

GERİATRİ VE NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

Ahmed Ramiz BAYKAN ¹

Mustafa KEÇECİ ²

GİRİŞ

Obezite ve diyabetin özellikle batı toplumlarında yaygınlaşması sonucu non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) önemi günümüzde giderek artmaktadır. Toplumda karaciğer enzim yükseklığının en sık nedenini NAFLD oluşturmaktadır (1,2). NAFLD hastalığı karaciğerde alkole bağlı olmaksızın hafif bir yağlanmadan, ileri fibrosiz ve siroza kadar ilerleyen (NASH) bir spektrum içerisinde değişmektedir.

Günümüzde dünya genelinde ortalama yaş giderek yükselmektedir. Yaşlanmaya, kademeli olarak homeostazı bozan ve fonksiyonel gerileme ve kırılabilirlikle sonuçlanan ilerleyici fizyolojik değişiklikler eşlik eder. Yapılan bazı çalışmalarda, NAFLD' li hastalarda karaciğer sirozu gelişme sıklığının yaşla birlikte arttığını ve 50 yaşından büyük hastaların şiddetli fibroz geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (3,4).

Hücrel yaşlanma, hücrelerin yenilenme kapasitesini azaltan kalıcı bir hücre döngüsü durmasıdır. Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı, telomer disfonksiyonu, onkojenik aktivite, oksidatif stres gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (5). En sık yaşlanmayı indükleyen bir DNA hasar yanıtının aktivasyonudur (6). Karaciğer,

birçok faktör tarafından etkilenen ve hala yeterince araştırılmamış olan yavaş yaşlanma süreci ile karakterizedir.

KARACİĞERDE HÜCRESEL YAŞLANMA

Karaciğer olağanüstü bir şekilde kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Bu durum, mitojenik büyüme faktörleri, rejenerasyon onarım ve sitokinler tarafından yürütülür. Bununla birlikte, yaşlanmakla birlikte oluşan değişiklikler karaciğerin rejeneratif kapasitesini bozar. Mesela, yaşlı hastaların karaciğer dokusundan alınan hücreler daha kısa telomerlere sahiptir, bu da geri dönüşü olmayan hücrel büyümenin durmasına ve tehlikeli proliferasyona yol açar. Otofaji, homeostatik, patolojik koşullarda ve açlık sırasında lipid rezervlerinin mobilizasyonu için gereklidir. Bozulmuş otofaji yaşlı karaciğerde önemli bir sorundur. Hayvan deneyleri yaşlı fare ve sıçan hepatositlerinin daha yüksek bir yanlış katlanmış protein içeriği sunduğunu göstermektedir. Kusurlu otofaji sonucu oluşan protein agregatları hücrel otofajiyi daha da olumsuz etkileyerek potansiyel bir olumsuzluğa yol açan serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimini teşvik ettiği bilinmektedir

¹ Doç. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, ahmedbaykan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6798-0240

² Uzm. Dr., İstanbul Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, drkececimustafa@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-2063-0424

Bu NAFLD'a yönelik hala etkin bir farmakolojik tedavi bulunmamasından kaynaklanabilir. İleride bulunacak olan etkin tedavilerle birlikte yaşlı nüfus için teşhis ve tedavi yaklaşımının daha optimal olacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387–95.
- Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001;35(2):195–9.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356–62.
- Regev A, Schiff ER. LIVER DISEASE IN THE ELDERLY. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001 Jun 1;30(2):547–63.
- Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 29;9:645593.
- D'Adda Di Fagagna F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat Rev Cancer* 2008 87. 2008 Jul;8(7):512–22.
- Zhang C, Cuervo AM. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med* 2008 149. 2008 Aug 10;14(9):959–65.
- Schneider JL, Villarrojo J, Diaz-Carretero A, Patel B, Urbanska AM, Thi MM, et al. Loss of hepatic chaperone-mediated autophagy accelerates proteostasis failure in aging. *Aging Cell*. 2015 Apr 1;14(2):249–64.
- Campisi J, D'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 89. 2007 Sep;8(9):729–40.
- Victorelli S, Passos JF. Telomeres and Cell Senescence - Size Matters Not. *EBioMedicine*. 2017 Jul 1;21:14–20.
- Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of Experimental Liver Cirrhosis in Mice by Telomerase Gene Delivery. *Science* (80-). 2000 Feb 18;287(5456):1253–8.
- Wang MJ, Chen F, Li JX, Liu CC, Zhang H Bin, Xia Y, et al. Reversal of hepatocyte senescence after continuous in vivo cell proliferation. *Hepatology*. 2014 Jul 1;60(1):349–61.
- Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, Tiniakos D, Wilson CL, Lahat A, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun*. 2017 Jun 13;8.
- Colavitti R, Finkel T. Reactive Oxygen Species as Mediators of Cellular Senescence. *IUBMB Life*. 2005 Apr 1;57(4–5):277–81.
- Pérez-Carreras M, Hoyo P Del, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003 Oct 1;38(4):999–1007.
- Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol*. 2012 May 11;47(5):586–95.
- Golabi P, Paik J, Reddy R, Bugianesi E, Trimble G, Younossi ZM. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol*. 2019 Apr 16;19(1):1–8.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 1;64(1):73–84.
- Kojima SI, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: Analysis of clinical background. *J Gastroenterol*. 2003 Oct;38(10):954–61.
- Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol*. 2010 Oct 1;9(4):402–9.
- Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018 Feb 1;41(2):372–82.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low Relative Skeletal Muscle Mass (Sarcopenia) in Older Persons Is Associated with Functional Impairment and Physical Disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May 1;50(5):889–96.
- Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Dec 1;19(10):371–9.
- Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, Evans WJ, Fiore V, Dicioccio L, et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: A role for insulin resistance on mitochondria dysfunction. *J Nutr Heal Aging*. 2011 Jan 8;15(10):890–5.
- Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014 May 1;59(5):1772–8.
- Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jan;15(1):12–22.
- Finelli C, Sommella L, Gioia S, La Sala N, Tarantino G. Should visceral fat be reduced to increase longevity? *Ageing Res Rev*. 2013 Sep 1;12(4):996–1004.
- Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;35(2):440–6.
- Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: Symptom impact and potential etiology. *Hepatology*. 2008 Aug 1;48(2):541–9.

30. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002 Feb 1;35(2):433–9.
31. Abbatecola AM, Ferrucci L, Marfella R, Paolisso G. Insulin Resistance and Cognitive Decline May Be Common Soil for Frailty Syndrome. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 22;167(19):2145–6.
32. Koplay M, Gulcan E, Ozkan F. Association between Serum Vitamin B12 Levels and the Degree of Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. <https://doi.org/10.2310/JIM0b013e31822a29f5>. 2011 Oct 1;59(7):1137–40.
33. Pitisuttithum P, Chan WK, Piyachaturawat P, Imajo K, Nakajima A, Seki Y, et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: The GOASIA study. *BMC Gastroenterol*. 2020 Apr 6;20(1):1–9.
34. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017 May 1;112(5):740–51.
35. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*. 2016 Mar 1;150(3):626–637.e7.
36. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb 1;51(2):454–62.
37. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995 Mar 1;36(3):437–41.
38. Jolobe OMP, Fisher N, Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, et al. Audit of percutaneous liver biopsy [2]. *Gut*. 1995;37(2):296–7.
39. Krukowski RA, Harvey-Berino J, Bursac Z, Ashikaga T, West DS. Patterns of success: Online self-monitoring in a web-based behavioral weight control program. *Heal Psychol*. 2013;32(2):164–70.
40. Aggarwal B, Liao M, Allegrante JP, Mosca L. Low Social Support Level is Associated with Non-Adherence to Diet at 1 Year in the Family Intervention Trial for Heart Health (FIT Heart). *J Nutr Educ Behav*. 2010 Nov 1;42(6):380–8.