

Starzenie się układu pokarmowego Część II: Zaburzenia funkcji wydzielniczych, trawienia i wchłaniania

Ageing of the gastrointestinal system Part II: Disturbances in secretory functions, digestion and absorption

Rafał Filip¹, Jacek Huk²

¹ Pracownia Endoskopowa i Klinika Chorób Wewnętrznych i Zawodowych, Instytut Medycyny Wsi im. dr. Witolda Chodźki, Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin

² Oddział Gastroenterologii i Centralna Pracownia Endoskopii, Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie

Streszczenie

Wykładniki procesu starzenia mogą być ogólnoustrojowe, można również mówić o pewnej specyficzności narządowej i tkankowej, i tak dzięki istniejącej „rezerwie funkcjonalnej” w zakresie układu pokarmowego, proces starzenia nie powoduje poważnych patologii organicznych i w konsekwencji nie jest uznawany za istotny czynnik etiologiczny chorób przewodu pokarmowego. W drugiej części pracy przedstawiono najważniejsze zmiany związane z wiekiem w zakresie układu pokarmowego, w tym przede wszystkim, zaburzeń funkcji wydzielniczych, trawienia i wchłaniania. *Geriatrics 2008; 2: 224-230.*

Słowa kluczowe: układ pokarmowy, starzenie

Summary

The manifestations of the ageing process may be systemic; however, certain organ and tissue specificity may also be considered. Therefore, due to the existing 'functional reserve' with respect to the alimentary system, the ageing process does not cause any serious organic pathologies, and in consequence, is not recognized as a significant etiologic factor of gastrointestinal tract diseases. In the second part of the article, the most important age-related changes of alimentary system, including disturbances in secretory function, digestion and absorption, are presented. *Geriatrics 2008; 2: 224-230.*

Keywords: gastrointestinal system, ageing

Wstęp

Celem drugiej części pracy jest syntetyczne omówienie najważniejszych zmian związanych z wiekiem w zakresie układu pokarmowego, w tym przede wszystkim, zaburzeń funkcji wydzielniczych, trawienia i wchłaniania.

Zaburzenia wydzielania śliny

Wykładnikiem zaburzeń w zakresie funkcji wydzielniczej gruczołów ślinowych związanych ze starzeniem się organizmu może być bezobjawowe zmniejszenie wydzielania śliny. Proces starzenia w tym przypadku może odpowiadać za stopniowy, nieznaczny zanik gruczołów ślinowych, jak również

za występowanie zmian atroficznych w zakresie błony śluzowej jamy ustnej. Natomiast znacznego stopnia zmniejszenie wydzielania śliny powoduje wystąpienie tzw. zespołu suchości jamy ustnej – kserostomii, której charakterystycznymi cechami są uczucie suchości w jamie ustnej, suche wargi i język oraz częste stany zapalne przyzębia [1-3]. Kserostomia może być wynikiem zażywania niektórych leków, takich jak np. leki moczopędne, immunosupresyjne, rozkurczowe, neuroleptyki i anksjolityki. Ponadto, może także pojawić się w sytuacjach związanych z odwodnieniem organizmu czy koniecznością dłuższego oddychania przez usta. Jako objaw towarzyszący, kserostomia występuje w przypadku takich chorób jak: zespół Sjögrena, cukrzyca, AIDS, może być także następstwem urazów ślinianek lub uszkodzenia nerwów czaszkowych [1,4,5]. Ważnym praktycznym aspektem związanym z występowaniem kserostomii jest to, że może ona być przyczyną utrudnień we wchłanianiu się leków podawanych drogą podjęzykową, np. nitrogliceryny.

Jama ustna jako pierwszy odcinek przewodu pokarmowego styka się z różnymi ksenobiotykami, substancjami chemicznymi (organicznymi i nieorganicznymi), bakteriami, grzybami i wirusami, jest także narażona na urazy podczas zucia. [6]. Do nieswoistych mechanizmów obronnych obecnych w ślinie należą liczne enzymy i substancje bakteriobójcze: lizozym, laktoferyna, system ślinowej peroksydazy, system mieloperoksydazy, aglutyniny, mucyny, nystatyny, białka bogate w prolinę, histydyna, fibronektyna, β -2 mikroglobulina oraz glikoproteiny [7,8], natomiast do mechanizmów obrony swoistej - immunoglobuliny, takie jak IgA, IgG oraz IgM. Znajdujące się w ślinie składowe swoistych i nieswoistych mechanizmów obronnych są niezbędne nie tylko dla prawidłowego funkcjonowania jamy ustnej, ale również całego przewodu pokarmowego. Dlatego też niedostateczne wydzielanie śliny u osób starszych może być jednym z czynników sprzyjających występowaniu, w zakresie przewodu pokarmowego, infekcji wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych.

Zaburzenia wydzielania żołądkowego

Na zwierzęcych modelach doświadczalnych (szczury) wykazano, że zarówno podstawowe, jak i stymulowane egzogenną gastryną, wydzielanie kwasu solnego (HCl) w żołądku obniża się z wiekiem

[9,10]. Podobnie u ludzi, stwierdzono niższą efektywność podstawowego jak i maksymalnego wydzielania HCl z u osób w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodymi. Pomimo zmniejszającej się z wiekiem produkcji pepsynogenu, zasadniczą przyczyną wydaje się jednak być częstsze występowanie przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka [9,11]. Częstość występowania przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka wzrasta z wiekiem, np. u osób po 80 rz. odsetek może przekraczać 40% [12], i co istotne – współlistnieje ze zwiększoną częstością infekcji *Helicobacter pylori* (Hp) [13]. Głównymi, poza dolegliwościami subiektywnymi, negatywnymi następstwami przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, są zmniejszenie wydzielania HCl oraz produkcji czynnika wewnętrznego [14]. W przypadku występowania zmian zanikowych o niewielkim lub średnim stopniu nasilenia, błona śluzowa żołądka jest w stanie wydelać czynnik wewnętrzny w wystarczającej ilości dla pokrycia podstawowego zapotrzebowania na witaminę B₁₂ [15], dlatego też pełnoobjawowa niedokrwistość megaloblastyczna występuje u głównie w przypadku całkowitego zaniku błony śluzowej. Najczęściej jednak, obserwowane zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂, w przypadku istnienia zmian zanikowych błony śluzowej żołądka o różnym nasileniu, są związane z upośledzeniem dysocjacji witaminy B₁₂ z białek pokarmowych i następczym, niedostatecznym wiązaniem z czynnikiem wewnętrznym i/lub nadmiernym jej zużyciem przez florę bakteryjną w proksymalnej części jelita cienkiego [9,15-17].

Niezbędnym warunkiem prawidłowej absorpcji zarówno żelaza (Fe), jak i wapnia (Ca), jest występowanie tych makroelementów w roztworze o odpowiednio niskim pH, ponieważ rąbek szczołkowy jelita cienkiego jest w stanie absorbować te pierwiastki jedynie w postaci zjonizowanej (Fe²⁺/Fe³⁺, Ca²⁺). Dlatego też hipochlorchydria jest dodatkowym czynnikiem pogarszającymi ich biodostępność w jelicie cienkim [18]. Ponadto, konsekwencją zaniku komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, jest również ograniczenie dysocjacji wapnia (Ca) z przyjętych pokarmów. Ligandy takie jak np. kwas askorbinowy zwiększają rozpuszczalność i tym samym umożliwiają absorpcję jonu żelazowego (Fe³⁺) w środowisku o pH neutralnym lub lekko zasadowym [19].

Zaburzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki

Wyniki wielu prac badawczych sugerują, że wydzielanie trzustkowe u osób w podeszłym wieku po fizjologicznej stymulacji sekretyną i cholecystokininą pozostaje na prawidłowym poziomie [20]. Istnieją jednak prace, których autorzy obserwowali, związaną z wiekiem, blisko 45% redukcję wydzielania soku trzustkowego [21]. Laugier i współ. wykazali niewielki spadek sekrecji dwuwęglanów i enzymów trzustkowych następujący po trzeciej dekadzie życia, co w praktyce nie ma większego znaczenia z uwagi na fakt, że nawet prognozowany przez autorów u osób po 80 rż., 20-30% spadek wydzielania soku trzustkowego nie będzie skutkował istotnymi objawami klinicznymi [22]. Natomiast obserwacje Gullo i współ. wskazują, że wielokrotnie powtarzana, intensywne stymulacja sekretyną i/lub cholecystokininą prowadzi do istotnego obniżenia wydzielania soku trzustkowego u osób w podeszłym wieku, w porównaniu do grupy kontrolnej, jaką stanowili młodzi ochotnicy [23]. Wnioski te potwierdziły niektóre eksperymenty przeprowadzone na modelach zwierzęcych, jak np. w badaniach Greenberga i współ., którzy wykazali istotne ograniczenie zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki u starych zwierząt (szczury), w porównaniu do osobników młodych [24]. Przedstawione powyżej dane sugerują, że wydzielanie soku trzustkowego w podeszłym wieku jest prawidłowe w warunkach normalnego obciążenia, tj. w warunkach stymulacji fizjologicznej. Natomiast w przypadku nadmiernej stymulacji, np. nieprawidłową dietą, mogą ujawnić się pierwsze symptomy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. Przykładem może być badanie Wernera i współ., którzy jednoznacznie wykazali, że u starszych ochotników, w odróżnieniu od osób młodych, dieta wysokotłuszczowa indukuje występowanie stolców tłuszczowych [25].

Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do diety wysokobiałkowej, tj. nadmierna podaż białka w diecie (>1.5 g/kg mc) u osób starszych indukowała zwiększone wydalanie azotu (N) z kałem. Natomiast w przypadku umiarkowanej podaży białka w diecie (<1.5 g/kg mc), nie stwierdzono różnic w odniesieniu do wydalania N z kałem pomiędzy młodymi i starszymi uczestnikami badania [25]. Dlatego też, można przyjąć hipotezę, że z wiekiem obniża się zewnątrzwydzielnicza „rezerwa czynnościowa” trzustki, co ma znaczenie praktyczne

nie tylko w przypadku nadmiernej podaży tłuszczów i białka w diecie, ale również diety z dużą zawartością błonnika. Pomimo, że doniesienia na ten temat są sprzeczne [9], niektórzy autorzy wskazują, że błonnik absorbuje enzymy trzustkowe w jelicie cienkim, co może być przyczyną wystąpienia niekorzystnych objawów, w tym również stolców tłuszczowych, zarówno u osób starszych, jak i u młodszych pacjentów z dotychczas bezobjawową niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki [26].

Zdolność do trawienia i wchłaniania węglowodanów również ulega zmniejszeniu z wiekiem, co wykazano w badaniu klinicznym, w którym efektywność trawienia i wchłaniania węglowodanów po doustnym podaniu 200 mg węglowodanów badano za pomocą wodorowego testu oddechowego (HBT – hydrogen breath test). Wyniki jednoznacznie wykazały istotnie wyższą częstość pozytywnych wyników testu HBT w grupie starszych pacjentów, jednak należy zaznaczyć, że na uzyskane wyniki mogły mieć wpływ nie tylko zaburzenia w zakresie zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki, ale również zaburzenia wydzielania enzymów jelitowych i/lub związane z wiekiem spadek zdolności absorpcyjnych jelita cienkiego [27].

Omawiając zmiany struktury i funkcji trzustki związane z wiekiem, warto również wspomnieć o zaburzeniach czynnościowych w zakresie jej funkcji endokrynnej, które manifestują się głównie zwiększeniem podstawowego wydzielania insuliny oraz spadkiem wrażliwości komórek β na działanie insuliny, insulinotropowych hormonów jelitowych, jak np. glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1), oraz argininy [9,28].

Zaburzenia wydzielania żółci

Najbardziej charakterystycznym objawem zaburzeń wydzielania żółci związanym z wiekiem jest występowanie kamicy pęcherzyka żółciowego i przewodów żółciowych. U podłoża choroby leżą zarówno zmiany proporcji i/lub składu żółci, jak i zaburzenia opróżniania pęcherzyka żółciowego. Wykazano, że u osób starszych zwiększeniu ulega wydzielanie cholesterolu do żółci, przy jednoczesnym zmniejszeniu syntezy i wydzielania do żółci kwasów żółciowych, co sprawia, że żółć staje się znacznie bardziej litogenna [29,30]. Dodatkowym, istotnym czynnikiem sprzyjającym tworzeniu kamieni w pęcherzyku żółciowym mogą być zaburzenia kinetyki pęcherzyka żółciowego,

będące efektem między innymi, związanym z wiekiem zmniejszeniem jego wrażliwości na cholecystokininę [31,32].

Zaburzenia funkcji wątroby

Najważniejszymi związanymi z wiekiem, obserwowanymi fizjologicznymi zmianami w zakresie wątroby są zmniejszenie wielkości wątroby oraz obniżenie przepływu wrotnego. Efektem tych zmian jest nie tylko zmniejszenie szybkości eliminacji leków z organizmu [9,33-35], ale również inne zmiany w zakresie farmakokinetyki i farmakodynamiki leków, co w konsekwencji przyczynia się do zwiększenia ilości niepożądanych reakcji związanych z farmakoterapią u osób starszych. Wyniki badań klinicznych wskazują, że spadek przepływu wrotnego u osób w podeszłym wieku, w porównaniu do osób młodych, może mieścić się w granicach 20% - 35% [33,35], natomiast obniżenie objętości wątroby pomiędzy 24% - 35% [35]. O ile związane z wiekiem niewielkie zmiany w zakresie absorpcji, objętości dystrybucji czy wiązania leków białkami osocza nie mają większego znaczenia praktycznego, to tyle istotne obniżenie tzw. efektu pierwszego przejścia, jest bardzo istotnym czynnikiem determinującym konieczność korekcji dawek podawanych leków [35].

Analiza wyników badań dotyczących zmian w zakresie jednego z podstawowych układów enzymatycznych wątroby prowadzi do wniosków, że aktywność układu cytochromu P450 (mikrosomalna NADPH reduktaza) zasadniczo nie ulega obniżeniu z wiekiem, przy zastrzeżeniu, że nie współistnieją choroby wątroby lub inne poważniejsze schorzenia takie jak np. nowotwory, sepsa czy niewydolność nerek [35]. Natomiast wyniki niektórych badań przeprowadzonych u szczurów wykazały spadek aktywności układu P450 zależny od wieku, będących najprawdopodobniej efektem zmian jakościowych powstałych w trakcie potranslacyjnej modyfikacji wybranych składowych struktury enzymów [36]. Ponadto, Cao i współ. wykazali, że 1) starzenie się u myszy negatywnie wpływa na ekspresję genów wpływających na proces zapalny, stres komórkowy czy włóknienie, przyczyniając się w ten sposób do rozwoju zmian patologicznych w wątrobie, oraz 2) ograniczenie kalorii w diecie jest w stanie odwrócić większość negatywnych zmian w wątrobie związanych z procesem starzenia, co dodatkowo również potwierdza kluczowe znaczenie żywienia dla procesu starzenia się organizmu [37]. Z kolei wyniki

badań dotyczących sprzęgania leków (II faza eliminacji leków), np. z kwasem glikuronowym czy glutationem, nie są jednoznaczne [38]. U ludzi wykazano, zależne od wieku, zmniejszanie się zdolności eliminacyjnych w odniesieniu do galaktozy i sulfobromoftaleiny (sulfobromophthalein - BSP), jednak dokładny mechanizm wciąż pozostaje niewyjaśniony [9, 39,40]. Pozostałe funkcje wątroby, jak na przykład synteza białek, zasadniczo nie ulegają upośledzeniu z wiekiem, chociaż niektórzy autorzy sugerują istnienie zaburzeń w zakresie syntezy albumin [41].

Zaburzenia trawienia i wchłaniania w jelicie cienkim

Najbardziej charakterystyczną zmianą w zakresie morfologii błony śluzowej jelita cienkiego związaną z wiekiem wydaje się być poszerzenie kosmków jelitowych w jelicie czczym, natomiast ich wydłużenie w jelicie krętym [42]. Obserwacje te potwierdza wiele eksperymentów przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, jak np. badania Hohna i współ., które wykazały związane z wiekiem zmniejszenie długości kosmków jelitowych (szczury) [43] oraz Keelana i współ., które wykazały zmniejszenie powierzchni śluzówki jelita czczego (króliki) [44]. Martin i współ. wykazali również zmniejszoną liczbę krypt jelitowych oraz kosmków na powierzchni jelita cienkiego u starszych myszy, głównie w dystalnej części jelita cienkiego [45]. Wyniki innych eksperymentów wskazują również, na związane z wiekiem, istotne ograniczenie aktywności wielu enzymów rąbka szczoteczkowego – w tym laktazy, maltazy i sacharazy-izomaltazy [46]. Wyniki badań klinicznych są niejednoznaczne, co więcej, wielu badaczy neguje istnienie jakichkolwiek zmian związanych z wiekiem u ludzi, metodologicznie opierając się głównie pomiarach wysokości kosmków jelitowych, głębokości krypt jelitowych oraz wielkości enterocytów [47,48]. Jednak istnieją również doniesienia, w których autorzy wykazują postępujące z wiekiem zmniejszenie długości kosmków jelitowych również u ludzi [49].

Niezależnie od tego, czy w proces starzenia się jelita u ludzi rzeczywiście wpisują się opisane wyżej zmiany morfologiczne, ich potencjalny wpływ na absorpcję substancji odżywczych z jelita cienkiego pozostaje niejasny. I tak na przykład, u starszych szczurów, związane z wiekiem zmniejszenie powierzchni absorpcyjnej błony śluzowej jelita cienkiego nie tylko nie powoduje zmniejszenia zdolności przyswajania, ale

wręcz zwiększa wchłanianie nasyconych kwasów tłuszczowych [44,50]. Dlatego też, ewentualna obecność zmian morforfologicznych jako wykładnika starzenia się jelita cienkiego nie może być uważana za czynnik patognomiczny upośledzonego przyswajania substancji odżywczych i w konsekwencji niedożywienia osób w podeszłym wieku. W przypadku prawidłowo zbilansowanej diety, u osób w podeszłym wieku nie stwierdza się, w porównaniu do młodych dorosłych, istotnych różnic w zakresie jelitowego trawienia i wchłaniania białek oraz tłuszczów [9]. Natomiast trawienie i wchłanianie węglowodanów może być nieznacznie upośledzone, na co wskazują między innymi badania Gutha i współ., którzy wykazali spadek wydzielania D-ksylozy z moczem, po doustnym obciążeniu 25 g, u osób po 80 rz. [51].

Odrębnym problemem, związanym z zachowaniem funkcji jelita stanowi fakt, że utrzymywanie prawidłowej architektury (morfologii) błony śluzowej jelita cienkiego pomimo postępującego procesu starzenia, jest związane ze zwiększonym tempem proliferacji i różnicowania komórkowego [50]. Corazza i współ. wykazali zwiększoną ekspresję jądrowego antygenu proliferacyjnego (*proliferating cell nuclear antigen - PCNA*) w jelicie u osób starszych, w porównaniu z osobami młodymi. PCNA jest białkiem związanym z DNA, aktywnym od fazy G1 do fazy M podczas naprawy DNA, używanym obecnie w jako marker proliferacji komórkowej, w tym również komórek nowotworowych [50]. Wyniki Wu i współ. wskazują, że ekspresja PCNA wyraźnie koreluje z procesem regeneracji i naprawy błony śluzowej jelita w przebiegu zapalenia otrzewnej [52]. Natomiast prace Cana i współ. sugerują, że oprócz ekspresji białka p53, ekspresja PCNA może być wskaźnikiem różnicowania komórkowego guzów podścieliskowych (gastrointestinal stromal tumors GIST) przewodu pokarmowego [53]. Analiza powyższych danych prowadzi do wniosku, że związane z wiekiem, zwiększone tempo proliferacji i różnicowania komórkowego w jelicie, może być jednym z czynników zwiększających ryzyko nowotworowej przemiany komórek. Ponadto wykazano, że starzejące się jelito cienkie charakteryzuje zwiększona przepuszczalność dla średnich rozmiarów cząsteczek glikolu polietylenowego (PEG 900), co praktycznie oznacza, że ma ono zmniejszoną możliwość zapobiegania penetracji przez ścianę większych cząsteczek, w tym również różnych antygenów i substancji mutagennych [54].

Podsumowanie

Wpływ procesu starzenia na funkcjonowanie układu pokarmowego jest przedmiotem wielu badań klinicznych i eksperymentalnych, których wyniki nie są jednoznaczne. Kontrowersje pojawiające się wokół tego zagadnienia dotyczą przede wszystkim kwestii w jakim stopniu obserwowane zmiany patologiczne i związane z nimi objawy kliniczne są wynikiem samego procesu starzenia, a nie konsekwencją innych czynników, takich jak na przykład styl życia, dieta czy choroby współistniejące. Wpływ powyższych czynników wydaje się mieć istotne znaczenie, niektórzy eksperci wręcz sugerują, że „przewód pokarmowy prawie się nie starzeje”, a obserwowane objawy i patologie mają konkretne podłoże behawioralne, na przykład nieprawidłowa dieta i mało aktywny tryb życia mogą być przyczyną zarówno opóźnionego opróżniania żołądka, jak i zwolnienia perystaltyki jelit, natomiast przyczyną zmniejszenia wydzielania śliny i związanej z tym kserostomii, mogą być całkowite protezy zębowe [55-57]. Wydaje się jednak, że w odniesieniu do niektórych zmian, wpływ starzenia się organizmu jest wyraźnie widoczny. Na przykład z wiekiem obniża się zewnątrzwydzielnicza „rezerwa czynnościowa” trzustki, co ma znaczenie praktyczne nie tylko w przypadku nadmiernej podaży tłuszczów i białka w diecie, ale również diety z dużą zawartością błonnika. W zakresie wątroby najważniejszymi obserwowanymi fizjologicznymi zmianami są zmniejszenie wielkości tego narządu oraz obniżenie przepływu wrotnego, co u osób w podeszłym wieku może być przyczyną zmniejszenia szybkości eliminacji z organizmu substancji toksycznych oraz leków. Natomiast najbardziej charakterystyczną, związaną z wiekiem, zmianą w zakresie morfologii błony śluzowej jelita cienkiego wydaje się być poszerzenie kosmków jelitowych w jelicie czczym i ich wydłużenie w jelicie krętym, jednak wpływ tych zmian na absorpcję substancji odżywczych z jelita cienkiego jest niejasny.

Adres do korespondencji:

Rafał Filip

Pracownia Endoskopowa, Instytut Medycyny Wsi
ul. Jaczewskiego 2; 20-090 Lublin

E-mail: r.s.filip@wp.pl

Tel. (+48) 81 718 44 71

Piśmiennictwo

1. Jankowska-Antczak E, Wojtowicz A, Wyzgał J, Pączek L: Objawy kserostomii u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi po przeszczepieniach nerki. *Dent Med Probl* 2004; 41: 23–27.
2. Handelman S, Baric JM, Saunders RH, Espeland MA: Hyposalivatory drug use, whole stimulated salivary flow, and mouth dryness in older, long-term care residents. *Spec Care Dentist* 1989; 9: 12–18.
3. Billings R: An epidemiologic perspective of saliva flow rates as indicators of susceptibility to oral disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 351–356.
4. Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C: Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult. Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Commun Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 211–216.
5. Bergdahl M, Bergdahl J: Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000; 79: 1652–1658.
6. Jaskowska E, Witmanowski H: Nieswoiste mechanizmy obronne śliny – przegląd doniesień. *Czas Stomat* 2005; 18: 37-43.
7. Kristila V, Hakkinen P, Jentsch H, Vilja P, Tenovuo J: Longitudinal analysis of human salivary immunoglobulins, nonimmune antimicrobial agents, and microflora after tonsillectomy. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 80: 110-115.
8. Sreebny LM: Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000; 50: 140-161.
9. Russell MR: Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1203S-75S.
10. Khalil T, Singh P, Fujimura M, et al.: Effect of aging on gastric acid secretion, serum gastrin, and antral gastrin content in rats. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1544-8.
11. Holt PR, Rosenberg IH, Russell RM: Causes and consequences of hypochlorhydria in the elderly. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 933-7.
12. Holt PR, Rosenberg IH, Russell RM: Causes and consequences of hypochlorhydria in the elderly. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 933-7.
13. Krasinski SD, Russell RM, Samloff M, et al.: Fundic atrophic gastritis in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 800-6.
14. Suter PM, Golner BB, Goldin BR, Morrow ED, Russell RM: Reversal of protein-bound vitamin B2 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1039-45.
15. Allen RH: Viewpoints *Dig Dis* 1982; 14: 17-20.
16. King CE, Leibach J, Toskes PP: Clinically significant vitamin B12 deficiency secondary to malabsorption of protein-bound vitamin B12. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 397-402.
17. Doscherholmen A, Swaim WR: Impaired assimilation of egg ⁵⁷Co vitamin B12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973; 64: 913-9.
18. Jacobs P, Bothwell T, Charlton RW: Role of hydrochloric acid in iron absorption. *J Appl Physiol* 1964; 19: 187-8.
19. Nakamura K, Ogoshi K, Makuuchi H: Influence of aging, gastric mucosal atrophy and dietary habits on gastric secretion. *Hepato-gastroenterology* 2006; 53: 624-8.
20. Bartos V, Groh J: The effect of repeated stimulation of the pancreas on the pancreatic secretion in young and aged men. *Gerontol Gin (Basal)* 1969; 11: 56-62.
21. Vellas B, Balas D, Moreau J, et al.: Exocrine pancreatic secretion in the elderly. *Int J Pancreatol* 1988; 3: 497–502.
22. Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, et al.: Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991; 50: 202–11.
23. Gullo L, Ventrucci M, Naldoni P, et al.: Aging and exocrine pancreatic function. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 790-2.
24. Greenberg RE, Holt PR: Influence of aging upon pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 970-7.
25. Werner I, Hambraeus L: The digestive capacity of elderly people. In: Carlson, ed. *Nutrition in old age*. Uppsala, Sweden: Almqvist and Wicksell; 1972: 55-60.
26. Dutta SK, Hlasko J: Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber and pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 517-25.
27. Feibusch JM, Holt PR: Impaired absorptive capacity for carbohydrate in the aging human. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 1095-100.
28. Scheen AJ: Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab.* 2005; 2: 5S27-5S34.
29. Altman DF: Changes in gastrointestinal, pancreatic, biliary and hepatic function with aging. *Gastroenterology* 1990, *Clinics of North America*. 19: 227-233.
30. Hanbrich Williams S, et al. *Bockus Gastroenterology*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
31. Shamburek RD, Farrar JT: Disorders of the digestive system in the elderly. *New Engl J Med* 1990; 322: 438-43.
32. Khalil T, Walker JP, Wiener I, et al.: Effect of aging on gallbladder contraction and release of cholecystokinin-33 in humans. *Surgery* 1985; 98: 423-9.
33. Zoli M, Iervese T, Abbati S, et al.: Portal blood velocity and flow in aging man. *Gerontology* 1989; 35: 61-5.
34. Woodhouse KW, Wynne HA: Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 287-94.
35. Wynne H: Drug metabolism and ageing. *J Br Menopause Soc.* 2005; 11: 51-6.
36. Schmucker DL, Wang RK: Age-dependent alterations in rat liver microsomal NADPH cytochrome c (P-450) reductase: a qualitative and

- quantitative analysis. *Mech Age Dev* 1983; 2: 137-56.
37. Cao SX, Dhahbi JM, Mote PL, Spindler SR: Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10630-10635.
 38. Santa Maria C, Machado A: Changes in some hepatic enzyme activities related to phase II drug metabolism in male and female rats as a function of age. *Mech Age Dev* 1988; 44: 15-25.
 39. Marchesini O, Bua V, Brunori A, et al.: Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatology* 1988; 8: 1079-83.
 40. Thompson EN, Williams R: Effect of age on liver function with particular reference to bromsulphalein excretion. *Gut* 1965; 6: 266-9.
 41. Cooper JK, Gardner C: Effect of aging on serum albumin. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 1039-42.
 42. Holt PR, Pascal RR, Kotler DP: Effect of aging upon small intestinal structure in the Fischer rat. *J Gerontol* 1984; 39: 642-647.
 43. Hohn P, Gabbert H, Wagner R: Differentiation and aging of the rat intestinal mucosa. II. Morphological, enzyme histochemical and disc electrophoretic aspects of the aging of the small intestinal mucosa. *Mech Ageing Dev* 1978; 7: 217-226.
 44. Keelan M, Walker K, Thomson AB: Intestinal morphology, marker enzymes and lipid content of brush border membranes from rabbit jejunum and ileum: effect of aging. *Mech Ageing Dev* 1985; 31: 49-68.
 45. Martin K, Kirkwood TB, Potten CS: Age changes in stem cells of murine small intestinal crypts. *Exp Cell Res* 1998; 241: 316-323.
 46. Mujamdar APN, Dubick MA: The aging and gastrointestinal tract: cell proliferation and nutritional adaptation. *Prog Food Nutr Sci* 1989; 13: 139-60.
 47. Lipski PS, Bennett MK, Kelly PJ, James OF: Ageing and duodenal morphometry. *J Clin Pathol* 1992; 45: 450-452.
 48. Corazza GR, Frazzoni M, Gatto MR, Gasbarrini G: Ageing and small-bowel mucosa: a morphometric study. *Gerontology* 1986; 32: 60-65.
 49. Warren PM, Pepperman MA, Montgomery RD: Age changes in small-intestinal mucosa. *Lancet* 1978; 2: 849-850.
 50. Drozdowski L, Thomson ABR: Aging and the intestine. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7578-7584.
 51. Guth PH: Physiologic alterations in small bowel function with age. The absorption of xylose. *Am J Dig Dis* 1968; 13: 565-71.
 52. Tenderenda M: Potential prognostic value of angiogenesis, cell proliferation and metastasing in patients with surgically treated gastric cancer--current knowledge. *Wiad Lek* 2006; 59: 855-60.
 53. Wu CT, Zheng YB: Expression of proliferating cell nuclear antigen of the intestinal mucosa during critical intraperitoneal infection. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2004; 16: 738-9.
 54. Katz D, Hollander D, Said HM, et al.: Aging-associated increase in intestinal permeability to polyethylene glycol 900. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 285-8.
 55. Madsen JL, Graff J: Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age and Ageing* 2004; 33: 154-9.
 56. Shimamoto C, Hirata I, Hiraie Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K: Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology* 2002, 8: 381-6.