

Клинический случай семейной парциальной липодистрофии 3 типа у мужчины вследствие нового варианта р.Gly20Arg в гетерозиготном состоянии в гене *PPARG*

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0006

© И.В. Сергиенко¹, Н.А. Соничева², П.А. Васильев³, А.Б. Попова¹, Е.Л. Соркина⁴, О.Н. Иванова³, Д.Н. Нозадзе¹, Ю.А. Прус¹, Н.С. Курочкина¹, У.В. Чубыкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

² Национальная исследовательская Лига кардиологической генетики

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

⁴ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965; Соничева Наталья Александровна – ORCID 0000-0001-7766-1251; Васильев Петр Андреевич – ORCID 0000-0002-8249-343X; Попова Анна Борисовна – ORCID 0000-0003-4779-324X; Соркина Екатерина Леонидовна – ORCID 0000-0001-7006-0664, Иванова Ольга Николаевна – ORCID 0000-0002-8366-2004; Нозадзе Диана Нодариевна – ORCID 0000-0002-0088-071X; Прус Юлия Андреевна – ORCID 0000-0002-5663-3005; Курочкина Наталья Сергеевна – ORCID 0000-0001-8126-1330; Чубыкина Ульяна Валериевна – ORCID 0000-0003-2760-2792. Клинический случай семейной парциальной липодистрофии 3 типа у мужчины вследствие нового варианта р.Gly20Arg в гетерозиготном состоянии в гене *PPARG*. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;2(47):41–47. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.02.0006

Абстракт

Липодистрофия – крайне редко встречающаяся патология, ассоциированная с изменениями в структуре и функции жировой ткани, приводящая к инсулинорезистентности, эктопическому накоплению жира с тяжелыми метаболическими осложнениями. Представленный клинический случай демонстрирует молодого пациента мужского пола с верифицированным диагнозом парциальной липодистрофии с ранее неописанной мутацией в гене *PPARG*.

Ключевые слова: липодистрофия, жировая ткань, резистентность к инсулину, лептин, метрелептин, дислипидемия.

Lipodystrophy: the discovery of a new heterozygous pathogenic variant p.Gly20Arg in *PPARG* gene in a Russian patient

I.V. Sergienko¹, N.A. Sonicheva², P.A. Vasiliev³, A.B. Popova¹, E.L. Sorkina⁴, O.N. Ivanova³, D.N. Nozadze¹, Yu.A. Prus¹, N.S. Kurochkina¹, U.V. Chubikina¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

² National Research League for Cardiology Genetics

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

⁴ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Lipodystrophy is an extremely rare pathology associated with changes in the structure and function of adipose tissue, leading to insulin resistance and ectopic fat accumulation with severe metabolic complications. The case report focuses on a young male patient with a verified diagnosis of lipodystrophy with a mutation in the *PPARG* gene.

Keywords. Lipodystrophy, adipose tissue, leptin, metreleptin, dyslipidemia.

Липодистрофии – это крайне гетерогенная группа заболеваний, среди которых есть как приобретенные, так и врожденные формы. Общей их характеристикой является нарушение функции и структуры жировой ткани с полной или частичной потерей подкожно-жировой клетчатки, изменением ее топографии. Типичным клиническим проявлением всех типов липодистрофий являются развитие метаболического синдрома с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом, дислипидемией и, как следствие, жировым гепатозом и артериальной гипертензией.

Среди всех липодистрофий особую группу составляют наследственные липодистрофии, также отличающиеся высокой гетерогенностью и наследующиеся, как правило, по аутосомно-доминантному типу. Распространенность наследственных липодистрофий оценивается примерно в 1,3–4,7 случая на 1 миллион человек, однако имеет место явная гиподиагностика, и многие случаи липодистрофии остаются невыявленными. Так, в некоторых статьях описана возможная распространенность данного заболевания как менее 5 случаев на миллион человек [1], а систематический генетический скрининг предполагает, что 1 из 7000 человек может иметь липодистрофию [2]. Диагностика липодистрофий проводится крайне редко, во время клинического обследования пациентов жировая ткань систематически не исследуется, а многие симптомы неспецифичны. Зачастую диагноз устанавливается только после проведения ДНК-диагностики с выявлением патогенной мутации в определенном гене. Технологии секвенирования нового поколения с анализом панелей генов, экзома или генома, вероятно, позволят в ближайшем будущем обнаружить новые причинные генетические варианты и приведут к лучшему пониманию патофизиологии этих редких заболеваний [3]. Из-за своей неоднородности липодистрофия часто может быть не распознана или неправильно диагностирована, что нередко приводит к прогрессированию заболевания с развитием потенциально опасных для жизни осложнений.

На основании распределения жировой ткани липодистрофия подразделяется на генерализованную и частичную формы и может быть дополнительно классифицирована по этиологии (генетическая или приобретенная). Таким образом, существует четыре основных подтипа

липодистрофий: врожденная генерализованная липодистрофия, приобретенная генерализованная липодистрофия, семейная парциальная липодистрофия (СПЛ) и приобретенная частичная липодистрофия [4]. Диагностика врожденных генерализованных липодистрофий обычно происходит в неонатальном или детском периоде, поэтому в дальнейшем мы сконцентрируемся именно на врожденной парциальной липодистрофии. К настоящему времени описаны семь различных типов СПЛ (СПЛ 1 – СПЛ 7) и несколько других неклассифицированных форм частичной липодистрофии в контексте редких генетических синдромов с различными фенотипическими характеристиками и генетическими причинами (табл. 1) [5].

Фенотипической особенностью пациентов с парциальной липодистрофией является наличие нетипичного для здоровой популяции дефицита подкожной жировой ткани (не для всех форм) в области верхних и нижних конечностей, бедер, ягодиц с сохранением (а иногда и увеличением) жировой ткани в области лица, шеи и туловища. Аномальное распределение жировой ткани обычно начинает отмечаться в период полового созревания или позже, в зрелом возрасте, и иногда может приводить к контурированию мышц нижних конечностей или создавать впечатление «Кушингоидного фенотипа». При этом потеря жировой ткани возникает вне зависимости от недостатка питания [4].

Тяжесть метаболических нарушений пропорциональна степени липоатрофии. Основопологающим патогенетическим механизмом является ограниченная способность жировой ткани накапливать липиды, что приводит к измененной секреции адипокинов и эктопическому накоплению жировой ткани. Снижение количества нормальной жировой ткани, дефицит адипоцитокинов и в основном сывороточного лептина приводят к серьезным метаболическим осложнениям, включающим резистентность к инсулину, дислипидемию за счет гипертриглицеридемии с высоким риском развития панкреонекроза, неалкогольную жировую болезнь печени. Репродуктивная функция, как правило, сохранена, но у женщин отмечается снижение фертильности, высокий риск развития синдрома поликистоза яичников [6].

Диагноз основывается преимущественно на клинических данных, таких как аномальная топография

Таблица 1. Классификация парциальных липодистрофий, их распространенность и основные клинические проявления на основе базы OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

Семейные парциальные липодистрофии	Ответственный ген и тип наследования	Частота встречаемости	Основные клинические проявления
СПЛ 1, или Köbberling 1 тип	Неизвестен	Неизвестно	Потеря ПЖК конечностей
СПЛ 2, или Dunnigan тип, или LMNA-связанный тип	LMNA (кодирует белки ядерной ламины), аутосомно-доминантный	>500 пациентов	Потеря ПЖК конечностей и туловища (кроме шеи и лица)
СПЛ 3, или PPARG-связанный тип	PPARG (кодирует фактор транскрипции), аутосомно-доминантный	30 семей	Потеря ПЖК конечностей, особенно в дистальных отделах
СПЛ 4, или PLIN1-связанный тип	PLIN1 (кодирует компонент липидной капли), аутосомно-доминантный	4 семьи	Потеря ПЖК конечностей, мелкие адипоциты и усиленный фиброз жировой ткани
СПЛ 5, или CIDEC-связанный тип	CIDEC (кодирует индуктор клеточной гибели), аутосомно-рецессивный	1 пациент	Потеря ПЖК конечностей, многокамерные мелкие липидные капли в адипоцитах
СПЛ 6, или LIPE-связанный тип	LIPE (кодирует гормон-чувствительную липазу) аутосомно-рецессивный	2 семьи	Более позднее начало перераспределения ПЖК, типичные метаболические нарушения, дистрофия мышц
СПЛ 7, или CAVI1-связанный тип	CAVI1 (кодирует основной белок кавеол плазматической мембраны клеток), аутосомно-доминантный	3 пациента	Потеря ПЖК, врожденная катаракта, неврологические изменения, особенности фенотипа
АКТ2-связанный тип СПЛ	АКТ2 (кодирует фактор дифференцировки адипоцитов)	1 семья	Потеря ПЖК конечностей

Примечания: СПЛ – семейная парциальная липодистрофия, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка.

жировой ткани и признаки резистентности к инсулину, дислипидемия в липидограмме, и требует подтверждения с помощью ДНК-диагностики (табл. 2). В дополнение к антропометрии и традиционной визуализации новые методы, такие как цветовая визуализация жировой ткани, позволяют более точно оценить распределение жира и дифференцировать липодистрофические синдромы от общего фенотипа метаболического синдрома. Лечение пациентов с липодистрофией является сложной задачей. Предварительные данные об использовании агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и ингибиторов котранспортера натрия-глюкозы 2 типа (SGLT2) в случаях СПЛ показали многообещающие результаты со снижением

общей потребности в инсулине и улучшении контроля гликемии. Наконец, в настоящее время проводятся исследовательские испытания новых терапевтических средств для лечения СПЛ [8, 9], таких как аналог гормона лептина.

Использование аналога лептина человека, метрелептина, недавно было одобрено FDA. Препарат был зарегистрирован в США в 2014 году для пациентов с врожденной или приобретенной генерализованной липодистрофией, а также одобрен в Японии для лечения сахарного диабета и/или гипертриглицеридемии у пациентов с врожденной или приобретенной липодистрофией (генерализованной или частичной). В 2018 году метрелептин был зарегистрирован в Европейском

Таблица 2. Гены, отвечающие за развитие липодистрофий, корреляция генотипа с фенотипом, тип наследования [7]

Ген	Фенотип, клиника	Уровень липидов	Тип наследования
<i>AGPAT2</i>	Общая, тип 1, костные поражения	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>AKT2</i>	Частичная семейная (одна семья)	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АД
<i>BSCL2/seipin</i>	Общая, тип 2, выраженный дефицит жировой ткани, умеренная задержка умственного развития, кардиомиопатии, диабет	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>CAV1/caveolin1</i>	Общая, тип 3, карликовый рост, дефицит вит. Д (один случай)	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>CIDEA</i>	Частичная семейная, тип 5, белые адипоциты с многогнездными каплями липидов (один случай)	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>FOS/c-FOS</i>	Общая, задержка роста (один случай)	Высокий ОХ, ХС-ЛНП	Неопределенный
<i>INSR</i>	Диабет	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	Неопределенный
<i>LEP</i>	Ожирение, выраженный дефицит лептина	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>LMNA/lamin A/C</i>	Частичная семейная, тип 2, избыток жировой ткани на лице и шее в период полового созревания, дилатационная кардиомиопатия	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АД
<i>PLIN1/perilipin</i>	Частичная семейная, тип 4, усиление процессов фиброза, небольшие белые адипоциты	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АД
<i>PPARG/PPARγ</i>	Частичная семейная, тип 3, сахарный диабет тип 2, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия в возрасте от 20 лет	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АД
<i>PTRF/cavin 1</i>	Общая, тип 4, пилорический стеноз, мышечная дистрофия (всего 20 случаев)	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР
<i>ZMPSTE24</i>	Тип В	Низкий ХС-ЛВП, высокий ТГ	АР

Примечания: ОХ – общий холестерин; ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды; АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный.

союзе для взрослых и детей в возрасте ≥ 2 лет с генерализованной липодистрофией, а также для взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет с частичной липодистрофией (семейной или приобретенной), у которых стандартные методы лечения не достигли адекватного метаболического контроля (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta>).

Метрелептин – рекомбинантный аналог лептина человека – является единственной специфической терапией, доступной для лечения липодистрофий человека [10–12].

Применение метрелептина у таких пациентов продемонстрировало улучшение метаболического профиля, общего состояния и репродуктивной функции. Метрелептин используется в виде инъекций, вводимых один раз в день подкожно в качестве заместительной терапии для лечения осложнений дефицита лептина у пациентов в возрасте ≥ 2 лет с генерализованной липодистрофией и у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с парциальной липодистрофией, которым не удалось достичь адекватного метаболического контроля с помощью стандартных методов лечения. Метрелептин обычно хорошо переносится. Метрелептин улучшает метаболические нарушения, связанные с генерализованной или частичной липодистрофией, в том числе у педиатрических пациентов [5].

Из-за своей неоднородности липодистрофия часто может быть не распознана или неправильно диагностирована, что нередко приводит к прогрессированию заболевания с развитием потенциально опасных для жизни осложнений. Описаны клинические случаи молодых пациентов с ошибочно диагностируемыми случаями сахарного диабета (в том числе и сахарного диабета 1 типа), лечение которых традиционными гипогликемическими препаратами не приводило к нормализации уровня глюкозы, а добавление специфического препарата для лечения липодистрофий (метрелептина) привело не только к нормализации гликемического профиля, но и уровня триглицеридов в плазме крови [13].

Клинический случай

В НМИЦ кардиологии на консультацию к липидологу обратился пациент 49 лет. На момент осмотра пациент жалоб активно не предъявлял, наследственность отягощена (мать пациента (68 лет) трижды перенесла острое нарушение мозгового кровообращения, первый инсульт – в 65 лет; были эпизоды острого панкреатита, тяжелая гипертриглицеридемия и установлен сахарный диабет 2 типа). В анамнезе пациента с 40 лет – повышение АД, на терапии амлодипином 10 мг в комбинации с лизиноприлом 20 мг достигнут целевой уровень АД, с 46 лет – сахарный диабет 2 типа, по поводу которого постоянно принимает метформин 1000 мг 2 раза в день.

Поводом для обращения послужили выявленные изменения в липидном и глюкозном профилях. При плановом анализе крови у пациента уровень глюкозы составил 14,08 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 8,6%; общий холестерин – 11,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 1,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 2,0 ммоль/л, триглицериды – 10,9 ммоль/л. При этом также обращало на себя внимание увеличение уровня холестерина липопротеидов очень низкой плотности в 20 раз (до 7,6 ммоль/л). При электрофорезе липидов выявлено повышение уровня триглицеридов в липопротеидах очень низкой плотности в 12 раз (5,6 ммоль/л). При этом при объективном осмотре субъективно жировая ткань распределена равномерно, индекс массы тела в норме (23,7 кг/м², рост 172 см, вес 70 кг). Однако несмотря на это, при проведении дополнительных методик оценки распределения жировой ткани, обращает на себя внимание висцеральное ожирение.

С подозрением на наследственные нарушения липидного обмена пациент был отправлен на консультацию врача-генетика в ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова. На консультации была заподозрена парциальная липодистрофия и было принято решение о проведении ДНК-диагностики. Диагностика проводилась с помощью кастомной панели из 60 генов «Дислипидемии», список генов представлен в Приложении 1.

Результаты ДНК-анализа

В экзоне 6 гена *PPARG* был выявлен вариант: нуклеотидная замена NM_015869.4:c.1214T>C в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x529), p.Leu405Pro. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD, не зарегистрирован ни в базах клинически значимых вариантов, ни в Mastermind. Биоинформатический анализ свидетельствует о высокой вероятности патогенности (VarSome_LikelyPathogenic).

В экзоне 1 гена *LDLR* был выявлен вариант: нуклеотидная замена NM_000527.4:c.58G>A в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x803), p.Gly20Arg. Популяционная частота альтернативного аллеля (MAF), по данным базы gnomAD, составляет 0,000731. В базах клинически значимых вариантов (HGMD, ClinVar) классифицирован неоднозначно – от доброкачественного до патогенного.

По совокупности данных, опираясь на Рекомендации для интерпретации данных, полученных методом Next Generation Sequencing (NGS) [14, 15], обнаруженный генетический вариант в гене *PPARG* был определен как вероятно-патогенный. Второй вариант в гене *LDLR* оценен как вариант неопределенного клинического значения, который, вероятнее всего, не имеет отношения к фенотипу пациента.

Была проведена валидация выявленного варианта с помощью прямого секвенирования по Сенгеру, затем проведен анализ сегрегации данного варианта в ядерной семье – данная мутация была обнаружена у матери пробанда в гетерозиготном состоянии, что подтверждает ее патогенность.

Таким образом, по результатам клинической картины и проведенного молекулярно-генетического анализа, для пациента был установлен диагноз: «Парциальная липодистрофия, тип 3, обусловленная патогенным генетическим вариантом в гене *PPARG*, в гетерозиготном положении» (OMIM: 604367) (МКБ10: E88.1).

Пациент был направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для наблюдения и дальнейшей терапии.

Пациенту с целью контроля гликемии и метаболизма липидов, а также влияния на прогноз и течение липодистрофии были назначены метформин 1000 мг дважды в день, ингибитор фермента дипептидилпептидазы-4, который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 типа и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида – линоглиптин 5 мг утром однократно, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа – эмпаглифлозин 25 мг утром однократно, а также статин – розувастатин 40 мг и фибрат – фенофибрат 145 мг однократно, и, кроме того, назначен прием эйкозапентаеновой кислоты по 1-2 г дважды в день. Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для инициации терапии метрелептином. Данный пациент внесен в международный регистр липодистрофий.

У пациента имеется крайне высокий уровень общего холестерина и триглицеридов, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом как по пути повышения общего холестерина, так и по остаточному риску. Кроме того, учитывая уровень триглицеридов более 5 ммоль/л, высокую вероятность развития панкреонекроза, только интенсивная гиполипидемическая терапия способна предотвратить эти грозные осложнения. Выявленная нами крайне редко встречающаяся особая форма дислипидемии представляет собой редкий фенотип развития атеросклероза. Очень

малое число случаев липодистрофии может привести к тому, что в реальной клинической практике эти фенотипы могут оставаться нераспознанными. В нашем случае только генетический анализ позволил определить мутацию и поставить диагноз. Данный вариант *p.Leu405Pro* в гене *PPARG* ранее не был описан ни в контрольных базах данных здоровых людей, ни в базах клинически значимых вариантов, у нашего пациента он встречается впервые. Ген *PPARG* является важным регулятором адипогенеза, и эмбриональные стволовые клетки, несущие мутацию потери функции гена *PPARG*, не дифференцируются в адипоциты [16]. Гомозиготные нонсенс варианты или делеции этого гена приводят к летальному исходу [17]. С помощью промотора адипонектина было показано на мышинной модели, что удаление одной копии гена *PPARG* в адипоцитах приводит к тяжелому фенотипу липодистрофии [18]. У мышей была выражена гиполептинемия, гипоадипонектинемия и резистентность к инсулину с массивным стеатозом печени и пятикратным увеличением уровня триглицеридов в плазме крови, что доказывает важное участие данного гена в развитии липодистрофий и его роль в гомеостазе триглицеридов.

Работа мультидисциплинарной команды в составе кардиологов, эндокринологов и генетиков приводит к эффективному и комплексному обследованию пациентов, быстрой диагностике и назначению оптимальной терапии. Повышение информированности врачей о подобной патологии должно оптимизировать направление пациентов в липидные центры для верификации диагноза и подбора терапии, а также для направления на генетическое исследование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Приложение 1

Список генов, входящих в панель «Дислипидемии» в ФГБНУ МГНЦ им. Н. П. Бочкова

ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, ALMS1, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, BSCL2, CAV1, CAV2, CETP, CH25H, CIDEC, COQ2, CPT2, CREB3L3, GSK, GPD1, GPIIIBP1, HNF1A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LMNA, LMNB2, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC1L1, NPC2, PCSK9, PLIN1, PLTP, PP1R17, PPARA, PPARG, PTRF, PYGM, SAR1B, SCARB1, SLCO1B1, SLCO1B3, STAP1.

Список литературы / References

1. Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankbar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:375. doi: 10.2147/DMSO.S130810.
2. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, Van Hout C, Yadav A, Colonie R, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes.* 2020;69:249-258. doi: 10.2337/db19-0447.
3. Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol.* 2022;12:803189. doi: 10.3389/fendo.2021.803189.
4. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cbeung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4500-4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466.
5. Christos B, Angeliki X, Alexandra B, Stelios T. et al. Familial Partial Lipodystrophy (FPLD): Recent Insights. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13:1531-1544. doi: 10.2147/DMSO.S206053.
6. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004; 350(12):1220-1234. doi: 10.1056/NEJMra025261.
7. Prieur X, May CL, Magrù J, Cariou B. Congenital Lipodystrophies and Dyslipidemias, *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16(9):437. doi: 10.1007/s11883-014-0437-x.
8. Banning F., Rottenkolber M., Freibothe I., Seissler J., Lechner A. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy Type 2 and successful long-term treatment with a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabet Med.* 2017; 34(12):1792-1794. doi: 10.1111/dme.13527.
9. Kawana Y, Imai J, Sawada S, Yamada T, Katagiri H. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Improves Complications of Lipodystrophy: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2017; 166(6):450-451. doi: 10.7326/L16-0372.
10. Akinci B, Meral R, Oral EA. Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. *Curr Diab Rep.* 2018; 18(12):139. doi: 10.1007/s11892-018-1100-7.
11. Friedman JM, Mantzoros CS. 20 years of leptin: from the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism.* 2015; 64(1):1-4. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.023.
12. Cook K, Ali O, Akinci B, Foss de Freitas MC, Montenegro RM, Fernandes VO, et al. Effect of Leptin Therapy on Survival in Generalized and Partial Lipodystrophy: A Matched Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(8):e2953-e2967. doi: 10.1210/clinem/dgab216.
13. Lambadiari V, Kountouri A, Maratou E, Liatis S, George D. Dimitriadis and Fredrik Karpe. Case Report: Metreleptin Treatment in a Patient With a Novel Mutation for Familial Partial Lipodystrophy Type 3, Presenting With Uncontrolled Diabetes and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:684182. doi: 10.3389/fendo.2021.684182.
14. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика* 2019; 18(2): 3-23 DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
15. Соркина ЕЛ, Калашиникова МФ, Лиходей НВ, Кокшарова ЕО, Устюжанин ДВ, Майоров АЮ, Шестакова МВ, Тюльпаков А.Н. Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена PPARγ): первое описание клинического случая в России. *Сахарный диабет.* 2015;18(3):99-105.
16. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell.* 1999; 4:611-7. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80211-7.
17. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell.* 1999; 4(4):585-95. doi: 10.1016/s1097-2765(00)80209-9.
18. Wang F, Mullican SE, DiSpirito JR, Peed LC, Lazar MA. Lipoatrophy and severe metabolic disturbance in mice with fat-specific deletion of PPARγ. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110(46):18656-61. doi: 10.1073/pnas.1314863110.