

노화와 소화기 질환: 위장관 기능 변화를 중심으로

박경식

계명대학교 의과대학 내과학교실

Aging and Digestive Diseases: At the View of the Functional Change of Gastrointestinal Tract

Kyung Sik Park

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Although it is difficult to define the term “aging” consensually, in medical fields, usually it means the progressive accumulation of irreversible degenerative changes leading to loss of homeostasis. It is supposable that there is also modest decline in the structure and function of several digestive organs. However, data about this subject are not enough. Main problem in studying aging digestive organ is that discrimination of primary senile change of the organ with secondary one from other senile diseases is not easy. That is, the prevalence of many non-digestive disorders which can badly affect the digestive functions is increasing by aging; for example, diabetes, malignancy, etc. To prove that some phenomenon is as result of pure senile change, it is necessary to exclude secondary one, but, the process is very complicated and difficult. In spite of this limitation, here, I will discuss the senile change of several digestive organs by aging, especially at the view of the gastrointestinal functions, with review of literatures. (*Korean J Gastroenterol* 2011;58:3-8)

Key Words: Aging; Digestive system diseases; Gastrointestinal tract; Physiology

서론

최근 세계적으로 평균수명이 증가하고 있는 가운데 우리나라도 65세 이상 고령 인구의 비율이 2000년 7%에 이르러 고령화 사회로 접어들었으며 2020년에는 15%까지 도달할 것으로 예상되어 조만간 고령 사회로의 진입이 예상된다.¹ 고대로부터 오래 살고자 하는 인간의 노력이 끊임 없이 이루어져 왔음을 고려할 때 이러한 고령 사회로의 진입이 긍정적인 측면도 없지 않지만 사회적 뒷받침이나 개인 건강을 통한 삶의 질 향상이 동반되지 않는 경우 이러한 노인인구의 급증은 노인 문제로 대두되고 있기도 하다.

인구 고령화의 원인으로는 경제 성장 및 의학의 발전에 따른 수명 연장과 함께 출산 기피현상 등을 고려할 수 있으며

최근 정부 기관 및 여러 학계들이 고령화에 따른 질병 양상의 변화에 발 맞추어 적절한 대책을 마련하고자 노력하고 있으나 아직 충분하지 않은 실정이다.

노화란 용어를 한 마디로 정의하기는 쉽지 않는데 광범위하게는 생물체가 수태되어 사망에 이르기까지 경험하는 모든 변화(aging)들을 의미하지만 통상, 의학적으로는 ‘개체가 성숙한 후 시간이 갈수록 비가역적으로 나빠져 사망 확률이 높아지는 과정’(senescence)을 의미한다.² 노화는 여러 장기 조직의 변성 및 생리적 기능 저하를 유발하는 것으로 알려져 있는데 소화 기관의 여러 기능들 역시 노화에 의해 영향을 받는 것으로 예상해 볼 수 있으나 이에 대한 자료가 충분하지 않다. 노화에 의한 소화 기관들의 변화를 연구함에 있어 가장 어려운 점은 어떤 변화가 노화 자체때문에 일어나는지 혹은

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 박경식, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 동산의료원 소화기내과

Correspondence to: Kyung Sik Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 194, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea. Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7088, E-mail: seenae99@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

*The essentials of this article was presented as a lecture in Korean Society of Neurogastroenterology and Motility meeting, 2010.

동반된 어떤 질환에 따른 이차적 결과인지 판단하기가 애매한 경우가 많다는 점이다. 즉 당뇨, 악성종양, 투약에 따른 손상 등 소화 기관에 이차적 장애를 일으킬 수 있는 여러 상황들이 노인에 흔한 반면, 어떠한 상황이 순수하게 노화에 따른 변화임을 증명하기 위해서는 위와 같은 상황들을 모두 배제하여야 하나 이 과정이 상당히 어렵다. 이와 같은 제한점에도 불구하고 이번 원고에서는 노화에 따라 일어나는 소화기 기능의 변화들에 대해 주로 위장관의 기능적 관점들을 중심으로 기존 문헌고찰을 통해 부위별로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 식도 질환

노화에 따라 장관신경계(enteric nerve system, ENS)의 퇴화가 일어나고 이에 따라 각 위장관 운동이 저하된다는 사실은 대체로 일치된 견해를 보이고 있다.³⁻⁷ 이에 따라 연하곤란, 위-식도 역류, 변비 등의 증상들이 노인에서 흔하게 발생하는데 특히 연하곤란은 젊은 층에 비해 노인층에서 흔하다는 보고들이 많으며 연령 증가에 따른 구강, 인두, 식도 기능의 저하에 기인한 것으로 보고되었다.⁸⁻¹¹ 일반 거주 지역에 거주하는 65세 이상 1,313명의 고령 인구를 대상으로 이루어진 관찰 연구에서 13.8%의 연하곤란 유병률을 보였으며 낮은 활동성, 스스로 건강하지 않다고 생각하는 경우, 과거 뇌혈관 질환의 병력이 있는 경우 등이 유의한 관련 인자들로 나타났다.¹² 이같은 결과들을 놓고 볼 때 노인에서 연하곤란 빈도가 높은 것은 다른 질환들에 의한 이차적 장애에 따른 결과일 가능성이 많지만 식도 운동 기능 역시 저하되는 것으로 보고되어 있으며, 제시된 기전으로 70세 이상 고령에서 식도 근육층 신경총(myenteric plexus)의 신경세포 수가 현저히 감소한 반면 각각의 신경세포 크기는 비대해진다고 보고된 바 있다.¹³

이와 함께 식도 연동파의 수축력이 감소하고 역류된 산의 제거가 잘 이루어지지 않음으로 인해 위-식도 역류 질환이 잘 발생하는데 20대 20명, 50대 10명 그리고 70대 10명의 건강 지원자들을 대상으로 고식적 식도 내압검사 및 핵의학 검사를 통해 이루어진 한 연구에서 연령이 증가할수록 식도 내 비정상 연동파의 빈도가 높아 진다고 보고하였으며 노인에서 위산 역류의 빈도는 젊은 층과 차이가 없으나 역류 시간이 길어짐으로 인해 질환이 더 흔히 발생한다고 보고하였다.¹⁴ 그러나 최근 24명의 지원자를 대상으로 비디오 투시검사를 이용하여 시행된 한 연구에서 고령군의 경우 연하 후 식도 내 음식물 정체 정도와 역류 빈도가 젊은 층에 비해 높았다고 보고하고 있어¹⁵ 다수의 환자들을 대상으로 다양한 방법을 이용한 추가적인 연구가 필요하다고 여겨진다.

연령의 증가가 식도 운동 기능에 미치는 영향의 평가를 위해 18-73세의 건강 지원자 79명을 대상으로 식도 내압 검사를 통해 시행된 연구에서 연령이 증가할수록 상하부 식도 괄약근의 길이와 압력이 낮아지고 식도 연동파의 수축력이 낮아지며 전달 속도 역시 감소한다고 보고하였다.¹⁶ 따라서 식도 내압검사 결과의 해석에 있어서도 이러한 점들이 고려되어야 할 것으로 판단된다.

2. 위 질환

노화에 의해 위의 운동성 역시 감소하는 것으로 보이나¹⁷ 연구자들에 따라 결과는 다양하게 보고된다. Madsen 등¹⁸은 74-85세의 남녀 각 8명씩 16명의 건강한 노인 지원자들을 대상으로 감마카메라 기법을 이용하여 노인에서 위배출시간, 식후 전정부의 수축과 빈도 등이 젊은 사람과 차이가 없는 것으로 보고하였다.⁷ 그러나 활동성의 건강한 노인, 노인 병동에 입원중인 활동성이 현저히 떨어지는 노인 그리고 활동성의 젊은 성인 각각 7명씩 21명을 대상으로 위전도검사 및 호기가스 검사를 통해 이루어진 다른 연구에서는 노인에서 식후 위 수축력이나 연동파의 빈도가 감소한 것으로 보고하였고 노인 가운데 활동량이 적은 경우 감소폭이 더 큰 것으로 보고하였다.¹⁹ 또한 위에서 지방 배출이 노인에서 더 느리며 지방분해 효소 섭취 시 지방 배출이 촉진된다는 연구결과도 있다.²⁰

노인에서 위 배출이 지연되는 기전은 아직 불확실하나 역시 내장신경계의 퇴화와 연관된 것으로 보는 견해가 많다.³ 다양한 연구 결과들이 있지만 노화에 따른 내장신경계의 세포 사멸(cell death)은 질산매개성신경(nitroergic nerve)에서는 잘 일어나지 않는 반면 콜린성 신경에서 두드러진 경향을 보인다.²¹

위 점막 세포는 빠른 증식과 분화를 특징으로 하는데 노화가 진행될수록 각종 위장관 호르몬들의 분비 및 이 호르몬들에 대한 반응성에 변화가 일어난다. 즉 전정부의 경우 소마토스타틴 분비 세포(D-cell) 감소에 비해 가스트린 분비 세포(G-cell)의 감소가 두드러져 가스트린 분비가 줄어들어 결과적으로 위산 분비가 감소하게 되며, 뿐만 아니라 가스트린에 대한 위점막의 반응성 역시 감소하여 점막의 위산분비 및 성장촉진이 제한받게 된다.²² 최근 Kang 등²³은 6주, 31주, 74주, 104주 등 다양한 연령의 쥐를 이용한 실험에서 노화가 진행될수록 위 점막층 하부가 각종 산화물들의 축적과 함께 결체조직으로 대체됨으로써 기능 장애가 발생하고 세포자살사(apoptosis), 혈관 생성, 신경인성 질산합성효소(neuronal nitric oxide synthase)계 등의 장애로 인해 각종 외부 자극에 의해 점막이 쉽게 상해를 받게 된다고 보고하였다.

위산 분비 능력에 대한 견해도 일치되지는 않는다. 많은 연구들이 노인들에서 위산 분비가 감소한다고 보고하고 있지만

위축성 위염에 이환 되지 않은 경우 80세 이상의 노인들에서도 위산 분비는 정상이라는 보고가 있으며²⁴ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염이 없는 노인에서는 위산 분비 기능이 정상이라는 보고도 있어²⁵ 노인에서의 위산 분비감소는 노화 자체보다는 *H. pylori* 감염에 따른 위축성 위염에 기인할 가능성이 높다.²⁶ 만성 염증이 지속될 경우 reactive oxygen species (ROS) 생성이 증가하고 결과적으로 조직 손상이 유발된다는 사실이 최근 보고되고 있다.²⁷

H. pylori 감염 환자 10명을 대상으로 제균 치료 전후 혈청 ghrelin, leptin, gastrin 농도를 비교한 연구에서 ghrelin 농도가 제균 치료 후 유의하게 증가하였다고 보고되었다.²⁸ 역시 *H. pylori* 감염이 확인된 201명의 환자에서 제균 치료 후 위 점막 조직 채취가 가능했던 40명의 위 조직 내 leptin 발현 정도를 비교한 결과 제균 군에서 발현 정도가 유의하게 낮았다는 보고도 있어²⁹ *H. pylori* 감염이 식욕억제 호르몬인 leptin의 농도를 높이고 식욕촉진 호르몬인 ghrelin의 농도를 낮추어 식욕 억제와 체중 감소를 유발하는 것으로 보이는데 이 결과를 놓고 볼 때 노인에서 흔히 관찰되는 식욕의 감소가 높은 *H. pylori* 감염률과 어느 정도 연관된 것으로 여겨진다.

3. 소장 질환

노화와 소장 운동성의 관련성에 관한 연구는 많지 않으나 관련성은 크지 않다는 보고들이 있다.^{18,30,31} 노화에 따른 소장 점막의 변화에 관해서는 다양한 보고들이 있는데 별다른 변화가 없다는 보고도 있으나³² 최근 발표된 사람 공장 및 회장 조직을 이용한 연구에서 60세 이상 고령에서 공장의 점막 두께가 유의하게 감소되어 있었으며 공장 용모의 넓이 또한 유의하게 좁았던 반면 회장 용모의 넓이는 오히려 넓었다는 보고가 있어³³ 일치된 견해를 위해서는 좀 더 다양한 연구가 필요하다.

앞서 언급한 위산 분비능의 감소는 상부 소장의 세균과다 증식증(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 및 이에 따른 흡수 장애를 유발할 수 있다. Parlesak 등³⁴은 호기 검사를 이용한 연구에서 노인 인구의 15.6%가 SIBO에 이환된 것으로 보고하였으며 특히 위산 분비 억제치료를 받고 있는 경우 이환률이 높았고 저체중, 저알부민혈증, 설사 등의 빈도가 높았다고 보고하였다. 노인 병동에 입원한 환자의 71%에서 SIBO가 동반되었으며 11%에서 심각한 영양 장애가 있었다는 보고도 있다.³⁵

Cobalamine (Vitamine B12) 흡수는 수 단계에 걸쳐 일어나는데 이 가운데는 섭취된 음식물로부터 흡수 가능한 상태의 유리 cobalamine으로 분해되는 과정이 첫 단계이고 이 과정에 위산이 관여한다. 반대 의견도 있기는 하지만³⁶ 위산 분비 감소는 cobalamine 결핍에 의한 거대 적아구성 빈혈을 유발

할 수 있다.³⁷ 또한 앞서 언급한 SIBO 역시 소장에서 cobalamine을 소모하여 결핍에 의한 빈혈이 발생할 수 있다.

D-xylose 흡수 검사를 이용한 소장 흡수능 측정에서 연령이 증가할수록 흡수 능력이 감소하였다는 보고가 있지만 이는 소장 흡수능력 자체보다는 신기능 저하와 SIBO에 의한 영향으로 보이며,³⁸ 지방 흡수와 관련하여 연령증가에 따라 지방분해효소 및 담즙 분비의 저하에 따른 지방 흡수 장애가 발생한다는 동물실험 보고가 있으나 인체에서는 일치된 견해가 없는 실정이다.³⁹

4. 대장 질환

노인에서 흔히 관찰되는 대장 통과 지연 및 만성 변비 발생이 노화에 따른 현상으로 알려져 있으며 실제 노인에서 대장 통과 시간이 길어졌다는 보고들이 있다.⁷ 이는 노화와 관련된 신경세포들 및 신경세포 수용체들의 변화에 기인하는 것으로 보이며 실제 사람 조직을 대상으로 관찰한 연구에서 점막하 신경총 및 근육층 신경총의 신경세포 수가 현저히 줄어들었음이 보고되었다.⁴⁰ 특히 위에서와 달리 질산을 분비하는 신경세포들의 감소에 의해 신경 말단부의 질산 농도가 감소하여 대장 통과를 지연시킨다는 보고가 있으며⁴¹ 그 외에도 아편수용체의 증가, 콜린성 신경으로부터의 아세틸콜린 유리 감소 등이 대장 통과 지연과 관계된다는 보고도 있다.⁵

임상적으로 노인 인구의 24-40%에서 변비를 호소하는 것으로 보고되어 있으며 상행 결장 및 횡행 결장이 주로 높은 팽창성으로 대변의 저장소 역할을 하는 반면 하행 결장과 S상 결장은 대변의 이동 통로 역할을 하는데 노화가 진행될수록 근위부 결장에 비해 원위부 결장의 팽창도가 약해져 게실이 잘 발생하고 대변의 이동성 또한 떨어지는 것으로 알려져 있다.⁴² 반면 방사선 비투과성 표지자를 이용한 연구에서 대장통과시간이 노인과 젊은 층에서 차이가 없다는 보고도 있는데⁴³ 장신경총의 신경 변성이 50% 가량 진행되더라도 장의 생리 기능에 변화를 일으키지 않는다는 사실에 비추보면 노인에서 대장 통과 지연은 노화자체보다는 동반질환, 활동성감소, 섬유질 섭취감소, 약물 등에 의한 것으로 생각되며 부족한 섬유질 섭취가 가장 중요한 원인으로 보인다는 견해도 있다.⁴³

골반저 근육과 항문 괄약근의 조합은 배변과정에 필수적인 작용을 하는데 보고자에 따라 차이가 있지만 노화가 진행되면서 이러한 근육들의 구조와 기능에 변화가 오면서 항문 배출능에 어려움이 온다. Table 1에 노화에 따른 항문직장 구조 및 기능의 변화들을 정리하였다.⁴⁴

5. 기타

그 외에도 노화가 진행될수록 소화기관을 포함한 인체 내 악성 종양의 발생 가능성이 높아진다. 여기에는 매우 다양한

Table 1. Age-related Changes in Rectoanal Structure and Function

Type of change	Direction of change
Anatomical changes	
Internal anal sphincter thickness	Increase
Internal anal sphincter echogenicity	Increase
Internal anal sphincter fibrosis	Increase
Internal anal sphincter elasticity	Decrease
External anal sphincter thickness	Decrease
Neurologic changes	
Mucosal electrosensitivity	Decrease
Sensation of rectal distension	Decrease
Pudendal nerve terminal motor latency	Increase
Motor changes	
Anal canal resting pressure	Decrease
Anal canal squeezing pressure	Decrease
Pelvic floor descent	Increase
Rectal reservoir function	Decrease
Internal anal sphincter inhibitory threshold	Decrease
Defecation of 18 mm sphere within 20 sec	Decrease

인자들이 관여하는데 발암물질 대사과정의 장애, 발암 물질에 대한 노출 기회 증가, 암을 유발하거나 예방하는 유전자들의 돌연변이 기회 증가 등을 들 수 있다.²²

장관의 수용 능력(adaptive response) 역시 노화에 따라 감소하는 것으로 보이는데 동물 실험에서 고령의 쥐에 음식물 제한 등의 스트레스를 가하면 음식물 섭취 및 체중이 급격히 감소하며 이후 정상 식이를 공급하더라도 젊은 쥐는 이전 상태를 회복하는 반면 고령의 쥐에서는 상태가 안정되지 않거나 오랜 시간이 걸렸다는 보고가 있다.³⁸ 따라서 고령의 환자의 경우 갑작스런 입원 등으로 스트레스 상황에 처할 때 영양 상태가 급격히 악화될 수 있음을 고려하여야 한다.

논란이 있기는 하지만 췌장의 경우 노화가 진행되면서 구조적인 변화는 일부 있을 수 있지만 기능적인 저하는 없는 것으로 보인다.⁴⁵ 특히 최근 91-104세의 고령 건강인 68명을 대상으로 췌장 기능을 평가한 연구에서 1명을 제외한 67명에서 췌장 기능의 저하가 없었다는 보고가 있어⁴⁶ 이 사실을 더욱 뒷받침한다.

간의 경우 노화에 따른 부피 감소와 혈액 순환의 감소가 관찰되지만 미세 구조의 변화와 기능 저하에 관해서는 역시 논란이 있다.⁴⁷⁻⁴⁹

요 약

이상을 요약하면 우선 노화가 진행될수록 장관신경계의 다양한 퇴화는 진행되는 것으로 보이나 세부 사항에 대해 일치된 결과는 아직 없는 실정이다. 식도의 경우 노화에 따른 내장 신경계의 퇴화에 의해 운동성이 감소하는 것은 분명해 보이며

이로 인해 고령에서 연하 곤란 및 위-식도 역류 질환의 빈도가 증가한다. 위산 분비 역시 감소한다는 보고가 많으나 위산 분비 기능 자체의 감소보다는 *H. pylori* 감염에 따른 위 선 위축에 의한 결과일 가능성이 많다고 여겨진다. 또한 위 점막 방어 기능의 감소에 의해 다양한 위장 질환의 빈도가 증가하는 것으로 보이며 위 배출 기능 역시 감소한다는 보고가 많으나 일치된 견해는 아직 없다. 그리고 다양한 위장관 호르몬 분비 기능에 변화가 있는 것으로 보이나 좀 더 연구가 필요하다. 소장외의 경우 운동 기능에는 별 영향이 없다는 보고가 있으나 소장 점막 구조의 변화는 동반되는 것으로 최근 연구에서 보고되고 있다. 또한 위산 분비 기능 감소에 따라 소장 내 세균과다증식증의 빈도가 높아지며 따라서 노인에서 각종 흡수 장애가 쉽게 동반될 수 있다. 대장의 경우 내장신경계의 퇴화에 따라 대장통과가 지연되며 골반저 신경 및 근육육에도 영향을 미쳐 노인에서 변비가 흔히 발생하는 것으로 여겨진다.

결 론

이상에서 노화에 따른 소화기 질환에 관해 주로 위장관 구조 및 기능의 변화를 위주로 살펴보았다. 이러한 변화에 대해 다양한 견해들이 존재하고 심지어는 상반되는 연구 결과들도 다수 존재하는데 결국 노화가 진행될수록 다른 장기와 마찬가지로 소화관에도 어떤 변화는 나타나는 것으로 보이나 그 변화가 노화 그 자체에 의한 것인지 혹은 노인에서 쉽게 노출되는 다른 원인들에 의한 이차적 변화인지를 판단하기 힘들다는 점이 영향을 미치는 것으로 보인다. 임상에서 환자를 접할 때도 위에 언급한 점들을 충분히 고려하여 진료와 치료에 임함으로써 노인환자에서 의료 효용성과 환자 만족도를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Statistical Database/Population, Household/Population [Internet]. Daejeon (Korea): Korean Statistical Information Service; [cited 2011 March 20]. Available from: http://kosis.kr/eng/database/database_001000jsp?listid=B&subtitle=Population,Household#.
2. Harman D. Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2001;928:1-21.
3. Saffrey MJ. Ageing of the enteric nervous system. *Mech Ageing Dev* 2004;125:899-906.
4. Banning M. Ageing and the gut. *Nurs Older People* 2008; 20:17-21.
5. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis* 2007;25:112-117.
6. Drozdowski L, Thomson AB. Aging and the intestine. *World J Gastroenterol* 2006;12:7578-7584.
7. Madsen JL, Graff J. Effects of ageing on gastrointestinal motor

- function. *Age Ageing* 2004;33:154-159.
8. Shaker R, Ren J, Bardan E, et al. Pharyngoglottal closure reflex: characterization in healthy young, elderly and dysphagic patients with predeglutitive aspiration. *Gerontology* 2003;49:12-20.
 9. Finiels H, Strubel D, Jacquot JM. Deglutition disorders in the elderly. Epidemiological aspects. *Presse Med* 2001;30:1623-1634.
 10. Ren J, Xie P, Lang IM, Bardan E, Sui Z, Shaker R. Deterioration of the pharyngo-UES contractile reflex in the elderly. *Laryngoscope* 2000;110:1563-1566.
 11. Meshkinpour H, Haghighat P, Dutton C. Clinical spectrum of esophageal aperistalsis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1480-1483.
 12. Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I. Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia* 2004;19:266-271.
 13. Meciano Filho J, Carvalho VC, de Souza RR. Nerve cell loss in the myenteric plexus of the human esophagus in relation to age: a preliminary investigation. *Gerontology* 1995;41:18-21.
 14. Ferriolli E, Oliveira RB, Matsuda NM, Braga FJ, Dantas RO. Aging, esophageal motility, and gastroesophageal reflux. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1534-1537.
 15. Jou J, Radowsky J, Gangnon R, et al. Esophageal clearance patterns in normal older adults as documented with videofluoroscopic esophagram. *Gastroenterol Res Pract* 2009;2009:965062.
 16. Grande L, Lacima G, Ros E, et al. Deterioration of esophageal motility with age: a manometric study of 79 healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1795-1801.
 17. Moore JG, Tweedy C, Christian PE, Datz FL. Effect of age on gastric emptying of liquid-solid meals in man. *Dig Dis Sci* 1983;28:340-344.
 18. Madsen JL. Effects of gender, age, and body mass index on gastrointestinal transit times. *Dig Dis Sci* 1992;37:1548-1553.
 19. Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K. Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electro-gastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology* 2002;48:381-386.
 20. Nakae Y, Onouchi H, Kagaya M, Kondo T. Effects of aging and gastric lipolysis on gastric emptying of lipid in liquid meal. *J Gastroenterol* 1999;34:445-449.
 21. Phillips RJ, Kieffer EJ, Powley TL. Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons. *Auton Neurosci* 2003;106:69-83.
 22. Majumdar AP. Regulation of gastrointestinal mucosal growth during aging. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(Suppl 4):143-154.
 23. Kang JM, Kim N, Kim JH, et al. Effect of aging on gastric mucosal defense mechanisms: ROS, apoptosis, angiogenesis, and sensory neurons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G1147-G1153.
 24. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE. Gastric acidity in older adults. *JAMA* 1997;278:659-662.
 25. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:277-283.
 26. Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002;7(Suppl 1):56-62.
 27. Lenaz G, Bovina C, D'Aurelio M, et al. Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:199-213.
 28. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003;52:637-640.
 29. Azuma T, Suto H, Ito Y, et al. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2001;49:324-329.
 30. Altman DF. Changes in gastrointestinal, pancreatic, biliary, and hepatic function with aging. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:227-234.
 31. Fich A, Camilleri M, Phillips SF. Effect of age on human gastric and small bowel motility. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:416-420.
 32. Corazza GR, Frazzoni M, Gatto MR, Gasbarrini G. Ageing and small-bowel mucosa: a morphometric study. *Gerontology* 1986;32:60-65.
 33. Trbojević-Stanković JB, Miličević NM, Milosević DP, et al. Morphometric study of healthy jejunal and ileal mucosa in adult and aged subjects. *Histol Histopathol* 2010;25:153-158.
 34. Parlesak A, Klein B, Schecher K, Bode JC, Bode C. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:768-773.
 35. McEvoy A, Dutton J, James OF. Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult malabsorption in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:789-793.
 36. van Asselt DZ, van den Broek WJ, Lamers CB, Corstens FH, Hoefnagels WH. Free and protein-bound cobalamin absorption in healthy middle-aged and older subjects. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:949-953.
 37. Scarlett JD, Read H, O'Dea K. Protein-bound cobalamin absorption declines in the elderly. *Am J Hematol* 1992;39:79-83.
 38. Woudstra T, Thomson AB. Nutrient absorption and intestinal adaptation with ageing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:1-15.
 39. Holt PR, Balint JA. Effects of aging on intestinal lipid absorption. *Am J Physiol* 1993;264:G1-G6.
 40. Gomes OA, de Souza RR, Liberti EA. A preliminary investigation of the effects of aging on the nerve cell number in the myenteric ganglia of the human colon. *Gerontology* 1997;43:210-217.
 41. Takahashi T, Qoubaitary A, Owyang C, Wiley JW. Decreased expression of nitric oxide synthase in the colonic myenteric plexus of aged rats. *Brain Res* 2000;883:15-21.
 42. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:895-901.
 43. Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 1995;7:235-238.
 44. Oh SH. Constipation in the elderly. *J Korean Geriatr Soc* 2001;5:209-217.
 45. Gullo L, Ventrucci M, Naldoni P, Pezzilli R. Aging and exocrine pancreatic function. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:790-792.
 46. Gullo L, Simoni P, Migliori M, et al. A study of pancreatic function

- among subjects over ninety years of age. *Pancreatology* 2009;9:240-244.
47. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age Ageing* 1999; 28:29-33.
48. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:B315-B320.
49. Popper H. Aging and the liver. *Prog Liver Dis* 1986;8:659-683.