy:the search for a central mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E549-53.
98. Bornhovd E, Sakrauski AK, Bruhl H, Walli R, Plewig G, Rocken M. Multiple circumscribed subcutaneous lipomas associated with use of human immunodeficiency virus protease inhibitors? *Br J Dermatol* 2000;143:1113-4.
99. Kuenzli S, Saurat J-H. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology. *Br J Dermatol* 2003;149:229-36.
100. Burnouf M, Buffet M, Schwarzinger M, et al. Evaluation of Coleman lipostructure for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique. *Arch Dermatol* 2005;141:1220-4.
101. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121-31.
102. Merchante N, Garcia-Garcia JA, Vergara S, Mira JA, Macias J, Pineda JA. Bilateral enophthalmos as a manifestation of HIV infection-related lipoatrophy. *HIV Med* 2004;5:448-9.
103. Sterling JB, Hanke CW. Poly-L-lactic acid as a facial filler. *Skin Ther Lett* 2005;10:9-11.
104. Mallon PW, Wand H, Law M, et al. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:156-62.
105. Rosenthal L, Falutz J. Bone mineral and soft-tissue changes in AIDS-associated lipoatrophy. *J Bone Miner Metab* 2005;23:53-7.
106. Engelhard P, Humble G, Mest D. Safety of Sculptra:a review of clinical trial data. *J Cosmet Laser Ther* 2005;7:201-5.
107. Yang Y, Paton NI. Laser scanning as a tool for assessment of HIV-related facial lipoatrophy:evaluation of accuracy and reproducibility. *HIV Med* 2005;6:321-5.
108. Jones D. Approaches to treatment of HIV facial lipoatrophy. *Skin Therapy Lett* 2005;10:5-7.
109. Parruti G, Toro GM. Persistence of lipoatrophy after a four-year long interruption of antiretroviral therapy for HIV1 infection:case report. *BMC Infect Dis* 2005, 5:80.
110. Carey D, Wand H, Martin A, et al. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipoatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005;19:1325-7.
111. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evaluation of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1848-51.

112. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al. Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naïve subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2005;19:1807-18.
113. Currier JS, Havlir DV. Complications of HIV disease and antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2005;13:16-23.
114. Mafong DD, Lee GA, Yu S, Tien P, Mauro T, Grunfeld C. Development of multiple lipomas during treatment with rosiglitazone in a patient with HIV-associated lipoatrophy. *AIDS* 2004;18:1742-4.
115. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:786-94.
116. Mikhail N. Rosiglitazone for treatment of HIV lipodystrophy. *Ann Intern Med* 2004;141:739-40.
117. Jones DH, Carruthers A, Orentreich D, et al. Highly purified 1000-cSt silicone oil for treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: an open pilot trial. *Dermatol Surg* 2004;30:1279-86.
118. Moyle GJ. Bridging a gap: Surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004;14:472-7.
119. Dover JS, Carruthers A, Carruthers J, Alam M. Clinical use of Restylane. *Skin Therapy Lett* 2005;10:5-7.
120. Poveda R, Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y. Granulomatous facial reaction to injected cosmetic fillers – a presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E1-5.
121. Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, et al. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of polylactic acid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:393-8.