

Leptin ve Deri

Leptin and Skin: Review

Pınar ÖZÜĞÜZ,^a
Ufuk ÖZÜĞÜZ,^b
Şemsettin KARACA^a

^aDermatoloji AD,
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar
^bEndokrinoloji ve Metabolizma Bölümü,
Dumlupınar Üniversitesi
Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kütahya

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 28.06.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar ÖZÜĞÜZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Afyonkarahisar,
TÜRKİYE/TURKEY
pozoguz@yahoo.com.tr

ÖZET Adipoz doku, lipid dolu hücre olarak adlandırılan adipositlerden oluşmaktadır ve sistemik etkileri olan aktif bir endokrin organdır. Adipoz dokudan adipokin adı verilen, çeşitli protein yapıda moleküller dolaşıma salınır. Son 20 yıl içinde keşfedilen bir adipokin olan leptin, beslenme ve enerji dengesinde önemli rol oynamaktadır. Santral etkilerinin yanı sıra, metabolik etkiler, hematopoez, immün fonksiyonlar, anjiyogenez başta olmak üzere çok sayıda periferik etkileri bulunmaktadır. Bu özellikleri nedeni ile leptinin diyabet, obezite, romatolojik hastalıklar ve maligniteler başta olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezindeki rolü araştırılmaktadır. Ancak leptinin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda leptinin normal deri fizyolojisi üzerine etkileri araştırılmıştır. Aynı zamanda yara iyileşmesi, selülit patogenezi, skleroderma, akne vulgaris, yumuşak fibromlar, malign melanomla ilişkisi ile psöriyazis ve Behçet hastalığında kardiyovasküler mortalite patogenezi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu derlemede, leptinin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendiren araştırmaları gözden geçirerek konu ile ilgili ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Leptin; 2. deri; dermatoloji

ABSTRACT Adipose tissue consists of adipocytes which have been called, cells filled with lipid, and is an active endocrine organ which has systemic effects. Various protein molecules, called adipokines are being released into the circulation from adipose tissue. Leptin, an adipokine, which has been discovered in the last 20 years, plays an important role in feeding and energy balance. In addition to central effects, it has many peripheral effects like metabolic effects, hematopoiesis, immune function and angiogenesis. Due to these features, the role of leptin is being investigated in the pathogenesis of many diseases mainly diabetes, obesity, rheumatic diseases, and malignancies. However, the effects of leptin on skin physiology and disease are not well known. Several studies have been investigated the effects of leptin on the physiology of normal skin. At the same time, there have been studies related with wound healing, the pathogenesis of cellulitis, scleroderma, acne vulgaris, soft fibromas, malignant melanoma and the pathogenesis of cardiovascular mortality of psoriasis and Behcet's disease. In this review, we aimed to shed light on studies that can be done in the future about this subject, by reviewing the relevant researches that evaluate the potential effects of leptin on skin physiology and disease.

Key Words: Leptin; 2nd skin; dermatology

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(2):88-96

Adipoz doku, lipid dolu hücre olarak adlandırılan adipositlerden oluşmaktadır. Başlıca trigliserid, serbest yağ asidi ve gliserol kaynağı olup enerji ihtiyacındaki değişikliklere yanıt verir.^{1,2} Yakın

zamana kadar, adipositler sadece inaktif bir yağ depolama dokusu olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokunun adipokin olarak adlandırılan çeşitli protein yapıda moleküllerin dolaşıma salındığı ve sistemik etkileri olan aktif bir endokrin organ olduğu gösterilmiştir.^{3,4} Günümüzde bildirilen 50'ye yakın adipokin bulunmaktadır.⁵ Bunlardan başlıcaları; leptin, adiponektin, visfatin, resistin, omentin, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-6, apelin gibi moleküllerdir. Adipokinler; 1- Doğrudan metabolizmayı etkileyenler, 2- Proinflamatuvarlar ve akut faz reaktanları, 3- Ekstraselüler matris bileşenleri ve 4-Promitogenik, proinflamatuvar faktörler olarak dört grupta sınıflandırılmaktadırlar. Bu özellikleri nedeni ile adipokinler diabetes mellitus, obezite, romatolojik hastalıklar ve maligniteler başta olmak üzere birçok hastalığın etyopatogenezinde araştırılmaktadır.

Ancak adipokinlerin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Bu konuda son yıllarda giderek artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle leptin ile ilgili çalışmalar ön planda yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda leptinin normal deri fizyolojisi üzerine etkileri araştırılmıştır. Aynı zamanda yara iyileşmesi, selülit patogenezi, skleroderma, akne vulgaris, yumuşak fibromlar, malign melanomla ilişkisi ile psöriyazis ve Behçet hastalığı (BH)'nda kardiyovasküler mortalite patogenezi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

LEPTİN

Leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 amino asit içeren 16 kDa ağırlığında protein yapısında bir hormondur. Primer kaynağı viseral ve subkütan yağ dokusu olan bu protein, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan obes (ob) geni tarafından kodlanmaktadır. Aynı zamanda bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.⁶⁻⁸ Kanda serbest ve proteine bağlı olarak bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formu sorumludur. Başlıca

böbreklerden atılır. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner.⁹ Aşırı yeme, obezite, insülin, glukokortikoidler, akut enfeksiyon, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 gibi ...) ve hipoksi leptin düzeylerini artırırken, açlık durumunda azalır. Plazma leptin düzeyi ile beden kitle indeksi ve yağ hücre volümü arasında kuvvetli pozitif ilişki mevcuttur. Etkisini plazma membranında yer alan leptin reseptörleri (LepR) aracılığı ile gösterir. Leptin reseptörlerinin bugüne kadar tespit edilmiş 6 izoformu (LepR-a-f) bulunmaktadır. Sinyal iletiminden temel olarak LepR-b reseptörü sorumludur. En çok hipotalamusta; az miktarda akciğer, böbrekler, karaciğer, iskelet kası, kalp, pankreas, ince bağırsaklar, overler, testisler, hematopoietik hücreler, yağ dokusu ve daha birçok hücre ve dokuda bulunur.^{10,11} Diğer reseptörlerin sinyal iletiminde rolleri çok azdır.¹² Leptin reseptörüne bağlandıktan sonra JAK-STAT sinyal yolu aktifleşir ve hücre çekirdeği üzerinden protein sentezi ile etkilerini gösterir. Temel etkisi hipotalamus üzerinedir. Nükleus arkuatustan nöropeptid Y/AGRP (Agouti-Related Peptide) düzeylerini azaltıp, alfa MSH/CART (Cocaine-Amphetamine-Regulated Transcript) düzeylerini arttırarak anabolik sinyal iletimini inhibe eder. Enerji harcanmasını arttırır ve katabolik sinyal iletimini aktifleştirerek fazla kilo alımına engel olur.¹³ Santral etkilerinin yanı sıra, metabolik etkiler, hematopoez, immün fonksiyonlar, anjiyogenez başta olmak üzere çok sayıda periferik etkileri bulunmaktadır (Tablo 1).¹⁴⁻¹⁶

LEPTİNİN DERİ FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ

Geçmişte subkütan yağ dokusunun sadece fizyolojik bir tampon olduğu ve sadece enerji depolamada, termoregülasyonda rol aldığı düşünülmekteydi. Ancak son yıllarda artan bilgilerle leptin gibi nöroendokrin etkileri olan moleküllerin salgılandığı gösterilmiştir. Böylece leptin gibi adipokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkilerle deri ve saç folikülleri üzerine karmaşık etkileri olabileceğine dair görüşler ön plana geçmiştir. Son yıllarda leptin

TABLO 1: Leptinin sistemik etkileri.

Santral	
Enerji Metabolizması	-NPY/AGPR ve alfa-MSH/CART oranını artırır -İştahı azaltır -Anabolik sinyal iletimini artırır -Katabolik sinyal iletimini azaltır
Nöroendokrin Etkiler	-GnRH, FSH, LH salınımını uyarır -TRH gen ekspresyonunu uyarır. T3, T4 salınımını artırır -GHRH ve GH salınımını uyarır -CRH ve kortizol üretimini uyarabilir
Metabolik Etkiler	-Lipid oksidasyonu ve lipolizi artırır -Yağ asidi ve lipid sentezini azaltır -İnsülin salınımını inhibe eder -Enerji tüketimini artırır, gıda alımını azaltır
Termogenez	-Tiroid hormonlarını uyarır -Sempatik aktivasyonu artırır -ATP sentezi yerine ısı açığa çıkmasını sağlar
Periferik	
Anjiyogenez	-İn vitro ve in vivo olarak anjiyogenezi artırır -Keratinosit proliferasyonunu artırır -Adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır
Üreme	-GnRH, FSH ve LH salınımını stimüle eder -Leptin eksikliği hipogonadizm ve amenore ile sonuçlanmaktadır.
Kemik Metabolizması	-İn vivo kemik oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür -Leptin fazlalığında kemik kitlesinde azalma gözlenmiştir.
İmmün Sistem	-Monositlerden proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu artırır -TH2 yanıtını inhibe ederken TH1 yanıtını destekler -Enfeksiyon ve otoimmüitenin dengelenmesinde önemlidir -Viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı yanıtta azalmaya neden olur -T hücreleri ve monositlerden GM-CSF, G-CSF, TNF-alfa, IL-6 salınımını uyarmaktadır
Hematopoez	-Lökosit sentezini uyarır -Eritropoietinin eritrositlere olan etkisini artırır

NPY: Nöropeptit Y; AGPR: Agouti ilişkili protein; alfa-MSH: Alfa-melanosit stimüle edici hormon; CART: Kokain ve amfetamin ilişkili transkript; GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon; FSH: Follikül stimüle edici hormon; LH: Lüteinize edici hormon; TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon; GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon; GH: Büyüme hormonu; CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon; ATP: Adenozin trifosfat; GM-CSF: Granülosit makrofaq koloni stimüle edici faktör; G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör; TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa.

nin deri fizyolojisi ve hastalıkları üzerindeki rolleri araştırılmaktadır (Tablo 2).

Leptin, başlıca subkutan adipositler de dâhil adipoz dokudan sentezlenmektedir.¹⁷ Bununla birlikte fibroblast ve keratinositlerde de leptin sentezi ve reseptörleri saptanmıştır.¹⁸⁻²⁰ Çeşitli çalışmalarda leptinin anjiyogenez, kan akımı ve doku perfüzyonunu etkileyerek, hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu ve deri fizyolojisinde etkili olduğu

bildirilmiştir.^{21,22} Deride hipoksi gibi durumlarda yara iyileşmesi ve anjiyogenez için anahtar rol oynayan hipoksi indüklenebilir faktör 1a düzeyini artırdığı gösterilmiştir.²³ Aynı zamanda leptinin, deride insan b-defensin-2 gibi antimikrobiyal savunma mekanizmalarını aktive ettiği bildirilmiştir.²⁴

Bunların dışında fetal ve erişkin saç folikülünde güçlü bir şekilde leptin ve leptin reseptörü-

TABLO 2: Leptinin deri fizyolojisi ve deri hastalıklarındaki etkileri.

Deri ve Saç fizyolojisi	-Dermal papilla, keratinositler ve saç dokusunda leptin ekspresyonu + -Anjiyogenez, kan akımı ve doku perfüzyonunu uyarır -Hücre diferansiyonu, proliferasyonu ve deri yaşamında etkilidir -Hipoksi indüklenebilir faktör 1a ve insan b-defensin-2'yi uyarır -Saç siklus kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir
Yara iyileşmesi	-T hücreleri ve monositlerden GM-CSF, G-CSF, TNF-alfa ve IL-6 salınımını uyarır -Keratinositlerde proliferasyon, epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini uyarır -Yara iyileşmesinde hızlanma sağlar
Psöriyazis	-TH1 bağımlı immün yanıtı aktive eder -Makrofajları uyarır ve proinflamatuvar yanıt oluşturur -Proinflamatuvar ve proanjiyogenik özellikleri endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir
Behçet hastalığı (BH)	-IL-2 ve IFN üretimini artırır ve IL-4 üretimini azaltır -TH1/TH2 dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar -BH hastalarında leptin düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar (+)
Deri kanserleri	-EPC'lerin adezyon ve transmigrasyonunu artırır -NO üretimini artırır, protein kinaz A ve mitojen aktif protein kinazı aktive eder -Neovaskülarizasyon ve anjiyogenezde artışa neden olur.

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör; G-CSF: Granülosit Koloni stimüle edici faktör; TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa; EPC: Endotelial progenitör hücre; NO: Nitrik oksit.

nün mRNA ekspresyonu saptanmıştır.¹⁹ Saç folikülleri gibi epitelyal yapıların gelişiminde de hücre içinde fosforillenmiş leptin komponentlerinin varlığı gözlenmiştir.^{19,20} Dermal papillada, keratinosit matriksinde ve insan saçında konnektif dokuda yüksek miktarda leptin ekspresyonuna rastlanmıştır. Bu nedenle leptinin saç siklus kontrolünde kritik rol oynayabileceği düşünülmektedir.²⁰ Hayvan deneylerinde leptin gen mutasyonu ve leptin reseptör defekti olan farelerde, zamanla kıllarda seyrelme ve deri ülserleri geliştiği gösterilmiştir.²⁰ STAT3 eksikliği olan farelerde kıl döngüsünde olduğu gibi, deri yenilenmesi ve keratinosit göçü de geridir. STAT3 eksikliğinde normal anagen fazın gelişmesi için gerekli olan epitelyal kıl folikül kök hücresinin şişkin hale gelmesinde ve/veya ilk halinden göçün olmasında bir yetersizlik olabileceği düşünülmektedir.²⁵

Yara İyileşmesi

Yara iyileşme süreci, hücrel ve biyokimyasal düzeyde dinamik olaylarla düzenlenen karmaşık bir durumdur. Dermal mikrovasküler yapı, yara iyileşmesinde temel rol oynar. Hasar gören damar

duvarı, hipoperfüzyona ve lokal iskemiye neden olur. Yara alanında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi anjiyogenetik faktörler uyarılarak neovaskülarizasyon başlatılır.²⁶ Endotel hücreleri bu anjiyogenik faktörlere yanıt olarak hızlı bir şekilde kompleks kapiller bir ağ oluşturur. Leptin hipoksi sonucu uyarılabilir pleotropik bir sitokindir. Çok sayıda hücrel ve fizyolojik süreçte rol alır. Hayvan deneylerinde ob/ob (leptin olmayan) ve db/db (leptin reseptörü olmayan) farelerde ciddi düzeyde yara iyileşmesinde defektler gösterilmiştir.²⁷ Bu çalışmaların çoğu başlangıçta diyabetik farelerde yapılmış ve yara iyileşmesindeki bozukluklar metabolik defektlere ve diyabetik mikrovasküler değişikliklere bağlanmıştır.²⁷ Ancak son zamanlarda normal farelerde yapılan çalışmalarda, leptin tedavisi sonrası yara iyileşmesinde düzelme gösterilmiş ve defektin sadece metabolik süreçlere bağlı olmadığını, aynı zamanda normal yara iyileşmesinin leptin bağımlı mekanizmalara ihtiyaç duyduğunu göstermiştir.^{21,28} Yapılan bir çalışmada, leptin geni ve leptin reseptör mutasyonu olan farelerde, diyabetten bağımsız olarak yara iyileşmesinde bozulma

olduğu, topikal/sistemik leptin tedavisi sonrası leptin geni mutasyonu olmayan farelerde yara iyileşmesinde düzelme olurken, leptin reseptörü olmayan farelerde düzelme olmaması, leptinin yara iyileşmesinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir.²⁷⁻²⁹ Bu durumdan leptinin periferik etkileri sorumlu tutulmakta ve hipoksi, iskemi sonucu artan leptin düzeyleri, T hücreleri ve monositlere etkileyerek granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), TNF- α ve IL-6 salınımını uyarmaktadır.³⁰ Leptin aynı zamanda keratinositlerde proliferasyon, epitelizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinde artma ve yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaktadır.^{18,21}

Psöriyazis

Psöriyazis, konjenital ve adaptif immün sistemin mediyatörleri aracılığıyla oluştuğu düşünülen, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.³¹ Hastalığın patogenezinde özellikle TH₁'lerden salınan TNF- α , IL-6 gibi sitokinler sorumlu tutulmaktadır.³¹ Yüksek leptin düzeylerinin TH₁ bağımlı immün yanıtı aktive ettiği, makrofajları uyardığı ve proinflamatuvar bir yanıt oluşturduğu bilinmektedir.^{32,33} Leptin ayrıca keratinositlerde proliferasyon ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile anjiyogenezden de sorumlu tutulmaktadır.¹⁸⁻²² Bu nedenle çeşitli çalışmalarda leptinin psöriyazis patogenezinde rolü araştırılmıştır. Birçok çalışmada psöriazis hastalarında serum leptin düzeyi yüksek bulunurken, bir çalışmada ise leptin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.³²⁻³⁶ Çalışmaların çoğu obezite ile psöriyazis sıklığı ve ilişkisi üzerine yoğunlaşmakla birlikte, obez olmayan psöriyatik hastalarda da araştırılmıştır.³⁷ Obezitede psöriyazis sıklığının arttığı bildirilmiş, bu durumdan viseral yağ dokusundan salınan leptin, adiponektin, resistin gibi adipokinlerin sorumlu olabileceği savunulmuştur. Ayrıca obez olmayan psöriyazisli hastalarda da hastalık ciddiyeti ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.³⁷ Benzer ilişki romatoid artrit, BH gibi patogenezinde inflamatuvar immün yanıtın sorumlu tutul-

duğu hastalıklarda da gösterilmiştir.^{38,39} Bu durum leptinin proinflamatuvar mekanizmalarla başta obez psöriyatik hastalar olmak üzere patogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmaların dışında psöriyazis hastalarında artan kardiyovasküler risk üzerine leptinin rolü araştırılmıştır. Leptinin proinflamatuvar ve proanjyogenik özellikleri endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Yüksek leptin düzeylerinin arteriyal intima media kalınlığını etkilediği ve koroner arter hastalığı için bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir.^{40,41}

Behçet Hastalığı

BH, temel olarak arter ve venleri etkileyen vaskülit olup, psöriazis gibi kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisinde genetik predispozisyon, endotel disfonksiyonu, hücre ve humoral immün sistemde bozukluklar suçlanmaktadır. BH'de ağırlıklı olarak immün yanıt TH₁ yönünde olup IL-2, TNF- α , IFN, IL-12 ve IL-18 salınımı artmıştır.⁴² Artan bu sitokinlere bağlı olarak nötrofil ve endotelial hücre aktivasyonu sonucu doku hasarı gelişmektedir. Leptinin IL-2 ve IFN üretimini artırdığı ve IL-4 üretimini ise azalttığı gösterilmiştir.⁴³ Bu nedenle leptinin TH₁/TH₂ dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. BH'de genellikle TH₂ lenfositleri ve bunlardan salgılanan sitokinler düşük bulunmuştur.⁴² BH'de leptin düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir.^{39,44-47} Bu konuda ilk çalışma 2006 yılında yapılmış olup hastalarda kontrol grubuna göre leptin düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunurken, hastalık aktivitesi ile leptin düzeyleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır.³⁹ Yine bir başka çalışmada Yalçındağ ve ark., BH hastalarında oküler tutulumu olan ve olmayan hastalarla sağlıklı olan kontroller, karşılaştırmıştır. Hastalarda ve aktif göz tutulumu olanlarda kontrol grubuna göre leptin düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.⁴⁴ Bu çalışmaların aksine başka bir çalışmada, oküler tutulum ile leptin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.⁴⁵ Leptin gen polimorfizminin (G2548A ve 25CAG) BH patogenezindeki rolünün araştırıldığı iki çalışmada

ise leptin gen polimorfizminin sıklığı açısından hasta ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Aynı zamanda BH kliniği ile gen polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir.^{46,47}

Deri Kanseri

Leptin ile çeşitli kanser tipleri arasında ilişkiler bildirilmiştir. Ancak deri kanserleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Tümör büyümesi ve metastaz gelişimi temel olarak yeni damar gelişimine bağlıdır.⁴⁸ Son zamanlarda yapılan çalışmalar, tümör büyümesinin sadece anjiyogeneze bağlı olmadığını, aynı zamanda vaskülogenezis ile de (endotelial progenitor hücre bağımlı yeni damar gelişimi) ilişkili olduğunu göstermiştir.⁴⁹ Kemik iliğinden endotelial progenitor hücre (EPC) mobilizasyonu ve periferik kandaki EPC miktarı artan malign durum ile ilişkili bulunmuştur. Bu noktada endotelial hücrelerde, CD34+ hematopoetik hücrelerde ve periferik kandaki EPC'lerde leptin reseptörleri bulunmaktadır. Daha da ötesi leptinin EPC'lerin adezyon ve transmigrasyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁵⁰

Fare melanoma hücrelerinde leptin ekspresyonuna rastlanmıştır. Ancak leptin ile melanoma arasındaki ilişkilere ait çok az bilgi bulunmaktadır. Yüksek serum leptin düzeyi ile melanoma riski arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren sadece bir epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır.⁵¹ Diğer bir çalışmada ise leptin eksikliğinde melanomada tümör büyümesinde azalma bildirilmiştir.⁵² Bu çalışmaların dışında farelerde yapılan bir çalışmada, leptinin melanom büyümesi, dolaşımdaki EPC sayısı ve nitrik oksit (NO) düzeylerine etkisi incelenmiştir.⁵³ Bu çalışmada leptin alan farelerde tümör büyümesi, EPC sayısı ve NO düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Leptinin NO üretimini artırarak protein kinaz A ve mitojen aktif protein kinazı (MAPK) aktifleştirdiği, aynı zamanda kemik iliğinden dolaşıma EPC geçişini de arttırdığı düşünülmektedir. Böylece neovaskülarizasyon ve anjiyogeneze artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmaların dışında, ilgi çekici biçimde, STAT3 reseptörü eksik

farelerde deri kanseri daha az görülürken, STAT3 aktif transgenik farelerde kısa sürede skuamöz hücreli kanser geliştiği gözlenmiştir.²⁵

Diğer Deri Hastalıkları

Bu çalışmaların dışında akne vulgaris, yumuşak fibromlar ve skleroderma ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Akne vulgaris; çoğunlukla adolesan popülasyonu etkileyen multifaktöryel bir hastalıktır. Klinik gözlemler ve deneysel kanıtlar akne patofizyolojisinde androjenlerin önemini göstermiştir.⁵⁴ Ayrıca diyet ve akne arasındaki ilişki uzun zamandır öne sürülmektedir. Bazı çalışmalar, fazla karbonhidrat ve yağ tüketiminin akneyi kötüleştirildiğini göstermiştir.⁵⁵ Hiperinsülinemik diyetin, folliküler epitelial büyüme, keratinizasyon ve androjen aracılı sebum sekresyonunu etkileyerek akne gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁵⁶ Akneli hastalarda yapılan bir çalışmada leptin ve IL-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.⁵⁷ Bu çalışmada akneli obez hastalarda leptin düzeyleri ile testosteron düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular yüksek leptin düzeyleri ve insülin direncine bağlı olarak gelişen immünolojik olayların inflamatuvar bir yanıt oluşturduğunu desteklemektedir. Artan IL-1 düzeyleri sebace bezlerden sebum üretimini artırmaktadır. Artan sebum düzeyleri, akne lezyonlarının gelişimi ile ilişkilidir.⁵⁸ Sebace bezlerden salgılanan proinflatuar lipidler, sitokinler, periglandüler peptidler ve nöropeptidler de akne oluşumunu tetiklemektedir.⁵⁹

Yumuşak fibromlar; küçük çaplı, yumuşak, sapsız, açık kahverenginden koyu kahverengine değişen renkte, genellikle boyun ve aksillada yer alan benign deri tümörüdür. Bu tümörler, rölaf olarak sık görülen deri lezyonları olup, insülin direncini yansıtabilmektedir. Yaş, obezite ve aterosklerozle ilişkili lipid profili yumuşak fibromlarla ilişkilidir. Daha da ötesi obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve hiperleptineminin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak yumuşak fibromlar ile leptin düzeyleri ara-

sındaki ilişki iyi bilinmemekle birlikte, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, yumuşak fibromlu hastalarda kontrol grubuna göre leptin düzeyi yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yumuşak fibromlarla leptin, insülin ve glukoz düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır.⁶⁰

Skleroderma; STAT3 reseptörü defektli farelerde bozulmuş anagen indüksiyonu, dermal fibrozis ve subkütan atrofi ile birlikte dir.²⁵ Bu nedenle leptin bağımlı sinyal yolağında sorun olması, skleroderma gibi fibrozisle giden hastalıkların patogeneğinde rol alabilir. Bu görüşü destekler nitelikte yapılan çalışmalarda, sistemik sklerozlu hastalarda serum leptin seviyesinin azaldığı bildirilmiştir.⁶¹

DERİ HASTALIKLARINDA LEPTİNİN KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Günümüzde leptin ve humanin, colivelin gibi leptin mimetiklerin, intranasal olarak başarılı şekilde kullanımı sağlanmıştır. Hızlı ve yeterli absorpsiyon ile sistemik dolaşıma geçerek yüksek biyoyararlanıma sahip olan bu moleküller, lokal, topikal ve sistemik nazal uygulamalarla hedef dokularda etkili

farmakolojik dozlara ulaşabilmektedirler.^{62,63} Alzheimer gibi çeşitli hastalıklarda bu moleküller denenmiş olup, halen klinik çalışmalar sürmektedir.⁶² Bu moleküllere ait çalışmalar netleştikçe, gelecekte leptin ve leptin mimetiklerin deri rejenerasyonu ve yara iyileşmesi, saç büyümesi, “anti-aging” gibi durumlarda kullanımı söz konusu olabilir. Ayrıca leptin antagonistlerinin geliştirilmesi ile birlikte psöriyazis, BH, malign melanoma başta olmak üzere birçok hastalıkta deneysel ve klinik araştırmalar geliştirilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, önceleri sadece enerji dengesi ve vücut yağ dağılımı üzerinde etkili bir hormon olarak tanımlanan leptinin günümüzde immünolojik, hematolojik, yara iyileşmesi, anjiyogenez, üreme sistemi ve kemik metabolizması gibi birçok yapı üzerinde karmaşık etkileri olduğu bilinmektedir. Bu yapılardan biri de deri olup, son yıllarda deri hastalıkları ile leptin arasındaki ilişkileri inceleyen çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalar ışığında elde edilecek yeni bilgilerin, deri hastalıklarının fizyopatolojisinde leptinin rolünü destekleyeceği ve yeni klinik uygulamalara kapı açacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996;87(3):377-89.
2. Ergun A. [Leptin]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(2):130-6.
3. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580(12):2917-21.
4. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184(4):285-93.
5. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 2005;64(2):163-9.
6. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136(5):461-4.
7. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology* 1999;140(12):5995-8.
8. Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394(6695):790-3.
9. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(9):3419-23.
10. Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 2011;94(1):21-38.
11. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997;272(10):6093-6.
12. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000;37(Pt 3):244-52.
13. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004;81(2):223-41.
14. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18(5):399-419.
15. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res* 2000;10(2):81-92.
16. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005;579(2):295-301.
17. Klein J, Permana PA, Owecki M, Chaldakov GN, Böhm M, Hausman G, et al. What are subcutaneous adipocytes really good for? *Exp Dermatol* 2007;16(1):45-70.

18. Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, Kaufmann R, Pfeilschifter J, Frank S. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. *J Invest Dermatol* 2001;117(1):98-105.
19. Iguchi M, Aiba S, Yoshino Y, Tagami H. Human follicular papilla cells carry out nonadipose tissue production of leptin. *J Invest Dermatol* 2001;117(6):1349-56.
20. Sumikawa Y, Nakajima T, Inui S, Itami S. Leptin is a paracrine regulator of hair cycle. *J Invest Dermatol* 2008;128(Suppl 1):S146.
21. Frank S, Stallmeyer B, Kämpfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000;106(4):501-9.
22. Lin J, Yan G. [Roles of leptin-mediated intracellular signaling pathways on wound healing]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007;21(11):1254-8.
23. Mace KA, Yu DH, Paydar KZ, Boudreau N, Young DM. Sustained expression of Hif-1alpha in the diabetic environment promotes angiogenesis and cutaneous wound repair. *Wound Repair Regen* 2007;15(5):636-45.
24. Kanda N, Watanabe S. Leptin enhances human beta-defensin-2 production in human keratinocytes. *Endocrinology* 2008;149(10):5189-98.
25. Sano S, Chan KS, DiGiovanni J. Impact of Stat3 activation upon skin biology: a dichotomy of its role between homeostasis and diseases. *J Dermatol Sci* 2008;50(1):1-14.
26. Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol* 1998;152(6):1445-52.
27. Tsuboi R, Shi CM, Rifkin DB, Ogawa H. A wound healing model using healing-impaired diabetic mice. *J Dermatol* 1992;19(11):673-5.
28. Ring BD, Scully S, Davis CR, Baker MB, Cullen MJ, Pellemounter MA, et al. Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic ob/ob mice. *Endocrinology* 2000;141(1):446-9.
29. Coleman DL, Hummel KP. The influence of genetic background on the expression of the obese (Ob) gene in the mouse. *Diabetologia* 1973;9(4):287-93.
30. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(25):14564-8.
31. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
32. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159(2):342-50.
33. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008;158(5):1134-5.
34. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(5):1207-8.
35. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2009;55(1):74-6.
36. Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M, Gökbel H, Mevlitoğlu İ. Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16(3):98-101.
37. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(4):820-6.
38. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27(6):537-40.
39. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147(2):331-6.
40. Ciccone M, Vettor R, Pannaciuoli N, Minenna A, Bellacicco M, Rizzon P, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(6):805-10.
41. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1819-24.
42. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002;31(4):205-10.
43. Matarese G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Netw* 2000;11(1):7-14.
44. Yalçındağ FN, Kisa U, Batioğlu F, Yalçındağ A, Özdemir O, Çağlayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and nonocular Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2007;2007:31986.
45. Kavuncu S, Koç F, Kurt M, Eryüksel B, Ortaç S, Ozdal P, et al. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(11):1158-60.
46. Aydın F, Kara N, Senturk N, Gunes S, Canturk MT, Bağcı H, et al. Lack of association between leptin G2548A gene polymorphism and Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(1):68-71.
47. Okudan N, Acar H, Gökbel H, Mevlitoğlu I, Sari F. Evaluation of leptin level and Ob gene polymorphism in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2006;298(3):127-30.
48. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1(1):27-30.
49. Döme B, Hendrix MJ, Paku S, Tóvári J, Timár J. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 2007;170(1):1-15.
50. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005;183(1):131-9.
51. Gogas H, Trakatelli M, Dessypris N, Terzidis A, Katsambas A, Chrousos GP, et al. Melanoma risk in association with serum leptin levels and lifestyle parameters: a case-control study. *Ann Oncol* 2008;19(2):384-9.
52. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth: role of leptin. *Cancer Biol Ther* 2009;8(19):1871-9.
53. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. *J Exp Clin Cancer Res* 2011 Feb 21;30:21. doi:10.1186/1756-9966-30-21
54. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993;100(5):663-6.

55. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol* 2002;138(12):1591-2.
56. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol* 2002;138(12):1584-90.
57. Abulnaja KO. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(6):501-5.
58. Zouboulis CC. Sebaceous gland in human skin--the fantastic future of a skin appendage. *J Invest Dermatol* 2003;120(6):xiv-xv.
59. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206(1):37-53.
60. Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. *Clin Exp Med* 2010;10(3):193-7.
61. Kotulska A, Kucharz EJ, Brzezińska-Wcisło L, Wadas U. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2001;20(4):300-2.
62. Matsuoka M, Hashimoto Y, Aiso S, Nishimoto I. Humanin and colivelin: neuronal-death-suppressing peptides for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Drug Rev* 2006;12(2):113-22.
63. Schulz C, Paulus K, Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology* 2004;145(6):2696-701.