

Развитие метаболического синдрома в молодом возрасте как проявление семейной парциальной липодистрофии 3 типа (дефект гена *PPARG*): первое описание клинического случая в России

Соркина Е.Л.¹, Калашникова М.Ф.¹, Лиходей Н.В.¹, Кокшарова Е.О.², Устюжанин Д.В.³, Майоров А.Ю.^{1,2}, Шестакова М.В.^{1,2}, Тюльпаков А.Н.²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

³ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия
(генеральный директор — академик РАН Е.И. Чазов)

Распространенность метаболического синдрома (МС) во всем мире крайне высока (около 20–25%), разработаны диагностические критерии этого состояния, показана его связь с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза и смертности от них в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Однако до сих пор нет единого представления о причинах развития МС; ключевая роль отводится сочетанию наследственной предрасположенности к инсулинорезистентности (ИР) и факторам внешней среды. Особого внимания требует развитие МС в молодом возрасте, что может быть проявлением наследственной липодистрофии. Впервые в России описана семья (3 клинических случая) с семейной парциальной липодистрофией (СПЛД) 3-го типа, обусловленной гетерозиготной мутацией p.R212Q в гене *PPARG* (MIM#601487). Изучение редких форм наследственной ИР, в частности, СПЛД, способствует лучшему пониманию такой распространенной клинической проблемы как МС.

Ключевые слова: метаболический синдром; семейная парциальная липодистрофия 3-го типа; *PPARG*, инсулинорезистентность; нарушение толерантности к глюкозе; *acanthosis nigricans*; синдром поликистозных яичников

Development of metabolic syndrome at a young age as a manifestation of familial partial lipodystrophy type 3 (*PPARG* mutation): the first description of its clinical case in Russia.

Sorkina E.L.¹, Kalashnikova M.F.¹, Likhodey N.V.¹, Koksharova E.O.², Ustyuzhanin D.V.³, Mayorov A.Yu.^{1,2}, Shestakova M.V.^{1,2}, Tiulpakov A.N.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Moscow, Russian Federation

³Cardiology Research Center, Moscow, Moscow, Russian Federation

Metabolic syndrome (MS) is extremely common (20%–25% of the world's population), and its diagnostic criteria are defined and well known. It has been shown that patients who have MS are twice as likely to die from a cardiovascular complication and three times as likely to suffer from it compared with patients without MS. However, the underlying cause of MS remains to be clearly elucidated, although inherited factors, such as insulin resistance (IR), and external factors are considered to play a key role in this process. Special attention should be paid to MS in young patients, who may present the first manifestation of inherited lipodystrophy. The study describes the first known family in Russia (three clinical cases) with familial partial lipodystrophy (FPLD) type 3 caused by heterozygous p.R212Q *PPARG* mutation (MIM#601487). The study reports rare forms of inherited IR, such as FPLD, and contributes to a better understanding of common disorders such as MS.

Key words: metabolic syndrome; familial partial lipodystrophy type 3; *PPARG*; insulin resistance; impaired glucose tolerance; *acanthosis nigricans*; polycystic ovary syndrome

DOI: 10.14341/DM2015399-105

Сахарный диабет. 2015;18(3):99-105

Распространенность метаболического синдрома (МС) во всем мире крайне высока (около 20–25%); показана его связь с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза и смертности от них в 3 раза по сравнению с общей популяцией [1]. Основными общепринятыми диагностическими критериями МС, согласно консенсусу International Diabetes Federation (IDF) от 2006 г. [1], являются:

- центральное ожирение (окружность талии для представителей европеоидной расы ≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин);
- гипертриглицеридемия ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) до начала специфического лечения, или гиполлипидемическая терапия в анамнезе;
- снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) для женщин, до начала специфического лечения, или гиполлипидемическая терапия в анамнезе;
- повышение систолического артериального давления (АД сист) ≥ 130 или диастолического (АД диаст) ≥ 85 мм рт.ст., до начала специфического лечения, или антигипертензивная терапия в анамнезе;
- повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л), до начала специфического лечения, или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа.

Однако до сих пор нет единого представления о причинах развития МС; ключевая роль отводится сочетанию наследственной предрасположенности к инсулинорезистентности (ИР) и факторам внешней среды. Особого внимания требует развитие МС в молодом возрасте, что может быть проявлением наследственной липодистрофии. Наследственные липодистрофии – это группа редких заболеваний, характеризующихся полной или частичной потерей подкожно-жировой клетчатки (ПКЖК), а также ее неправильным распределением. В зависимости от степени потери подкожного жира выделяют генерализованные и парциальные липодистрофии. Для семейных парциальных липодистрофий (СПЛД) характерно развитие метаболических нарушений: сахарного диабета с выраженной ИР, *acanthosis nigricans*, дислипидемии, стеатоза печени, артериальной гипертензии, синдрома поликистозных яичников. Среди СПЛД наиболее часто встречается 2 тип – ламинопатии, развивающиеся вследствие мутации *LMNA* [2]. Однако за последние 16 лет (с момента первого описания в 1999 г.) описано 8 семей с СПЛД 3 типа, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене *PPARG*. Для СПЛД 3 типа характерно более мягкое клиническое течение и меньшая выраженность патологического перераспределения подкожно-жировой клетчатки, при сохраняющихся проявлениях МС [3]. Таким образом, данный вариант СПЛД требует особого внимания клиницистов для своевременного установления диагноза в случаях сочетания выраженных метаболических нарушений в молодом возрасте, что способствует более эффективному лечению пациентов и проведению медико-генетического консультирования их семей [4].

Описание клинического случая

Пациентка А. наблюдалась в клинике эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с 2012 г. (возраста 25 лет) по поводу синдрома поликистозных яичников с ИР, нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, отсутствия беременности в течение 2 лет половой жизни без предохранения.

При осмотре обращают на себя внимание:

- гирсутизм (гирсутное число 18);
- неравномерное распределение подкожно-жировой клетчатки: липогипертрофии в области лица, шеи, надключичных областях, избыточное развитие в абдоминальной области (окружность талии 86 см, окружность бедер 96 см), достаточное количество на верхних конечностях, липодистрофии в области голеней, бедер, ягодиц, живота (рис. 1);
- умеренно выраженный *acanthosis nigricans* в области подмышечных впадин (рис. 2);
- рост 164 см, вес 74 кг, ИМТ = 27,5 кг/м².

Из анамнеза известно, что пациентка с детства страдает мочекаменной болезнью (микролиты правой почки), раннее развитие нормальное. Менархе с 13 лет, менструальный цикл нерегулярный: менструации по 5–6 дней через 30–90 дней, болезненные. В 23 года по поводу ановуляторной олигоменореи принимала оральные контра-



Рис. 1. Внешний вид пациентки А. Красной стрелкой обозначены зоны липогипертрофии; черной стрелкой обозначены зоны липодистрофии



Рис. 2. *Acanthosis nigricans* подмышечных впадин пациентки А.

цептив (комбинированный препарат этинилэстрадиола и дроспиренона) в течение 6 мес, после чего появились множественные ксантомы на ягодицах, спине, плечах, впервые были выявлены дислипидемия и гепатоспленомегалия. В возрасте 25 лет с жалобами на периодические боли в правом подреберье находилась на обследовании в гастроэнтерологическом отделении, где были диагностированы неалкогольный стеатогепатит, хронический холецистит, полип желчного пузыря, проведен курс гепатопротекторной и желчегонной терапии препаратом урсодезоксихолиевой кислоты с улучшением. При обследовании выявлена гиперинсулинемия (инсулин 20 мкЕд/мл при норме до 17) и инсулинорезистентность (глюкоза плазмы натощак 4,9 ммоль/л, расчетный индекс НОМА-IR 4,4, при норме до 2,7), дислипидемия (триглицериды 10,35 ммоль/л, общий холестерин 7,00 ммоль/л, холестерин ЛПОНП 2,07 ммоль/л), гиперурикемия (мочевая кислота 450,9 мкмоль/л при норме до 416,5).

С 2013 г. (26 лет) повышение АД максимально до 180/100 мм рт. ст. и ЧСС до 100–110 уд/мин. При ЭхоКГ: расширение полости левого предсердия; клапаны интактны, легкая подклапанная регургитация; ложная хорда левого желудочка. При УЗИ органов брюшной полости – умеренное увеличение печени (левая доля 86 мм, правая доля 168 мм) и диффузные изменения по типу жирового гепатоза, значительное увеличение селезенки (162×56 мм), при УЗИ органов малого таза – мультифолликулярные яичники (39×31×24 мм), признаки хронической ановуляции. При МР-спектроскопии печени (на базе ФГБУ РКНПК МЗ РФ) в двух объемах в 6 и 7 сегментах левой доли процентное содержание жировой ткани составило 38% и 56% соответственно (норма до 6,5%), что позволяет верифицировать у пациентки наличие жирового гепатоза (рис. 3).

В 2015 г. был впервые проведен пероральный глюкозотолерантный тест: глюкоза плазмы натощак 4,6 ммоль/л (4,1–5,9), через 2 ч после приема 75 г глюкозы – 11,0 ммоль/л, что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе. Гиперкортицизм исключен с помощью исследования суточной экскреции свободного кортизола с мочой. При проведении гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

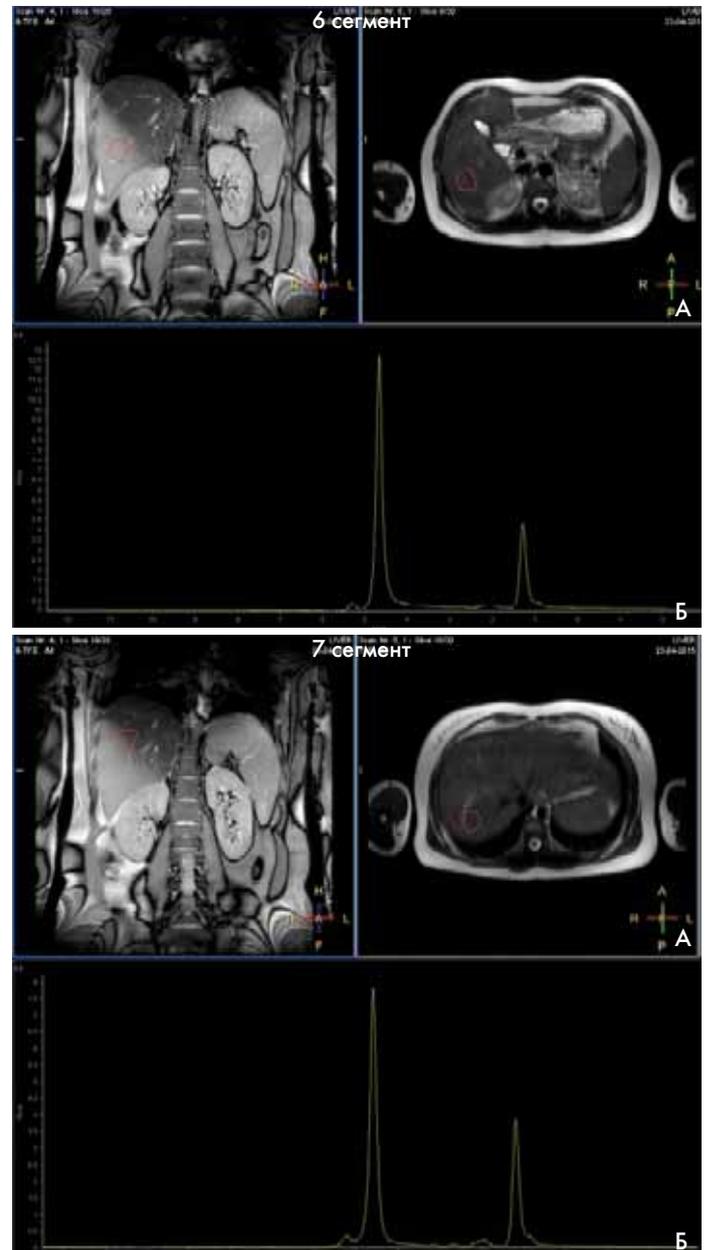


Рис. 3. МР-спектроскопия 6 и 7 сегментов печени пациентки А: а) позиционирование объема для выполнения спектроскопии на фронтальном и аксиальном срезах; б) МР-спектр, видны крупные пики воды (4,7 ppm) и жира (1,3 ppm).

в 2015 г.: М-индекс = 3,56 мг/кг/мин, что соответствует умеренно выраженной ИР (норма более 6, слабая 4–6, выраженная – менее 2). При гормональном обследовании лептин – 5,3 нг/мл (1,1–27,6), ТТГ – 1,4 мкЕд/мл (0,4–4,0), прогестерон – 1,0 нмоль/л (10,6–89,1), тестостерон – 2,9 нмоль/л (0,5–2,6), андростендион – 22,1 нмоль/л (1,0–11,5), ДГЭАС – 15,1 мкмоль/л (1,0–11,7), эстрадиол – 175 пмоль/л (77–277), пролактин – 196 мкЕ/мл (40–670), интактный паратгормон – 1,7 пмоль/л (1,3–6,8).

Семейный анамнез

У отца пациентки А., 56 лет – сахарный диабет (СД) с 54 лет (на инсулинотерапии, компенсация удовлет-

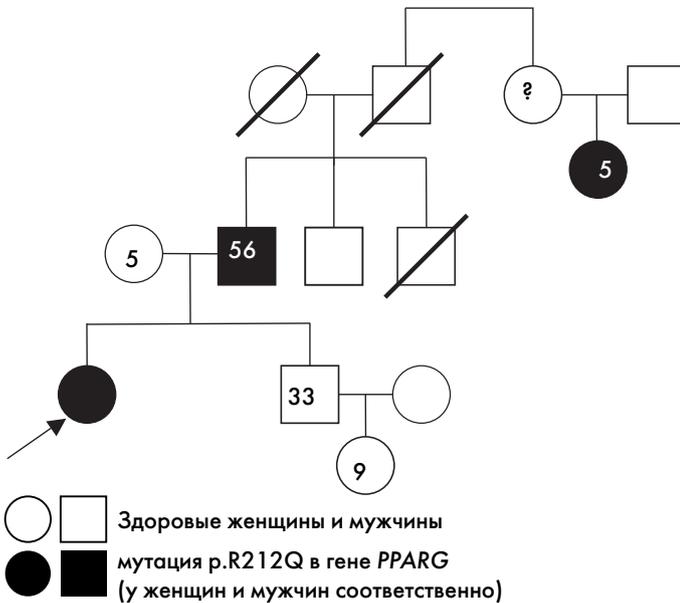


Рис. 4. Генеалогическое древо семьи А.

ворительная), артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, ревматоидный артрит с 30 лет, подагра, расширение варикозных вен прямой кишки.

У двоюродной сестры отца, 54 лет – дислипидемия с преимущественным повышением уровня триглицеридов (максимально до 26 ммоль/л), ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 3 функциональный класс. Перенесла 2 острых инфаркта миокарда в 2009 и 2012 гг. Атеросклероз аорты, аортальный стеноз атеросклеротического генеза, гемодинамически не значимый. Гипертрофия левого желудочка. Панкреонекроз в 2007 г. Сахарный диабет (гликемия натощак 7,3 ммоль/л) с 2014 г., гиперурикемия.

Учитывая характерное перераспределение ПКЖК по типу парциальной липодистрофии, наличие *acanthosis nigricans*, синдрома поликистозных яичников, гиперандрогении, ИР и нарушенную толерантность к глюкозе, артериальную гипертензию и дислипидемию с преимущественным повышением уровня триглицеридов в молодом возрасте, а также семейный анамнез, у пациентки А. был заподозрен диагноз «СПЛД».

Молекулярно-генетические исследования

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. У пробанда молекулярно-генетический анализ проводился методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent) с использованием панели Custom Ion Ampliseq, включавшей праймеры для мультиплексной амплификации следующих генов: *ZMPSTE24*, *LMNA*, *BSCL2*, *PLIN1*, *PTRF*, *LMNB2*, *POLD1*, *AKT2*, *CIDEC*, *PIK3CA*, *PPARG*, *PSMB8*, *CAVI*, *PPP1R3A* и *AGPAT2*. Биоинформатическая обработка данных секвенирования проводилась с использованием пакета программ ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org/>). Молекулярно-генетический анализ фрагмента гена *PPARG* у родственников пробанда проводился ме-

тодом секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems, США). В качестве референсной последовательности кодирующей области *PPARG* использовали ссылку Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM_015869.4. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями den Dunnen J.T. и Antonarakis S.E. [5]. От всех обследованных членов семьи было получено письменное информированное согласие на проведение генетического исследования.

У пробанда в гене *PPARG* была выявлена гетерозиготная транзиция аденин-гуанин в позиции 635 (с.635G>A), приводящая к замене аргинина на глутамин в позиции 212 (p.R212Q). Аналогичная мутация была также выявлена у отца пациентки и его двоюродной сестры, при этом у 2 здоровых родственников (матери и брата пациентки) в данном фрагменте гена *PPARG* была обнаружена последовательность дикого типа.

Замена p.R212Q ранее не описана. При анализе патогенности аминокислотной замены с помощью предикторов пакета программ ANNOVAR мутация p.R212Q была аннотирована как патогенная. Аргинин в позиции 212 находится в консервативной области рецептора – ДНК-связывающем домене. Данный аминокислотный остаток является высококонсервативным и присутствует у всех позвоночных.

Проводимое лечение и динамическое наблюдение

Пациентке А. показано соблюдение гипокалорийной диеты со строгим ограничением жиров животного происхождения, легкоусвояемых углеводов, с достаточным содержанием пищевых волокон. В лечении пациентов с наследственными липодистрофиями большую роль играет соблюдение строгой антиатерогенной диеты, например, средиземноморской. Также пациентке показаны регулярные физические нагрузки, как аэробные, так и анаэробные [6]. Несмотря на прогресс в понимании этиологии и патогенеза заболевания, этиотропное лечение СПЛД на сегодняшний день пока недоступно, поэтому проводится симптоматическая терапия. В 2013 г. Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрило применение метрелептина в качестве патогенетического лечения генерализованных липодистрофий, однако вопрос безопасности и эффективности терапии лептином при СПЛД остается открытым – клинические исследования еще не завершены. Поскольку основными причинами смертности пациентов с липодистрофиями являются сахарный диабет и его поздние осложнения, рецидивирующий острый панкреатит вследствие выраженной гипертриглицеридемии, цирроз в исходе длительно существующего стеатоза печени и последствия атеросклероза сосудов, основные лечебные мероприятия должны быть направлены на профилактику и лечение метаболических осложнений [7].

С мая 2012 г. пациентке А. был назначен метформин в суточной дозе 1000 мг с положительным эффектом: уменьшилась выраженность ИР – индекс НОМА-IR

3,5 по сравнению с 4,4 в 2012 г. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} в настоящее время на фоне проводимой терапии 4,8%. Показано продолжение приема метформина. Единственным доступным средством патогенетической терапии СД, развивающегося как следствие СПЛД, являются тиазолидиндионы (агонисты рецепторов гамма-PPAR). В случае прогрессирования нарушения углеводного обмена у пациентки А до СД, тиазолидиндионы, в сочетании с метформином, будут сахароснижающими препаратами выбора.

При обследовании в клинике эндокринологии в 2015 г., через 2 года после начала постоянного приема фенофибрата, было выявлено существенное улучшение показателей липидного обмена по сравнению с 2012 г.: общий холестерин 4,36 ммоль/л (по сравнению с 7,00), триглицериды 4,43 ммоль/л (по сравнению с 10,35 ммоль/л), холестерин ЛПНП 2,66 ммоль/л (2,6–4,2), холестерин ЛПВП 0,81 ммоль/л (0,7–2,3). На фоне проводимого лечения периодически отмечается тенденция к умеренному повышению АлАТ 64 ед/л (5–49), АсАТ 42 ед/л (0–34), рекомендовано продолжить курсы гепатопротекторной терапии и фенофибрата, под контролем уровня печеночных трансаминаз. Отмечается нормализация показателей азотистого обмена (мочевая кислота 307 мкмоль/л при норме до 350), ремиссия мочекаменной болезни.

Пациентка принимала различные антигипертензивные препараты, однако наилучший эффект (поддержание АД на уровне 120/80 мм рт.ст. и ЧСС менее 90 уд/мин) достигается при приеме бисопролола 2,5 мг/сут. При приеме антигипертензивных препаратов из других групп даже в малых дозах артериальное давление снижается избыточно, а ЧСС сохраняется повышенной.

Обсуждение

Таким образом, у пациентки А. был диагностирован вариант синдрома Даннигана – СПЛД 3 типа, развитие которого можно с высокой вероятностью связать с гетерозиготной мутацией в гене *PPARG*, кодирующем белок $PPAR\gamma$ (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, тип гамма), необходимый для дифференцировки жировой ткани *in vivo* и *in vitro* [8].

Общая распространенность синдрома Даннигана (СПЛД 2 и 3 типа), по оценкам различных специалистов, составляет около 1 случая на 1 миллион населения [7], однако окончательная оценка распространенности будет произведена после создания международного регистра наследственных липодистрофий: не исключено, что многие случаи остаются не диагностированными в связи с низкой осведомленностью специалистов о данном заболевании.

Впервые дефект в гене *PPARG* при МС был описан Barroso I. и соавт. [9] в 1999 г. у 2 из 85 исследуемых пациентов с тяжелой ИР, родственно не связанных между собой. У пациентки 15 лет с первичной аменореей, гирсутизмом, *acanthosis nigricans* и гиперинсулинемией была

обнаружена мутация p.V290M. К 17 годам у этой пациентки также развился СД2 и была обнаружена артериальная гипертензия, контролируемая приемом бета-блокаторов. У другой пациентки с выраженной ИР, СД2 и артериальной гипертензией с возраста 20 лет была выявлена мутация p.P467L. Такая же мутация была выявлена у ее 30-летнего сына, также страдающего сахарным диабетом и артериальной гипертензией с молодого возраста. Все выявленные мутации были гетерозиготными транзиготными. В 2003 г. Savage D.V. и соавт. [10] при детальном изучении характеристик первых пациентов с выявленными мутациями *PPARG* обнаружили фенотип парциальной липодистрофии, пропущенный при рутинном обследовании, и клинические проявления, характерные для СПЛД. После обнаружения связи мутации *PPARG* с липодистрофией, этот синдром был обозначен как СПЛД 3 типа (MIM#604367).

Для повышения диагностической точности, особенно при обследовании мужчин, необходимо применение дополнительных методик измерения количества жировой ткани (например, МРТ или денситометрии «Total body»). В недавних исследованиях с помощью МРТ была количественно показана разница в распределении подкожного жира конечностей у пациентов с СПЛД 2 и 3 типа: при 3 типе потеря подкожного жира (липоатрофия) была существенно менее выражена [11].

В 2002 г. Hegele R.A. и соавт. [12] описали семью в Канаде, 4 человека в которой страдали СПЛД, но мутации гена *LMNA* не было выявлено, и авторы решили проверить ген *PPARG* и обнаружили гетерозиготную мутацию p.F388L в экзоне 5 у всех больных родственников. Мутация располагалась в консервативном участке и приводила к изменению структуры рецептора в его лиганд-связывающей зоне.

В том же 2002 г. Agarwal A.K. и Garg A. [13] обнаружили гетерозиготную мутацию p.R425C в гене *PPARG* у женщины с СПЛД. У 4 ее здоровых родственников мутации не было.

В 2006 г. Francis G.A. и соавт. [14] была описана еще одна семья с СПЛД 3 типа. Мать имела характерную потерю ПКЖК на конечностях, но участков липогипертрофий не было; у нее был СД с выраженной ИР, тяжелой гипертриглицеридемией и рецидивирующим панкреатитом, а у ее дочери-подростка было нормальное распределение ПКЖК, но при обследовании отмечались гиперинсулинемия и дислипидемия. Заболевание было вызвано нонсенс-мутацией Y355X в гене *PPARG*, приводящей к образованию нестабильного, транскрипционно неактивного белка без доминантно-негативной активности по отношению к рецептору дикого типа.

В 2007 г. Ludtke A. и соавт. [15] обнаружили еще одну гетерозиготную мутацию *PPARG* (C190S) у 3 пациентов в одной семье с парциальной липодистрофией. Мутация была расположена в ДНК-связывающей области, и мутантный белок обладал значительно меньшей способностью к активации гена-репортера, чем дикого типа *PPAR*-гамма, даже при назначении росиглитазона. Доминантно-негативная активность не обнаружена. У здо-

Сахарный диабет. 2015;18(3):99-105

ровых членов семьи, а также у 124 человек контрольной группы, мутации обнаружено не было.

В 2007 г. Monajemi H. и соавт. [4] обнаружил гетерозиготную мутацию гена *PPARG* у пациентки 31 года с СПЛД. Женщина с раннего детства страдала липодистрофией и сахарным диабетом с выраженной ИР и гипертриглицеридемией, приводящей к повторным панкреатитам. Гетерозиготная транзигация р. R194W в консервативном ДНК-связывающем домене рецептора была обнаружена при обследовании пациентки, но не 100 здоровых представителей европеоидной расы. *In vitro* исследование мутантного белка выявило, что р. R194W не может связывать ДНК и не обладает транскрипционной активностью. Авторы пришли к выводу, что мутация р. R194W нарушает связывание ДНК посредством гаплонедостаточности и приводит к клиническим проявлениям и метаболическим осложнениям СПЛД 3 типа.

В 2011 г. Visser M.E. и соавт. [11] провели интересное исследование. По результатам анализа баз данных 3 клиник (5221 человек) было отобрано 24 пациента с СД и признаками выраженной ИР, которую авторы определили, как использование ≥ 100 ЕД инсулина в день при ИМТ ≤ 27 кг/м². Из этих пациентов 5 имели клинические проявления липодистрофии, у 2 из них диагноз был подтвержден обнаружением мутации в гене *LMNA*, а у одного пациента была выявлена новая гетерозиготная

мутация *PPARG* (р. Y151C). Функциональные исследования показали, что белок с мутацией р. Y151C нарушает связывающую способность ДНК и, таким образом, уменьшает активность транскрипции по сравнению с диким типом *PPAR γ* . Доминантно-негативной активности выявлено не было.

Сравнение полученных нами результатов с описанными в литературе случаями позволяет предположить, что клиническая картина заболевания у нашей пациентки А. и двух ее родственников укладывается в концепцию СПЛД 3 типа и может быть обусловлена выявленной нами новой мутацией в гене *PPARG*.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование выполнено в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект №14-35-00026).

Результаты работы являются частью диссертационного исследования Соркиной Е.Л. «Наследственные липодистрофии: клинические, гормональные и молекулярно-генетические характеристики». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International diabetes federation, 2006. Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
2. Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А., Тюльпаков А.Н. Семейная парциальная липодистрофия (синдром Dunnigan) вследствие мутации в гене *LMNA*: первое описание клинического случая в России. // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №3 – С.83-87. [Sorkina EL, Kalashnikova MF, Melnichenko GA, Tyulpakov AN. Familial partial lipodystrophy (Dunnigan syndrome) due to *LMNA* gene mutation: The first description of its clinical case in Russia (Article in Russian). *Ter Arkh.* 2015;87(3):83-87.] doi: 10.17116/terarkh201587383-87
3. Monajemi H, Stroes E, Hegele RA, et al. Inherited lipodystrophies and the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):479-484. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02906.x
4. Monajemi H, Zhang L, Li G, et al. Familial partial lipodystrophy phenotype resulting from a single-base mutation in deoxyribonucleic acid-binding domain of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1606-1612. doi: 10.1210/jc.2006-1807
5. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet*. 2001;109(1):121-4. doi: 10.1007/s004390100505
6. Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(3):137-150. doi: 10.1038/nrendo.2010.199
7. Rother KI, Brown RJ. Novel forms of lipodystrophy: why should we care? *Diabetes Care*. 2013;36(8):2142-2145. doi: 10.2337/dc13-0561
8. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. *PPAR γ* Is Required for the Differentiation of Adipose Tissue In Vivo and In Vitro. *Mol Cell*. 1999;4(4):611-617. doi:10.1016/s1097-2765(00)80211-7
9. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human *PPAR-gamma* associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-883. doi:10.1038/47254
10. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, et al. Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes*. 2003;52(4):910-917. doi: 10.2337/diabetes.52.4.910
11. Visser ME, Kropman E, Kranendonk ME, et al. Characterisation of non-obese diabetic patients with marked insulin resistance identifies a novel familial partial lipodystrophy-associated *PPAR γ* mutation (Y151C). *Diabetologia*. 2011;54(7):1639-1644. doi: 10.1007/s00125-011-2142-4
12. Hegele RA, Cao H, Frankowski C, et al. *PPARG* F388L, a transactivation-deficient mutant, in familial partial lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51(12):3586-3590. doi:10.2337/diabetes.51.12.3586
13. Agarwal AK, Garg A. A novel heterozygous mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in a patient with familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):408-411. doi:10.1210/jcem.87.1.8290
14. 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. doi:10.1186/1471-2350-7-3
15. Lüdike A, Bueitner J, Wu W, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C190S mutation causes partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2248-2255. doi: 10.1210/jc.2005-2624

Соркина Екатерина Леонидовна	врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация E-mail: sorkina@bk.ru
Калашникова Марина Федоровна	к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Лиходей Наталья Вячеславовна	врач-эндокринолог клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Кокшарова Екатерина Олеговна	клинический аспирант ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
Устюжанин Дмитрий Владимирович	к.м.н., научный сотрудник института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Российская Федерация
Майоров Александр Юрьевич	д.м.н. зав. отделением программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Шестакова Марина Владимировна	д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
Тюльпаков Анатолий Николаевич	д.м.н., зав. отделением и лабораторией наследственных эндокринопатий, ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ, Москва, Российская Федерация