

Psoriasis vulgarisli hastalarda serum leptin düzeyleri, BMI ve hastalık şiddeti ile ilişkisi

Mukaddes KAVALA (*), Yasin BAYRAKTAROĞLU (**), Zafer TÜRKÖĞLU (***), Burçe CAN (***), Şermin ACAR (****), Sibel SÜDOĞAN (***), Melek KOÇ (***), İlkin ZİNDANCI (***)

ÖZET

Amaç: Psoriasis tip I sitokinlerin baskın olduğu T-hücre ilişkili immunolojik bir deri hastalığıdır. Leptin T hücre üzerindeki Th1 sitokin sentezini uyarıcı ve Th 2 sitokin sentezini baskılayıcı etkileri ile psoriasis immunopatogenezinde rolü olabilecek vücut ağırlığını düzenleyen bir hormondur. Bu çalışmada leptinin psoriasisli hastalarda serum düzeyini, vücut kitle indeksleri [body mass index (BMI)] ve hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Psoriasisli 80 hasta (31 erkek, 49 kadın; yaş 43.13 ± 13.13 yıl/SD) ve yaş, cinsiyet uyumlu sağlıklı 80 kişi (32 erkek, 48 kadın; yaş 42.91 ± 12.97 yıl/SD) dahil edildi. Çalışmaya katılan bütün bireylerin BMI'leri hesaplandı. Serum leptin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Psoriasisli hastaların ortalama serum leptin düzeyleri (9.48 ng/ml) ile sağlıklı kontrol grubunun serum leptin düzeyleri (5.94 ng/ml) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Psoriasisli kadın hastaların leptin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ($p < 0.01$), erkeklerde anlamlı yükseklik görülmedi ($p > 0.05$). Psoriasisli kadın hastaların başlangıç yaşları ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülürken ($p < 0.05$), erkeklerde görülmedi ($p > 0.05$). Her iki grupta da serum leptin düzeyleri ile BMI arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.01$). Psoriasisli hastalarda her iki cinste de serum leptin düzeyleri ile aile hikayesinin pozitifliği ve hastalık şiddeti arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar leptinin psoriasisde görülen kronik inflamasyonda rol oynayabileceğini ve BMI ile sıkı bir korelasyon içinde olduğunu ancak hastalık şiddetinin göstergesi olmadığını düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Psoriasis vulgaris, leptin

SUMMARY

Serum leptin levels in psoriasis vulgaris patients, correlation with BMI and disease severity

Objective: Psoriasis is considered to be a T-cell-mediated immunological skin disease, with a preponderance of type I cytokines. Leptin, promotes type I cytokine synthesis and suppresses type 2 cytokine production. In this study we aimed to investigate serum leptin levels in psoriasis patients, association between body mass index (BMI) and disease severity.

Material and Methods: Eighty patients with psoriasis (31 male, 49 female) and 80 age and sex matched healthy control subjects (32 male, 48 female) were recruited in this study. The body mass index (BMI) was calculated for subjects. Serum leptin levels was determined with ELISA method.

Results: The mean serum leptin concentration was statistically different in patients with psoriasis (9.48 ng/ml) when compared with that in healthy control subjects (5.94 ng/ml) ($p < 0.05$). When we compare the leptin levels of psoriatic patients with control group; female patients have high concentration of leptin ($p < 0.01$) but male patients do not ($p > 0.05$). Also it is observed in female patients that there is a positive relation between the serum levels of leptin and the disease beginning age ($p < 0.05$) but not in male patients ($p > 0.05$). There is an important relation between the serum leptin levels and BMI in both male and female patient population ($p < 0.01$). But there is not any correlation between family history and disease severity ($p > 0.05$).

Conclusions: We conclude that leptin has a correlation with BMI and may have a role in the chronic inflammation of psoriasis but it can not be used as a marker in evaluation of disease severity

Key words: Psoriasis vulgaris, leptin

Psoriasis kronik hiperproliferatif T hücre yönetimli immunolojik bir deri hastalığıdır. Psoriatik lezyonlarda Th1 hücrelerinden baskın bir inflamasyon ve

artmış Th1 aracılı sitokinler (IFN- γ , TNF- α , IL-2) izlenir (1-5). Yapılan çalışmalarda obezite ile psoriasis gelişimi riski arasında leptin ilişkili pozitif bir

Geliş tarihi: 12.12.2009

Kabul tarihi: 14.02.2010

S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Şefi, Doç. Dr.*; Sinop Atatürk Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Uz. Dr.** S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Uz. Dr.*** Biyokimya Kliniği, Uz. Dr.****

korelasyon saptanmış, hastalığın şiddeti ile BMI arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (4-6).

Vücut ağırlığının regülasyonu, hematopoez, anjiogenez ve immün cevabın modülasyonunda rol oynayan leptin güçlü bir besin alınımı süpresörü ve enerji harcama stimülatörü olarak beslenme davranışını düzenler ve dolaşımdaki leptin düzeyi vücut ağırlığının miktarı ile ve BMI'yla korelasyon gösterir (7,8). Leptinin immün sistem üzerine olan etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda, T hücrelerini Th1 yönünde proliferere olmaya yönlendirdiği, özellikle IFN- γ , IL-2'nin T lenfositler tarafından üretimi başta olmak üzere TNF- α ve IL-6 gibi Th1 sitokinlerin sentezini arttırdığı ve T hücre apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (1-7).

Biz de çalışmamızda, psoriasisın Th1 hücrelerinin rol oynadığı inflamatuvar bir hastalık olmasından ve hastalık şiddetinin BMI ile korelasyon göstermesinden yola çıkarak leptinin psoriasis patogenezindeki etkisini, hastalık şiddeti ve BMI ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'nde, Ağustos 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında klinik ve/veya histopatolojik olarak plak tip psoriasis vulgaris tanısı konulan, yaşları 18-70 arasındaki toplam 80 hasta ve 80 sağlıklı birey alındı. Hastaların sistemik ilaç alması, kronik renal ve karaciğer hastalığı, diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hipotiroidizmi, periferik ve serebral vasküler hastalığı, nörolojik bozukluğu, gebelik, amenore, yeme bozukluğu, astım ve KOAH hikayesi olmaması ve sigara kullanmaması çalışmaya alınma kriterleri olarak belirlendi. Son 4 haftadır sistemik veya topikal tedavi kullanan ve herhangi bir akut hastalığı veya enfeksiyonu olan hastalar da çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi (BMI) [ağırlık (kg) boy m² açısından uyumluydu. Hastaların lezyonları psoriasis alan şiddet indeksine göre değerlendirildi. PASI değeri 10'dan

büyük (>10) hastalar şiddetli psoriasis olarak kabul edilirken, PASI değeri 10'dan küçük (\leq 10) hafif-orta şiddette psoriasis olarak kabul edildi. Hastalık başlangıcı 40 yaşından sonra olanlar ise geç başlangıçlı psoriasis, 40 yaş altı ise erken başlangıçlı olarak kabul edildi. Bu parametrelerin serum leptin düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Leptin düzeyi ölçümü için kan örnekleri tüm katılımcılardan sabah aç alındı. Santrifüjden sonra serumlar çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubunun serum leptin düzeyleri ELISA yöntemi ile DRG Leptin (Sandwich) ELISA, Germany, EIA-2395 kiti kullanılarak ölçüldü. Kadınlarda serum leptin düzeyi için normal aralık 7,36 \pm 3,73 ng/ml erkeklerde 3,84 \pm 1,79 ng/ml olarak kabul edildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesinde Student t test, Mann-Whitney U, ki-kare ve Spearman's rho testleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Cinsiyet dağılımları ile yaş ve BMI ortalamaları açısından psoriasis grubundaki olgularla (49 kadın, 31 erkek; ortalama yaş 43.13 \pm 13.13 yıl; BMI: 27.89 \pm 4.85 kg/m²), kontrol grubundaki olgular (48 kadın, 32 erkek; ortalama yaş 42.91 \pm 12.97 yıl; BMI:27.88 \pm 4.92 kg/m²) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.005). Psoriasis grubunun leptin düzeyi (9.48 \pm 11.89) kontrol grubundan (5.94 \pm 5.92) anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.05). Hem psoriasis hem de kontrol grubunda serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere göre ileri derecede yüksek bulundu (p<0.01). Serum leptin düzeyleri ile BMI arasında her iki grupta da pozitif yönde, ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (p<0.01) (Tablo 1).

Kadın olguların ortalama hastalık başlangıç yaşı 31.28 \pm 17.29 yıl, hastalık süreleri ortalaması

Tablo 1. Psoriasis ve kontrol grubu hastalarında serum leptin düzeyleri.

	n	Yaş/(hastalık başlangıç yaşı) + Ort+SS	Hastalık süresi + Ort+SS	Leptin (ng/ml) + Ort+SS	PASI ++	BMI/leptin ++
Kontrol	80	42,91±12,97		5,94±5,92		0,437*
Kadın	48			8,14±6,65*		0,494*
Erkek	32			2,65±1,92		0,721*
PSORİASİS	80	43,13±13,13		9,48±11,89*	-0,054	0,656*
Kadın	49	(31,28±17,2)	12,79±10,58	13,63±13,62*	0,010	0,702*
Erkek	31	(10,51±5,9)	10,51±5,94	2,92±1,74	0,065	0,661*
Aile hikayesi (+)	17 K 13 E			10,15±8,73 3,08±1,93		
Aile hikayesi (-)	32 K 18 E			5,48±15,42 2,82±1,63		
Erken başlangıç	32 K 24 E			11,94±13,75 2,79±1,79		
Geç başlangıç	17 K 7 E			16,80±13,2* 3,39±1,58		

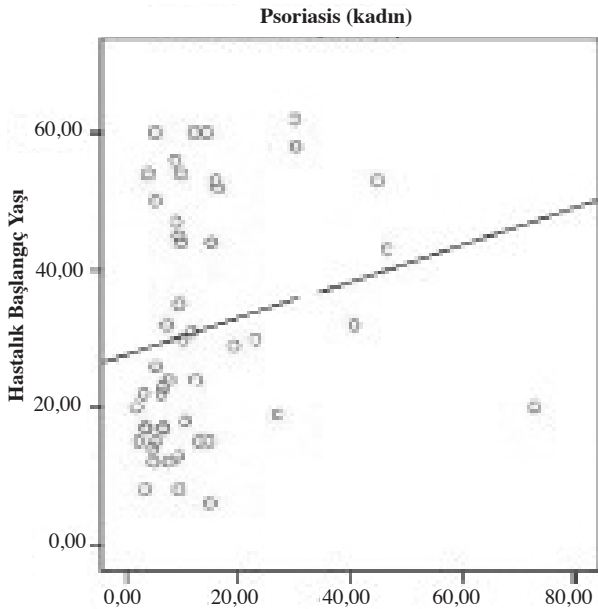
+Mann Whitney U test

*:p<0.01

++Spearman's rho test

12.79±10.58 yıl, erkek olguların ise ortalama hastalık başlangıç yaşı 31.13±11.84 yıl, hastalık süreleri ortalaması ise 10.51±5.94 yıl olarak bulundu. Kadın olguların hastalık başlangıç yaşları ile leptin düzeyleri arasında pozitif yönde, anlamlı ilişki saptandı (p<0.05) (Grafik 1). Psoriasisli kadınların 17 sinde (% 34.7) erkeklerin 13'ünde (% 41.9) aile hikayesi pozitif iken, kadınların 32'sinde (% 65.3),

erkeklerin ise 18'inde (% 58,1) aile hikayesinin negatif olduğu görüldü. Kadın ve erkek hastaların pozitif veya negatif aile hikayesi ve hastalık süresi ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı (p>0.05). Kadın psoriasislilerin 32'si (% 65.3) erken ve 17'si (% 34,7) geç başlangıçlı iken erkeklerin 24'ü (% 77.4) erken, 7'si (% 22.6) geç başlangıçlı idi. Psoriasisli geç başlayan kadınlarda serum leptin düzeyleri erken başlangıçlı hastalardan anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p<0.05), erkek hastalarda istatistiksel bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo I). Leptin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05).



Şekil 1. Psoriasis grubunda kadınlarda hastalık başlangıç yaşı ile leptin korelasyonu.

TARTIŞMA

Psoriasis tip I sitokinlerin arttığı T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-6). Adipoziteden sekrete edilen bir hormon olan leptinin psoriasisin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüş, yapılan çalışmalarda leptinin psoriasisdekine benzer şekilde T lenfositlerin proliferatif cevabını uyararak, IFN-γ, IL-2'nin üretimi başta olmak üzere TNF α ve IL-6 gibi Th1 sitokinlerin sentezini arttırdığı ve Th2 immun cevabı baskıladığı gösterilmiştir (5,9,10). Ayrıca leptin reseptörü yağ doku-

larında, endotel hücrelerinde, monositlerde ve hasarlı keratinositlerde eksprese edilir. Leptin hasarlı keratinositlere etki ederek psoriasisde olduğu gibi hiperproliferasiyona neden olur ⁽¹¹⁾. Bu bilgiler ışığında ve leptinin psoriasis immunopatogenezinde benzer etkiler göstermesi nedeni ile leptinin psoriasis, obezite (BMI) ve besin alımı arasındaki ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir ⁽¹⁾.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Psoriasisli hastalarımızda her iki cinste de serum leptin düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyon izlenmedi. Wang ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmada da benzer şekilde 144 psoriasisli hastanın 54 kişilik kontrol grubuna göre serum leptin düzeylerini yüksek olarak saptamışlar, serum leptin düzeyleri ile hasta yaşları ve hastalık şiddeti arasında korelasyon gözlememişlerdir ⁽¹²⁾. Naldi, Johnston ve Hamminga yaptıkları çalışmalarında obezite ile psoriasis gelişimi riski arasında leptin ilişkili pozitif bir korelasyon saptamışlar, ayrıca lezyonların genişliği ve şiddeti ile BMI arasında önemli bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir ⁽⁴⁻⁶⁾. Biz de serum leptin düzeyleri ile BMI arasında hem psoriasis hem de kontrol grubunda pozitif yönde anlamlı ilişki saptadık ve leptinin sitokinleri etkilemesinin yanı sıra inflamasyona yol açarak veya inflamasyonu artırarak psoriasis ile obezite arasında bir bağlantı sağlayabileceği düşündük.

Çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubunda serum leptin düzeyi kadınlarda erkeklere göre ileri derecede yüksek bulundu. Serum leptin düzeyi erkek hastalarda kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermezken sadece kadın hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı. Bu bulgular Şentürk ve ark.'nın 65 hastalık çalışmalarında kadın hastalarda serum leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulgusu ile uyumlu bulundu ⁽¹³⁾. Takahashi ve ark. 81 erkek ve 41 kadından oluşan 122 psoriasisli hastada kontrol grubuna göre plazma leptin düzeylerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlar, hastalık şiddeti ile

anlamlı bir korelasyon saptayamamışlardır ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da hastalık şiddeti ile leptin arasında ilişki saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çerman ve ark. yüksek serum leptin düzeylerinin hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğunu ve inflamatuvar cevabı artıran bir kofaktör olabileceğini belirtirken, Özdemir ve Aktan serum leptin düzeyleri ile hastalık süresi, aile hikaye pozitifliği, başlangıç yaşı ve hastalık şiddeti arasında çalışmamızda olduğu gibi bir korelasyon olmadığını belirtmişlerdir ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Çalışmamızda kadın hastalarda hastalığın başlangıç yaşı ilerledikçe leptin düzeyinin anlamlı derecede arttığı saptandı (Şekil 1). Bu farklılık kadın hastalardaki BMI yüksekliğine bağlandı. Bu bulgumuz daha önce serum leptin düzeyleri ile başlangıç yaşı arasında ilişki görülmediğini bildiren diğer çalışmalardan farklı bulundu ^(12,13,15).

Sonuç olarak psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyleri anlamlı derecede yüksek görüldü ve serum leptin düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı arasında cinse bağlı anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca serum leptin düzeyleri ile BMI arasında korelasyon gözlemlendi. Bulgularımız leptinin tip I sitokin sentezini artırıp, tip 2 sitokin sentezini azaltarak psoriasisin immunopatogenezinde rol oynayabileceğini ancak serum leptin düzeylerinin hastalık şiddetinin bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Özdemir M, Okudan N, Gümüsel M, Gökbel H, Mevlitoğlu İ. Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16:98-101.
2. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol 2005; 53(1 Suppl 1):94-100.
3. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. J Clin Invest 1994; 94:202-9.
4. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. J Invest Dermatol 2005; 125:61-7.
5. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. Br J Dermatol 2008; 159:342-50.

6. **Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB.** Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006; 67:768-73.
7. **Ergün A.** Leptin (Ob protein). *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19:130-6.
8. **Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML.** The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007; 8:21-34.
9. **Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, lechler RI.** Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation- induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394:897-901.
10. **Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y, et al.** Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:21-6.
11. **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; 159:1207-8.
12. **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; 158:1134-5.
13. **Senturk N, Aydın F, Birinci A, Kara N.** Investigation for the leptin and LEP G2548A gene polymorphism in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2 Suppl 2):AB177.
14. **Çerman 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; 159:820-6.
15. **Özdemir M, Okudan N, Gümüsel M, Gökbel H, Mevlitoğlu İ.** Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; 16:98-101.
16. **Aktan Ş, Rota S, Şanlı Erdoğan B, Ergin Ş, Kaptanoğlu B, Bostancı M.** A role of leptin in psoriasis. *Turk J Med Sci* 2007; 37:135-8.