

Obesidad y litiasis

Nahum Méndez-Sánchez,* Norberto C. Chávez-Tapia,* Misael Uribe*

Resumen

La litiasis vesicular es una patología muy frecuente que implica grandes costos a los sistemas de salud. Es una enfermedad multifactorial, donde factores ambientales y del huésped se encuentran involucrados. La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de litiasis, esto cobra mayor importancia ante el incremento en su prevalencia a nivel mundial. Se observa que el metabolismo del colesterol favorece el incremento en la secreción biliar de colesterol además de ocasionar alteraciones en la motilidad de la vesícula que en conjunto favorecen la producción de litiasis vesicular. En este artículo se mencionan los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos de la asociación entre obesidad y litiasis vesicular.

Palabras clave: obesidad, litiasis vesicular, índice de masa corporal, secreción de colesterol.

Introducción

La litiasis vesicular (LV) es una patología muy frecuente e implica grandes costos a los sistemas de salud. Tan sólo en EE.UU. durante el año 2000 la LV tuvo costos directos e indirectos por seis billones de dólares, sólo detrás de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (Figura 1) y se estima que es la segunda enfermedad del tracto digestivo que origina los mayores gastos en consultas médicas (Figura 2),¹ además de ser el principal diagnóstico gastroenterológico en los pacientes hospitalizados.²

La prevalencia de LV es muy alta, en EE.UU la padecen 20.5 millones de personas, es decir 6.3 millones de hombres y 14.2 millones de mujeres. La población mexicana tiene una de las prevalencias más elevadas; entre hombres y mujeres mexicanos residentes en EE.UU. es de 6.15% y 12.8% respectivamente.³ Sin embargo una prevalencia aún mayor se observa en mujeres chilenas con tasas de 50%.⁴ En México se estima que la prevalencia

Summary

Gallbladder disease is a very common diagnosis and implies great economic cost. Gallbladder disease is a multifactorial process involved with host and environmental factors. Obesity is considered one of the most important risk factor associated with gallstone disease and is very important mainly due its increased prevalence worldwide. Several changes in cholesterol metabolism tend to increase gallbladder cholesterol secretion in conjunction with motility disturbances, which aids in gallstone growth. In this work, epidemiologic and pathophysiologic factors related with obesity and gallstone disease are discussed.

Key words: Obesity, Gallstone disease, Body mass index, Cholesterol secretion.

es de 5.8% en hombres y 19.7% en mujeres,⁵ nosotros hemos observado en personas asintomáticas entre 18 y 60 años que acuden a revisión general, una prevalencia de LV (diagnosticada por ultrasonido o antecedente de colecistecomía) de 7.22%, es más frecuente en el género femenino (9.3%) que en el masculino (6.7%) (Datos no publicados).

Factores de riesgo para LV y su relación con la obesidad

Los factores de riesgo para el desarrollo de LV se pueden dividir en clásicos^{6,7} y no clásicos⁸ (Cuadro I), sin embargo la LV se debe considerar como una enfermedad multifactorial donde influyen componentes ambientales y del huésped (genéticos y adquiridos).

Se observa que la supersaturación de la bilis se incrementa con la edad, debido probablemente al aumento en la secreción de colesterol, adicionalmente la secreción

* Departamento de Investigación Biomédica, Gastroenterología & Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F., México. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Nahum Méndez-Sánchez, M.D., Ph.D. Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado. Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Ciudad de México, México. Teléfono: (+525) 606-6222, ext. 4215 Fax: (+525) 666-4031 y 606-1651; Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx

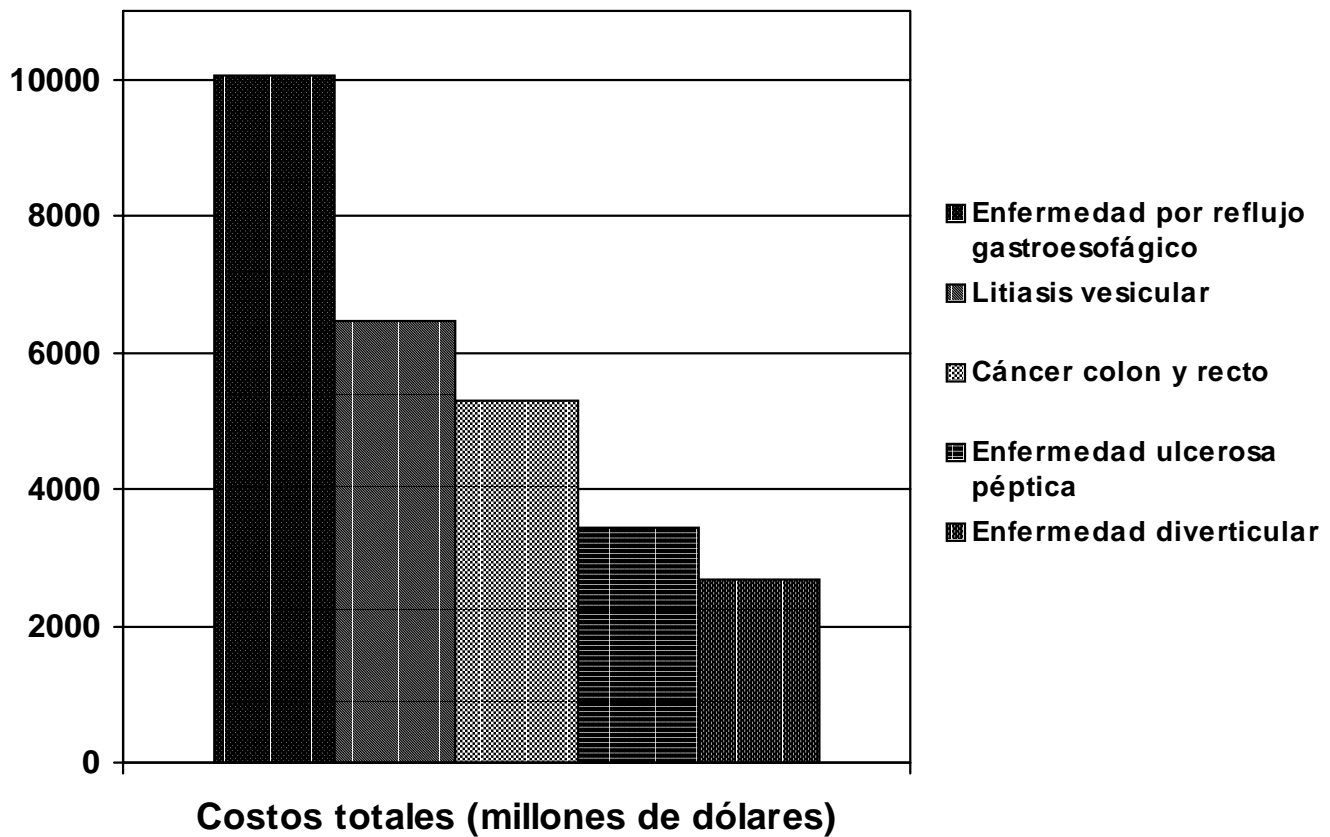


Figura 1. Impacto económico de las enfermedades gastrointestinales. Se muestran las 5 principales entidades en base a los costos directos derivados de su atención durante el año 2000 en EE.UU. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. LV: litiasis vesicular. CC: cáncer colorrectal. EUP: enfermedad ulcerosa péptica. ED: enfermedad diverticular. (Datos de la referencia¹)

Cuadro I. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de litiasis vesicular.

Clásicos

- Género femenino
- Obesidad (principalmente de tipo central o visceral)
- Edad
- Paridad
- Historia familiar

No clásicos

- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad cerebrovascular
- Consumo de alcohol
- Hábitos dietéticos
- Actividad física
- Niveles de séricos de calcio, magnesio, bicarbonato
- Hormona paratiroidea

de sales biliares no disminuye, por lo tanto las reservas de sales biliares son menores. Aunque se observan cambios de disposición de la grasa corporal en relación con la edad, en especial una importante acumulación de grasa visceral, caracterizado por aumento de la relación cintura-cadera; aunado a esto hay un incremento en el índice de masa corporal (IMC) y en el porcentaje de grasa corporal medido por bioimpedancia, estos cambios pueden estar determinados por las alteraciones en el metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas.⁹ Ahora bien el efecto de la edad en la saturación de la bilis es independiente de la obesidad, aunque se puede considerar como un factor aditivo.^{10,11}

En relación a la dieta ésta juega un papel importante en la génesis de la LV y la obesidad. La dieta es un factor determinante en la supersaturación de la bilis, debido a que sujetos que tienen hábitos alimenticios occidentales incrementan su incidencia de LV, en contraposición quienes se someten a dietas vegetarianas no la desarrollan. Este incremento en el aporte de grasa en la dieta intenta

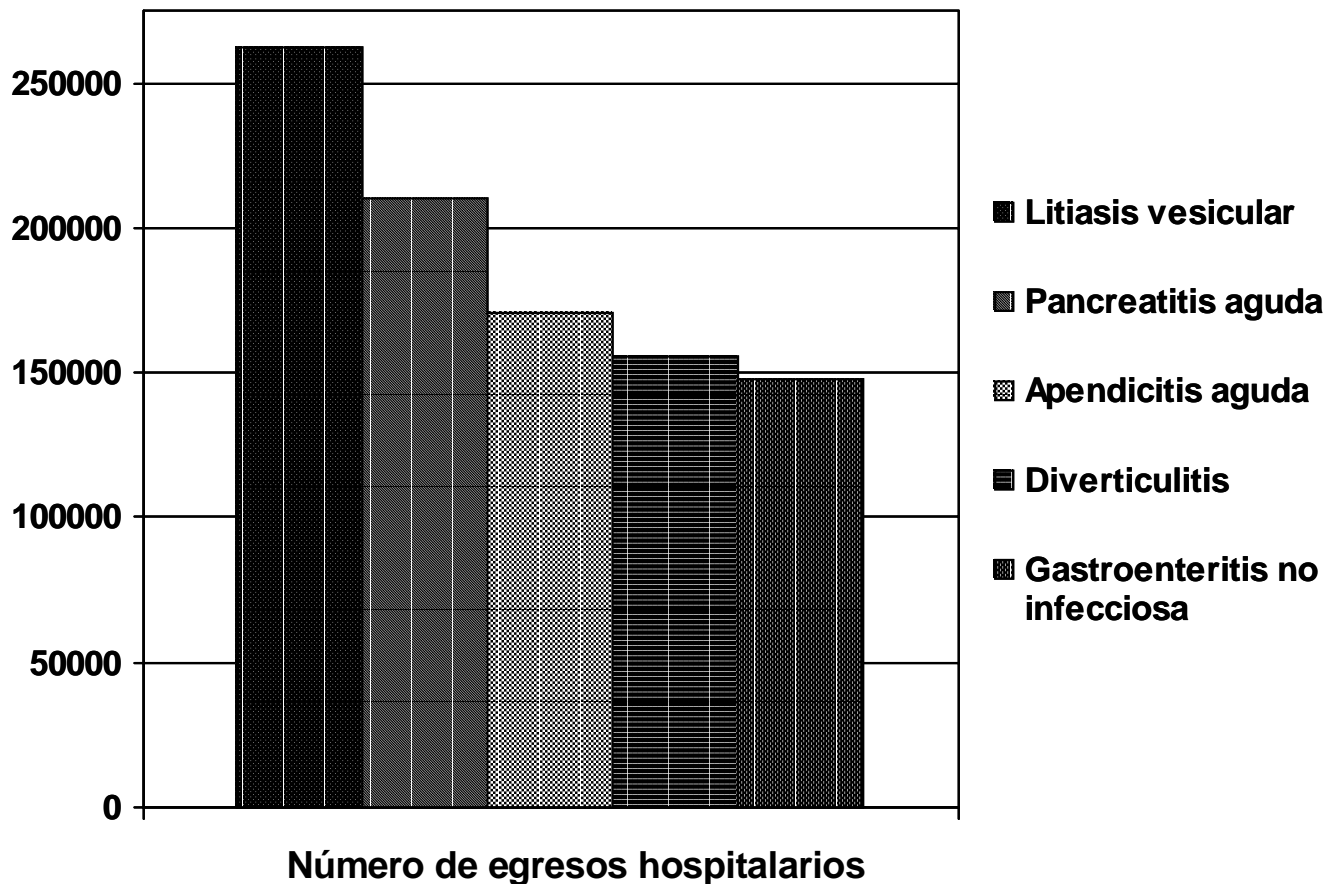


Figura 2. Principales diagnósticos gastrointestinales en pacientes hospitalizados en EE.UU. durante el año 2000. (Datos de la referencia²)

ser compensado por una disminución en su absorción (en sujetos con y sin LV), sin embargo únicamente en el grupo de pacientes que desarrolla LV se observa un incremento en la secreción biliar de colesterol, lo que sugiere fuertemente un componente genético.^{6,12}

Como consecuencia de la obesidad y su tratamiento, la disminución en el peso corporal también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de LV. Estudios epidemiológicos en distintas poblaciones han demostrado este efecto,¹³⁻¹⁵ por que una disminución entre 4 y 10 kg en dos años se asocia con incremento de 44% en el riesgo de desarrollar LV en comparación con quien únicamente disminuyó menos de 4 kg, incluso en aquellos cuya disminución fue mayor a 10 kg el riesgo se incrementó en 94%.¹⁵

Obesidad y litiasis

El vínculo entre la LV y la obesidad es conocido desde hace años. Hay una correlación lineal entre el peso corporal y la secreción de colesterol a nivel biliar.¹⁶ Stahlberg et al¹⁷

demonstró que el principal defecto es un exceso en la síntesis de colesterol y que ni la reducción en la síntesis de sales biliares o la reducida esterificación de colesterol contribuyen al aumento en la secreción de colesterol.

Considerando la prevalencia creciente de obesidad, y su gran potencial de prevención, merece atención especial considerarla y analizar los aspectos relacionados con el desarrollo de LV; sin dejar de lado la importancia que tiene en el desarrollo de otras enfermedades crónico degenerativas, además de los graves efectos deletéreos en la expectativa de vida, principalmente en sujetos jóvenes.¹⁸

En grandes estudios epidemiológicos se ha observado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LV con un incremento de 3.7 veces más riesgo de tener LV sintomática que la población general.¹⁹

Sin embargo el IMC es sólo un indicador del porcentaje de grasa corporal que tiene ciertas limitantes; en particular en sujetos mayores de 60 años de edad, además de no ser un buen indicador de la distribución relativa de la grasa corporal. Esto es de gran importancia por que la grasa distribuida en forma central es considerada como metabólicamente más activa.²⁰ Se debe destacar que la

distribución de la grasa corporal es un factor determinante de la relación entre la obesidad y la LV; debido a que la obesidad central determinada por la relación cintura-cadera o el perímetro abdominal se correlacionan mucho más con la probabilidad de tener LV.^{21,22} Hemos observado que el perímetro abdominal guarda mayor relación con la presencia de LV que el IMC, incluso la determinación de grasa corporal por medio de bioimpedancia se correlaciona mejor con la presencia de LV en comparación con el IMC (Cuadro II).²²

Cuadro II. Coeficientes de correlación entre diversos índices de obesidad, en sujetos con litiasis (casos) y controles (sin litiasis).

Índice	Casos	Controles
IMC	0.609	0.699
Perímetro de la cintura	0.611	0.583
Perímetro de la cadera	0.522	0.479
RCC	0.444	0.141

Se observa que existen diferencias importantes entre ambos grupos, y tanto el perímetro abdominal y la relación cintura-cadera (RCC), se diferencian y correlacionan mejor entre los grupos. IMC: índice de masa corporal.

En estudios de seguimiento se ha observado que el IMC se asocia con la probabilidad de haber sido sometido a colecistectomía, particularmente entre mujeres con un IMC >30, en las cuales la probabilidad se incrementa hasta 3 veces.²³

Incluso la variabilidad en el peso corporal a lo largo de la vida se considera también un factor de riesgo para el desarrollo de LV, en particular en el grupo de pacientes con pérdida intencionada de peso, este riesgo persiste en modelos multivariados ajustados para otros factores de riesgo para el desarrollo de LV.²³

Recientemente nuestro grupo demostró la fuerte asociación que existe entre la LV y la obesidad en especial cuando se valora con el perímetro abdominal. De hecho una de las consecuencia clínico-patológicas más importantes de la obesidad es el síndrome metabólico, el cual se encuentra asociado con LV de forma importante.²⁴ Esta asociación refleja probablemente la producción (o flujo) de colesterol, que se encuentra sustancialmente elevado en los pacientes con obesidad y litiasis vesicular.²⁵⁻²⁷

La hiperinsulinemia se considera un factor de riesgo para el desarrollo de LV,²⁸ esta característica es muy común en los pacientes con obesidad.²⁵ Diversos estudios han demostrado que la hiperinsulinemia se asocia con niveles elevados de triglicéridos, y concentraciones bajas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), principalmente la subclase HDL²⁹⁻³¹

En las últimas décadas se ha propuesto a la hiperinsulinemia como un factor de riesgo para LV, Scragg et al³² en un estudio de casos y controles observó que existe asociación entre los niveles de insulina plasmática de ayuno y el riesgo de desarrollar LV, los niveles de insulina se encontraban elevados en sujetos con LV, independientemente de la edad y los niveles de triglicéridos. Adicionalmente Laakso et al³³ demostró que los sujetos con LV tenían niveles elevados de insulina en comparación con controles; resultados similares han sido reportados por Haffner et al³⁴ donde la hiperinsulinemia y la presencia de LV se observa principalmente en sujetos mexicanoamericanos y blancos no hispánicos. En México Villalpando et al⁵ reportó que las mujeres con LV tenían niveles más elevados de insulina en ayuno que los controles, aunque esta relación no fue observada en hombres. Nuestro grupo ha demostrado que en los sujetos con LV, la obesidad y en especial la obesidad central tienen mayor correlación con la resistencia a la insulina, en comparación con sujetos sin LV, lo que indica el importante papel de la resistencia a la insulina en el desarrollo de LV.²² Finalmente Ruhly Everhart³⁵ confirmaron esta asociación entre LV con niveles de insulina de ayuno y péptido C en mujeres, incluso de forma independiente a los niveles de glucosa y otras covariables asociadas a obesidad.

Litiasis obesidad y género

Realizar una asociación entre LV y obesidad en hombres ha mostrado dificultades. Diversos estudios, en los que existe una asociación entre el IMC y LV entre mujeres, no han podido reproducir esta asociación en hombres.^{32,36,37} De forma interesante, dos estudios han indicado de forma clara un incremento en el riesgo de LV particularmente entre hombres japoneses. En uno de ellos³⁸ en el que se utilizó colecistografía oral o ultrasonido, entre miembros de las fuerzas armadas japonesas, el riesgo de tener LV en hombres con un IMC >25 era dos veces más que aquellos con IMC <22. Un gran estudio prospectivo realizado en hombres americanojaponeses demostró incremento de 60% en el riesgo de tener LV en sujetos con IMC >25.8 en comparación con sujetos con un IMC <21.7.³⁹

Recientemente en un gran estudio poblacional se ha observado que entre las mujeres, existe incremento estadísticamente significativo en la proporción de LV, colecistitis y colecistectomías conforme aumenta el IMC o la relación cintura cadera. Sin embargo entre hombres se observa esta misma asociación únicamente con el IMC, y sólo una tendencia (no estadísticamente significativa) en la relación cintura cadera.⁴⁰ Ahora bien, en un gran estudio realizado en población de EE.UU. se observó que la práctica periódica de actividad física (que se asocia con una relación cintura cadera menor) disminuye el riesgo de presentar LV.⁴¹

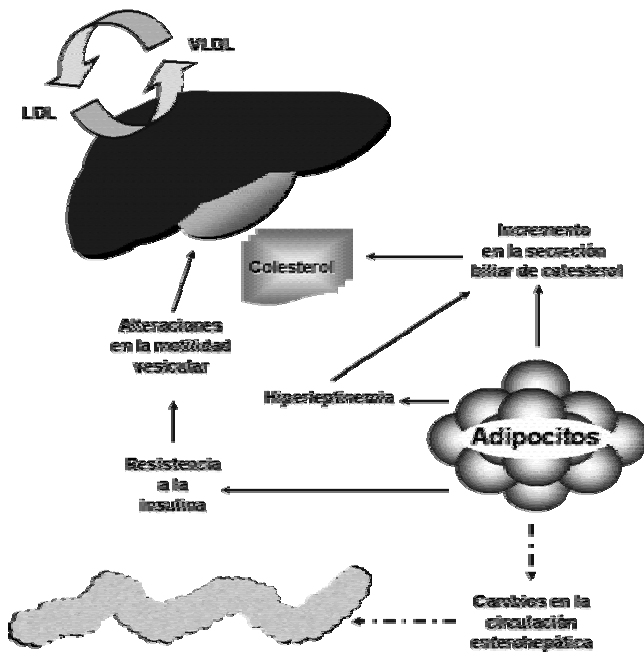


Figura 3. Aspectos fisiopatológicos relacionados con la obesidad. Caracterizados por alteraciones en la absorción intestinal de colesterol y cambios en la motilidad que modifican el metabolismo de ácidos biliares por bacterias entéricas, condicionando cambios importantes en la secreción biliar de colesterol. Existe una sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que intercambian colesterol con las lipoproteínas de alta densidad (HDL) favoreciendo la secreción biliar de colesterol. La resistencia a la insulina se relaciona de forma importante con una falta de respuesta a estímulos neuroendocrinos. Tanto las alteraciones en la secreción biliar de colesterol y las alteraciones de la motilidad vesicular, son dos de los principales elementos en la formación de litiasis vesicular.

Aspectos fisiopatológicos

El colesterol es un componente esencial de los tejidos y juega un papel primordial como componente estructural de la mayoría de las membranas biológicas además es precursor de vitaminas, hormonas y ácidos biliares. Las alteraciones metabólicas en la secreción hepática de colesterol en combinación con cambios en la motilidad vesicular y la degradación de las sales biliares por las bacterias intestinales, favorecen la producción de cristales de colesterol.⁶ Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos relacionados con la obesidad son determinantes en la producción de LV, en especial si consideramos que la mayoría de los casos de LV en Estados Unidos y México se deben a cálculos de colesterol.⁴²

Desde hace más de 20 años se sabe que el colesterol no esterificado de las HDL se utiliza preferentemente en la producción de la secreción biliar de colesterol, una de

las deducciones más lógicas es que el colesterol libre de las HDL es canalizado directamente hacia la secreción biliar de colesterol en lugar de desviar su camino hacia la síntesis de sales biliares. Ahora se sabe que el receptor para HDL SR-BI, que actúa como una puerta ensamblada se une a la apolipoproteína (apo) A-I y mantiene a las partículas de HDL el tiempo suficiente en el espacio de Disse para permitir que los ésteres de colesterol entren a los hepatocitos por un mecanismo desconocido. Finalmente la HDL "vacía" continúa su circulación y sigue captando colesterol no esterificado a partir de los tejidos periféricos y su subsecuente esterificación y liberación hacia el hígado.⁴³

Considerando los elementos que participan en la secreción biliar de colesterol es evidente que las alteraciones en el metabolismo de los lípidos sean un elemento primordial en el desarrollo de LV en el contexto de pacientes con obesidad.

La dislipidemia es una consecuencia común de la obesidad y otros estados asociados a resistencia a la insulina, y se caracteriza principalmente por hipertrigliceridemia, incremento en la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), en las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y disminución en las concentraciones de HDL.

Las principales lipoproteínas que contienen triglicéridos son las VLDL, las cuales son producidas por el hígado; uno de los principales estímulos para incrementar su producción es el aumento en la liberación de ácidos grasos libres. La insulina inhibe la secreción de VLDL provenientes del hígado; en la obesidad se observa un fenómeno de resistencia hepática a la acción de la insulina en la que se pierde su capacidad inhibitoria en relación a la secreción de VLDL, asociado a una inadecuada depuración de las mismas a nivel hepático. El círculo vicioso se ve culminado por la disminución en la absorción de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos, teniendo como resultado un aumento en sus niveles circulantes y con el incremento que se observa en su producción hepática y extrahepática, aumenta la producción de VLDL.

Debido al aumento que se observa en los niveles de VLDL, la proteína transportadora de ésteres de colesterol facilita el intercambio de triglicéridos provenientes de las VLDL por colesterol proveniente de las HDL. Es decir, una partícula de VLDL dona una molécula de triglicérido hacia una partícula de HDL, la cual a su vez se intercambia por una de las moléculas de los ésteres de colesterol de las HDL. Esto tiene dos consecuencias principales: primero se forma una partícula de VLDL rica en colesterol; segundo, una partícula de HDL depletada de colesterol y rica en triglicéridos es formada. Esta partícula de HDL depletada de colesterol y rica en triglicéridos sufre hidrólisis

de sus triglicéridos disociándose su componente proteico la apo A-I, la cual se elimina con rapidez, por lo tanto las partículas de colesterol HDL y de apo A-I se reducen considerablemente en la obesidad.

Finalmente la hipertrigliceridemia se relaciona íntimamente con el tamaño de las partículas de LDL, ya que con valores de triglicéridos menores de 70mg/dL el fenotipo principal es el tipo A, mientras que con valores superiores a 150 mg/dL el fenotipo predominante es el tipo B, de LDL densas y pequeñas.⁴⁴

Se requieren al menos tres condiciones físicas para la formación de cálculos de colesterol.⁴⁵⁻⁴⁷ El primero es la supersaturación de la bilis con colesterol, una condición necesaria para la cristalización del colesterol. El índice de saturación de colesterol, basado en la concentración relativa de colesterol, sales biliares, y fosfolípidos; es considerado un indicador de defectos en la saturación; un índice de saturación de colesterol >1 es considerado como supersaturación. La segunda condición física es la presencia de un defecto de la cinética que acelera la nucleación de cristales de colesterol y su crecimiento en bilis supersaturada. Diversas proteínas se consideran con efectos antinucleación y pronucleación, quizá derivadas de la mucina de la vesícula biliar. La formación de cristales de colesterol (visibles por microscopia) seguido por la formación de lodo (visible por ultrasonido) se piensa son los precursores necesarios para la formación de cálculos de colesterol. El tercer elemento necesario en la formación de cálculos es la disminución en la motilidad de la vesícula biliar, que produce estasis (Figura 3).⁴⁸

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos no afectan únicamente la secreción de colesterol; de hecho los niveles de colesterol y triglicéridos se correlacionan de forma negativa con la respuesta de la vesícula biliar a la colecistocinina, acetilcolina y neuropéptido Y en ratones obesos resistentes a leptina. Además los niveles séricos de colesterol HDL se correlacionan de forma negativa con la respuesta de la vesícula biliar a los neurotransmisores.⁴⁹

El incremento en el flujo biliar de colesterol, también se ve acompañado por un edema de las membranas del sarcolema de las células musculares de la vesícula biliar, un desacoplamiento de las señales de transducción e inhibición de la función muscular de la vesícula biliar.⁵⁰ Sin embargo, estudios ultrasonográficos no han mostrado resultados congruentes en relación al volumen de la vesícula biliar o en su velocidad de vaciamiento en sujetos obesos, incluso algunos reportes demuestran un vaciamiento normal.⁵¹

En modelos animales con ratas obesas se han podido demostrar alteraciones en el metabolismo del colesterol asociados a la obesidad. Observándose una alteración en el transporte linfático de lípidos a nivel intestinal;⁵² la cual se encuentra caracterizada por una interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, lo que ocasiona disminución en la reserva de ácidos biliares,

que altera la absorción de grasa y colesterol debido a una reducción en la solubilización micelar. En asociación con la reducción en la absorción de colesterol y el incremento en las pérdidas, contribuyen al desarrollo de LV.⁵³ Sin embargo en los casos en los que existe un tránsito intestinal lento se favorece el proceso contrario, una circulación enterohepática excesivamente eficiente⁵⁴ que favorece la proporción de ácido desoxicólico, el cual participa activamente en el desarrollo de LV.⁵⁵

Recientemente el descubrimiento de la leptina y su participación en modelos animales y humanos de obesidad ha permitido el análisis de nuevos mecanismos por los que la obesidad puede ser un factor determinante en el desarrollo de LV. Estudios observacionales han demostrado que en primates y ratones, la leptina se secretada principalmente por los adipocitos y juega un papel muy importante en el control de la grasa corporal por medio de mecanismos centrales que regulan la ingesta, metabolismo, sistema nervioso autónomo y el balance de energía.⁵⁶ Sin embargo a diferencia de algunos modelos animales, la obesidad en humanos se debe a insensibilidad a la acción de la leptina.⁵⁷ Los mecanismos implicados en la hiperleptinemia de los modelos humanos de obesidad y el desarrollo de LV se ven influidos por diversos factores. Se ha analizado como los polimorfismos del gen que codifica al receptor de leptina pueden determinar la topografía de la grasa corporal, así como la magnitud de la misma.²¹ también se ha observado que sujetos con hiperleptinemia tienen alteraciones en la motilidad de la vesícula biliar,⁵⁸ sin embargo no se ha observado que haya un incremento importante en la secreción de biliar de colesterol, aunque sí en sus niveles séricos. Lo que hace pensar que el vínculo entre obesidad leptina litiasis no requiere de la hipersecreción biliar de colesterol y puede relacionarse con alteraciones de la motilidad vesicular.⁵⁹ Adicionalmente la leptina juega un papel importante en la eliminación biliar de colesterol y en sujetos con obesidad crónica se observa disminución de las sales biliares hidrofóbicas y un incremento en la hidrofobicidad de la acetilcolina.⁶⁰

Conclusión

El papel de la obesidad en el desarrollo de litiasis vesicular parece involucrar diversos y complejos mecanismos que no han sido aclarados por completo. Su contundente asociación epidemiológica y los avances en la investigación de alteraciones metabólicas asociadas indican algunos de los mecanismos implicados, sin embargo la investigación en alteraciones genéticas y moleculares parece prometer una estrategia que ayude a entender de forma precisa las alteraciones ocasionadas por la obesidad y que culminan en el desarrollo de una enfermedad que puede ser considerada un problema de salud pública.

Referencias

1. **Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al.** The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122(5):1500-11.
2. **Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al.** Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1448-53.
3. **Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR.** Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999;117(3):632-9.
4. **Puschel K, Sullivan S, Montero J, Thompson B, Díaz A.** [Cost-effectiveness analysis of a preventive program for gallbladder disease in Chile]. *Rev Med Chil* 2002;130(4):447-59 (en español).
5. **González-Villalpando C, Rivera-Martínez D, Arredondo-Pérez B, et al.** High prevalence of cholelithiasis in a low income Mexican population: an ultrasonographic survey. *Arch Med Res* 1997;28(4):543-7.
6. **Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Uribe M.** The role of dietary fats in the pathogenesis of gallstones. *Front Biosci* 2003;8:e420-e427.
7. **Misciagna G, Centonze S, Leoci C, et al.** Diet, physical activity, and gallstones—a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69(1):120-6.
8. **Rudnicki M, Jorgensen T, Jensen KH, Thode J.** Calcium, magnesium, and free fatty acids in the formation of gallstones: a nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1993;137(4):404-8.
9. **Jankowska EA, Rogucka E, Medras M, Welon Z.** Relationships between age-related changes of sex steroids, obesity and body fat distribution among healthy Polish males. *Med Sci Monit* 2000;6(6):1159-64.
10. **Valdivieso V, Palma R, Wunkhaus R, Antezana C, Severin C, Contreras A.** Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology* 1978;74(5 Pt 1):871-4.
11. **Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, Angelin B.** Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med* 1985;313(5):277-82.
12. **Strasberg SM.** The pathogenesis of cholesterol gallstones: a review. *J Gastrointest Surg* 1998;2(2):109-25.
13. **Sichieri R, Everhart JE, Roth H.** A prospective study of hospitalization with gallstone disease among women: role of dietary factors, fasting period, and dieting. *Am J Public Health* 1991;81(7):880-4.
14. **Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC.** Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(3):652-8.
15. **Thijs C, Knipschild P, Leffers P.** Is gallstone disease caused by obesity or by dieting? *Am J Epidemiol* 1992;135(3):274-80.
16. **Bennion LJ, Grundy SM.** Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1975;56(4):996-1011.
17. **Stahlberg D, Rudling M, Angelin B, et al.** Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology* 1997;25(6):1447-50.
18. **Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB.** Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2):187-93.
19. **Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al.** Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002;235(6):842-9.
20. **Chávez-Tapia NC, Vidal-Tamayo RF, Lizardi-Cervera J.** Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex* 2003;19(5):301-10.
21. **Wauters M, Mertens I, Chagnon M, et al.** Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(5):714-20.
22. **Chávez-Tapia NC, Sánchez-Lara K, Motola-Kuba D, et al.** Obesidad y resistencia a la insulina en sujetos con litiasis vesicular. *Med Int Mex* 2003;19(Supl 1):S33.
23. **Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA.** Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130(6):471-7.
24. **Méndez-Sánchez N, Chávez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al.** Metabolic syndrome is strongly associated with gallstone disease. *Liver Int* 2003;24:23.
25. **Lillioja S, Foley J, Bogardus C, Mott D, Howard BV.** Free fatty acid metabolism and obesity in man: *in vivo in vitro* comparisons. *Metabolism* 1986;35(6):505-14.
26. **Bennion LJ, Grundy SM.** Risk factors for the development of cholelithiasis in man (second of two parts). *N Engl J Med* 1978;299(22):1221-7.
27. **Bennion LJ, Grundy SM.** Risk factors for the development of cholelithiasis in man (first of two parts). *N Engl J Med* 1978;299(21):1161-7.
28. **Reihner E, Bjorkhem I, Angelin B, Ewerth S, Einarsson K.** Bile acid synthesis in humans: regulation of hepatic microsomal cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity. *Gastroenterology* 1989;97(6):1498-505.
29. **Kahn BB.** Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. *Cell* 1998;92(5):593-6.
30. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334(5):292-5.
31. **Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1(11):1155-61.
32. **Scragg RKR, Calvert GD, Oliver JR.** Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case-control study. *Br Med J* 1984;289:521-5.
33. **Laakso M, Suhonen M, Julkunen R, Pyorala K.** Plasma insulin, serum lipids and lipoproteins in gall stone disease in non-insulin dependent diabetic subjects: a case control study. *Gut* 1990;31(3):344-7.
34. **Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP.** Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132(2):327-35.
35. **Ruhl CE, Everhart JE.** Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31(2):299-303.
36. **The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO).** *Hepatology* 1988;8(4):907-13.
37. **Maurer KR, Everhart JE, Knowler WC, Shawker TH, Roth HP.** Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States. *Am J Epidemiol* 1990;131(5):836-44.
38. **Kono S, Shinchi K, Ikeda N, Yanai F, Imanishi K.** Prevalence of gallstone disease in relation to smoking, alcohol use, obesity, and glucose tolerance: a study of self-defense officials in Japan. *Am J Epidemiol* 1992;136(7):787-94.
39. **Kato I, Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH.** Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci* 1992;37(5):784-90.

40. **Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M.** Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1032-41.
41. **Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, et al.** The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):417-25.
42. **Méndez-Sánchez N, Jessurun J, Ponciano-Rodríguez G, Alonso-de-Ruiz P, Uribe M, Hernández-Avila M.** Prevalence of gallstone disease in Mexico. A necropsy study. *Dig Dis Sci* 1993;38(4):680-3.
43. **Carey MC.** Homing-in on the origin of biliary steroids. *Gut* 1997;41:721-2.
44. **Watson KE, Horowitz BN, Matson G.** Lipid abnormalities in insulin resistant states. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(4):228-36.
45. **Busch N, Matern S.** Current concepts in cholesterol gallstone pathogenesis. *Eur J Clin Invest* 1991;21(5):453-60.
46. **Hay DW, Carey MC.** Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semin Liver Dis* 1990;10(3):159-70.
47. **Paumgartner G, Sauerbruch T.** Gallstones: pathogenesis. *Lancet* 1991;338(8775):1117-21.
48. **Trotman BW.** Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20(1):111-26.
49. **Tran KQ, Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek C, Nakeeb A, Pitt HA.** Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg* 2003;7(7):857-62, discussion 863.
50. **Yu P, Chen Q, Harnett KM, Amaral J, Biancani P, Behar J.** Direct G protein activation reverses impaired CCK signaling in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol* 1995;269(5 Pt 1):G659-G665.
51. **Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, et al.** Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology* 1990;98(4):1000-7.
52. **Hayashi H, Sato Y, Kanai S, Ichikawa M, Funakoshi A, Miyasaka K.** Increased lymphatic lipid transport in genetically diabetic obese rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282(1):G69-G76.
53. **Farkkila M, Miettinen TA.** Lipid metabolism in bile acid malabsorption. *Ann Med* 1990;22(1):5-13.
54. **Lewis SJ, Heaton KW.** The metabolic consequences of slow colonic transit. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2010-6.
55. **Dowling RH, Veysey MJ, Pereira SP, et al.** Role of intestinal transit in the pathogenesis of gallbladder stones. *Can J Gastroenterol* 1997;11(1):57-64.
56. **Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA.** Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4003-9.
57. **Lee DW, Leinung MC, Rozhavskaya-Arena M, Grasso P.** Leptin and the treatment of obesity: its current status. *Eur J Pharmacol* 2002;440(2-3):129-39.
58. **Tran KQ, Graewin SJ, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, Svatek CL, Pitt HA.** Leptin-resistant obese mice have paradoxically low biliary cholesterol saturation. *Surgery* 2003;134(2):372-7.
59. **Graewin SJ, Lee K, Tran KQ, et al.** Leptin-resistant obese mice do not form biliary crystals on a high cholesterol diet. *J Surg Res* 2003;114(2):291.
60. **Nishina PM, Lowe S, Wang J, Paigen B.** Characterization of plasma lipids in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow. *Metabolism* 1994;43(5):549-53.