

УДК 616.248-02+616.379-008.64-02]:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46



Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа

А.В. Пашкевич, О.В. Серебрякова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Цель. Изучить частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарным диабетом 2-го типа и определить его ассоциацию с клинико-лабораторными и инструментальными данными. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2-го типа, разделенные на 3 группы для проведения сравнительного анализа, в каждой группе по 80 человек. Во всех группах проведены клиническое обследование, тест по контролю над астмой (Asthma Control Test) у пациентов с бронхиальной астмой, лабораторное исследование глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина, спирометрия, молекулярно-генетический анализ полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) методом полимеразной цепной реакции. Для анализа данных использовались непараметрические методы статистики. **Результаты.** Пациенты с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и бронхиальной астмы имеют более высокую частоту встречаемости G-аллели полиморфизма гена рецептора лептина (Arg223Gln) по сравнению с пациентами с изолированными данными заболеваниями. G-аллель полиморфизма LEPR (Arg223Gln) связан с более высокой частотой развития сахарного диабета 2-го типа у больных бронхиальной астмой. Обнаружена ассоциация G-аллели в гене LEPR у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа с недостижением целевого значения глюкозы в крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1 и плохим контролем бронхиальной астмы. **Заключение.** Отмечается влияние полиморфизма рецептора лептина на особенности сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Анализ полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) может помочь выявить пациентов с бронхиальной астмой, у которых повышен риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, рецептор лептина, полиморфизм LEPR (Arg223Gln), коморбидность

Поступила в редакцию: 14.01.24. Получена после доработки: 25.01.24, 25.02.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Пашкевич А.В., Серебрякова О.В. Ассоциация полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR) с клинико-лабораторными и инструментальными данными сочетанного течения бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46

Для корреспонденции: Пашкевич Александр Владимирович – аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а); ORCID: 0009-0006-8343-5772; e-mail: pashkevichalex@mail.ru

Association of the Arg223Gln polymorphism of leptin receptor gene (LEPR) with clinical, laboratory, and instrumental data in asthma and diabetes type 2 comorbid patients

A. V. Pashkevich, O. V. Serebryakova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Aim. To study the frequency of alleles and genotypes of the leptin receptor polymorphism (Arg223Gln) in comorbid patients with asthma and type 2 diabetes, as well as determine the association of leptin receptor genotypes with clinical, laboratory, and instrumental data. **Materials and methods.** Patients with asthma and type 2 diabetes were divided into three groups for comparative analysis, with 80 people in each group. All groups were subjected to the following procedures: clinical examination, determination of disease control using Asthma Control Test in patients with asthma, laboratory examination (determination of fasting blood glucose, glycated hemoglobin), spirometry, molecular genetic analysis of polymorphism of the leptin receptor (LEPR) Arg223Gln by PCR using kits for determining in the human genome. Nonparametric statistical methods were used to process the data obtained. **Results.** Patients with a combination of diabetes type 2 and asthma were found to have a higher incidence of G-allele polymorphism of the leptin gene (Arg223Gln) as compared to those with these diseases in isolation. The G-allele of the LEPR polymorphism (Arg223Gln) is associated with a higher incidence of diabetes type 2 in patients with asthma. The association of the G-allele in the LEPR gene was found in patients with a combination of asthma and diabetes type 2 with a failure to achieve the target value of fasting blood glucose, a lower parameter of respiratory function FEV1 and a lower control of asthma. **Conclusion.** The influence of the leptin receptor polymorphism on the combined course of asthma and type 2 diabetes mellitus is noted. An analysis of the leptin receptor polymorphism (Arg223Gln) is useful when identifying asthma patients at a higher risk of developing diabetes type 2.

Keywords: asthma, diabetes type 2, leptin receptor, polymorphism LEPR (Arg223Gln), comorbidity

Received 14 January 2024; Revised 21 January, 25 February 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Pashkevich A.V., Serebryakova O.V. Association of the Arg223Gln polymorphism of leptin receptor gene (LEPR) with clinical, laboratory, and instrumental data in asthma and diabetes type 2 comorbid patients. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:42–46. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-42-46

Corresponding author: Alexander V. Pashkevich, postgraduate student at Department of Hospital Therapy Chita State Medical Academy (39a, Gorkiy St., 672090, Chita, Russia) ORCID: 0009-0006-8343-5772; e-mail: pashkevichalex@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) часто ассоциируется с легочными и внелегочными сопутствующими заболеваниями, влияющими на клиническое течение и тяжесть БА.

Представляет интерес патофизиологический механизм взаимосвязи БА и сахарного диабета 2-го типа (СД2), где влияние воспалительного процесса и хронической гипергликемии опосредуется экспрессией лептина. Последний является адипокином, напрямую коррелирующим с провоспалительным фенотипом, связанным с ожирением. Известно, что лептин повышает чувствительность к инсулину, ингибирует адипогенез, способствует ангиогенезу и развитию хронического воспаления [2].

Реализация основных метаболических эффектов лептина зависит от активности специфических рецепторов, а их мутации влияют на течение БА и СД2 [2]. Понимание этих взаимодействий необходимо в аспекте изучения мультиморбидности, имеет большое клиническое значение для персонализированной фармакотерапии.

Цель настоящей работы состояла в изучении частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) у пациентов с сочетанием БА и СД2 и их ассоциации с клинико-лабораторными и инструментальными данными.

Материалы и методы

Исследование проводилось среди пациентов, госпитализированных в Краевую клиническую больницу г. Читы. Пациенты были разделены на три группы для проведения сравнительного анализа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол №117 от 10.11.21 г.)

Критерии включения пациентов в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, возраст пациентов от 40 до 60 лет со стажем заболевания более 6 лет, пациенты европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Забайкальского края, диагноз БА, установленный пульмонологом согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (2023 год) [3]; диагноз СД2, установленный эндокринологом в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД2 (2021 год) [4].

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, обострение БА, применение системных глюкокортикоидов, декомпенсация СД2, индекс массы тела пациента (ИМТ) больше 35 кг/м². В исследовании участвовало 240 пациентов, медиана возраста пациентов составила 51 [47; 58] год. Клиническая характеристика пациентов в исследовании представлена в табл. 1.

Все пациенты проходили медицинское обследование с оценкой анамнеза заболевания и анализом медицинской документации. Для генетического анализа использовались образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбран полиморфизм Arg223Gln гена рецептора к лептину (LEPR). Анализ полиморфизма гена осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проведено лабораторное исследование включающее определение глюкозы в крови натощак. Определен анализ контроля бронхиальной астмы с помощью теста по контролю над астмой Asthma Control Test (ACT) [5] у пациентов с БА. В 1-й и 2-й группах проведена спирометрия, которая выполнена согласно клиническим рекомендациям по использованию метода

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах

Параметр	1-я группа – сочетание БА + СД2 (n = 80)	2-я группа – изолированная БА (n = 80)	3-я группа – изолированный СД2 (n = 80)	p
Количество мужчин	41 (51%)	38 (48%)	40 (50%)	0,037
Количество женщин	39 (49%)	42 (52%)	40 (50%)	0,034
Возраст, лет	50 [47; 56]	52 [48; 59]	53 [47; 59]	0,234
ИМТ, кг/м ²	29, 54 [25,41; 32,16]	28,44 [24,12; 31,73]	29,92 [26,73; 33,72]	0,178
Степень тяжести БА				
Средняя	31 (39%)	48 (60%)	-	$\chi^2 = 2,67$ $p_{1-2} = 0,401$
Тяжелая	49 (61%)	32 (40%)	-	$\chi^2 = 1,34$ $p_{1-2} = 0,562$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между тремя группами; p₁₋₂ – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; тест χ^2 .

спирометрии Российского респираторного общества [6], в ходе исследования измерялся исходный ОФВ1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0. Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы и интерквартильного размаха. Для анализа данных применялись непараметрические методы статистики. Для сравнения нескольких независимых выборок с ненормальным распределением использовали дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Для сравнения относительных характеристик качественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона. Отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе оценивался по величине отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI95%). Для оценки связи полиморфизма с развитием заболевания использовались общая и мультипликативная модель наследования, основываясь на соответствии распределения аллелей равновесию Харди – Вайнберга.

Результаты исследования

Согласно полученным данным, геномная информация полиморфизма рецептора лептина (Arg223Gln) распределилась следующим образом: AA-генотип – 62 человека (25%), GA-генотип – 57 человек (23%), GG-генотип – 121 человек (52%), аллель G – 59% ($n = 178$),

аллель A – 41% ($n = 119$), что соответствует равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,07, p = 0,0063$). Распределение генетической информации по исследуемым группам показано в табл. 2.

Выявлено, что в исследуемых группах сравнения имеются статистически значимые различия по распределению аллелей и отдельных генотипов. При сравнении первой коморбидной группы с группами с изолированными заболеваниями было определено увеличение частоты встречаемости G-аллели в первой группе ($\chi^2 = 1,78, p = 0,0019$). Обнаруженные данные о распределении частот демонстрируют, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа в 1,9 раза по сравнению с изолированной БА и изолированным СД2 (OR = 1,89, 95% CI: 0,86–2,11). Исследована частота встречаемости полиморфизма Arg223Gln с функцией внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в 1-й и 2-й группах, а именно параметр ОФВ1, где пациенты были разделены в зависимости от выявленного генотипа (табл. 3).

Генотип GG чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами ОФВ1, что показывает более выраженную бронхообструкцию, обнаруживаемую у данного генотипа у пациентов, у которых было более тяжелое течение БА. G-аллель чаще встречался у пациентов с более низкими параметрами показателя ОФВ1 у пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и сахарного диабета 2-го типа. Это также согласуется

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизма Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах

Генотип / Аллель	1-я группа – БА + СД2 ($n = 80$)	2-я группа – БА ($n = 80$)	3-я группа – СД2 ($n = 80$)	$\chi^2; p$
GG	78 (64%)	19 (16%)	24 (20%)	$\chi^2 = 4,12$ $p = 0,037$
GA	23 (40%)	13 (23%)	21 (37%)	
AA	41 (66%)	12 (19%)	9 (15%)	
G	101 (57%)	32 (18%)	45 (25%)	$\chi^2 = 3,16$ $p = 0,011$
A	64 (53%)	25 (21%)	30 (26%)	
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2 = 1,78$ $p_1 = 0,019$	$\chi^2 = 1,09$ $p_2 = 0,32$	$\chi^2 = 1,01$ $p_3 = 0,634$	

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между тремя группами; $p_{1,2,3}$ – уровень значимости различий в 1, 2, 3-й группах тест χ^2 .

Таблица 3

Показатели ОФВ1 зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Ме (Q1–Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА + СД2 ($n = 80$)	2-я группа – БА ($n = 80$)	p
GG	69 [62; 76]	84 [78; 92]	$p = 0,019$
GA	77 [61; 82]	79 [67; 90]	$p = 0,206$
AA	75 [65; 83]	73 [68; 81]	$p = 0,109$
G	67 [62; 78]	79 [73; 92]	$p = 0,091$
A	72 [66; 82]	74 [69; 83]	$p = 0,654$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; Ме – медиана, Q1–Q3 – интерквартильный размах.

с тем, что более тяжелое течение бронхиальной астмы отмечалось именно в этой группе.

Проведен анализ встречаемости генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину со значениями показателя углеводного обмена. Пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (табл. 4).

При исследовании ассоциации генотипов гена LEPR и показателей углеводного обмена найдена ассоциация генотипа GG с более высокими показателями глюкозы в венозной крови натощак ($p = 0,013$). Проанализирована встречаемость генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину с показателями оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ. Для этого пациенты разделены на группы в зависимости от выявленного генотипа (табл. 5).

При исследовании связи генотипов аллелей гена LEPR определена увеличенная частота встречаемости генотипа GG с более худшим контролем бронхиальной астмы в группе пациентов с сочетанием БА и СД2. У носителей генотипа GG по полиморфизму Arg223Gln гена LEPR среди пациентов с СД2 определялась хуже контролируемая бронхиальная астма, что может обуславливаться как влиянием СД2, так и более тяжелым течением БА в этой группе.

Обсуждение полученных данных

При изучении полиморфизма генотипа LEPR (Arg223Gln) гена рецептора лептина достоверная разница по гетерозиготам не выявлена. Однако отмечается тенденция к увеличению в группе с сочетанием БА

и СД2 генотипа GG. Полученные в нашей работе данные показали, что G-аллель полиморфизма Arg223Gln увеличивает вероятность сочетания БА и СД2. Влияние полиморфизма рецептора лептина в этом случае можно объяснить концентрацией растворимого рецептора лептина, который повышен при мультиморбидном течении БА и СД2. Концентрация растворимого рецептора лептина дифференцированно регулируется при нарушениях обмена веществ и, следовательно, может повышать или снижать чувствительность к лептину. Увеличение концентрации растворимого рецептора лептина напрямую ингибирует действие лептина, в то время как уменьшение его количества может привести к снижению мембранной экспрессии лептина [7].

По данным А. Bruno и соавт. [8], активность рецептора лептина зависит от продукции трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) в эпителиальных клетках бронхов у здоровых лиц и пациентов с БА. Эпителиоциты бронхов *in vitro* экспрессируют лептин и рецептор лептина. Кроме того, тяжелая БА связана со сниженной экспрессией лептина и его рецептора при неизменной экспрессии TGF- β [8].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о влиянии полиморфизма рецептора лептина на сочетанное течение БА и СД2 в клиническом и лабораторном аспекте. У пациентов наблюдались более низкий контроль БА с более тяжелым течением заболевания, несоответствие целевым показателям глюкозы натощак, сниженная функция внешнего дыхания. Вероятно, биологическая активность рецептора лептина различается при наличии тех или иных мутаций его гена.

Таблица 4

Значения показателей глюкозы в венозной крови натощак, ммоль/л в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА + СД2 (n = 80)	3-я группа – СД2 (n = 80)	p
GG	10,2 [8,3; 14,5]	7,2 [7,0; 8,5]	$p = 0,013$
GA	7,8 [6,9; 8,2]	7,3 [6,4; 8,4]	$p = 0,284$
AA	6,8 [6,1; 8,0]	7,8 [6,5; 9,2]	$p = 0,301$
G	11,2 [6,9; 15,8]	7,1 [6,2; 9,3]	$p = 0,0073$
A	7,2 [6,9; 8,2]	8,5 [6,4; 9,6]	$p = 0,604$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 3-й группами; Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах.

Таблица 5

Показатели оценки контроля БА в баллах по тесту АСТ в зависимости от генотипа Arg223Gln гена рецептора к лептину в исследуемых группах (Me (Q1-Q3))

Генотип/Аллель	1-я группа – БА+ СД2 (n = 80)	2-я группа – БА (n = 80)	p
GG	13 [12; 18]	22 [19; 25]	$p = 0,088$
GA	18 [12; 20]	20 [16; 25]	$p = 0,105$
AA	17 [18; 19]	19 [15; 22]	$p = 0,092$
G	15 [12; 18]	23 [18; 25]	$p = 0,091$
A	16 [13; 19]	19 [14; 24]	$p = 0,32$

Примечание: n – количество обследованных; p – уровень значимости различий между 1-й и 2-й группами; Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах.

В настоящее время отсутствует достаточное количество информации о полиморфизме Arg223Gln LEPR у пациентов, страдающих БА и СД2. Раскрытие механизмов этих связей может иметь большое значение для прогнозирования, профилактики и лечения этой комбинации заболеваний.

Заключение

Пациенты, имеющие коморбидное сочетание СД2 и БА, демонстрируют более высокую частоту наличия G-аллели полиморфизма гена рецептора лептина (Arg223Gln) по сравнению с пациентами, у которых имеется только одно из указанных заболеваний. G-аллель полиморфизма LEPR (Arg223Gln) связана с увеличенной частотой развития СД2 у пациентов с БА. Обнаружена ассоциация G-аллели в гене LEPR у пациентов с сочетанием СД2 и БА с недостижением целевого значения глюкозы в крови натощак, с более низким параметром функции внешнего дыхания ОФВ1, а также более плохим контролем БА.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АВП

Сбор и обработка материала – АВП

Статистическая обработка – АВП

Написание текста – АВП, ОВС

Редактирование – АВП, ОВС

Литература / References

1. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(4):16250. doi: 10.20452/pamw.16250
2. Wang Y, Hu C. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? *Biomolecules.* 2022;12(12):1780. doi: 10.3390/biom12121780
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. *Сахарный диабет.* 2021;(1):1–148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (10th edition). *Diabetes Mellitus.* 2021;24(1S):1–144 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12802
5. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549–56. doi: 10.1016/j.jaci.2006.01.011
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;(6):11–24. [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pulmonologiya.* 2014;(6):11–24 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
7. Annie L, Jeremy M, Gurusubramanian G, Derkach KV, Shpakov AO, Roy VK. Effect of metformin on testicular expression and localization of leptin receptor and levels of leptin in the diabetic mice. *Mol Reprod Dev.* 2020;87(5):620–9. doi: 10.1002/mrd.23342
8. Bruno A, Pace E, Chanez P, Gras D, Vachier I, Chiappara G, La Guardia M, Gerbino S, Profita M, Gjomarkaj M. Leptin and leptin receptor expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):230–7, 237.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.032