

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ:
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ
ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

ΝΤΙΝΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ
ΑΜ : 9948

Επιβλέπων:
Α. ΖΑΜΠΕΛΑΣ, Επίκουρος Καθηγητής

Εξεταστική επιτροπή:
Α. ΜΑΤΑΛΑ, Επ. Καθηγήτρια
Φ. ΣΚΟΠΟΥΛΗ, Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, Μάρτιος 2005

Η πτυχιακή αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του Επίκουρου Καθηγητή Αντώνη Ζαμπέλα, τον οποίο ευχαριστώ για τις πολύτιμες υποδείξεις που μου έκανε σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της. Τα στοιχεία για την πραγματοποίηση της παρούσας εργασίας προήλθαν από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ», το οποίο οφείλω να ευχαριστήσω για τη άψογη συνεργασία, ιδιαίτερα το Διαιτολογικό Τμήμα του νοσοκομείου.

Τον πλέον καθοριστικό ρόλο σε όλη τη διάρκεια της ενασχόλησής μου με τη παρούσα εργασία έπαιξε η κα. Μερóπη Κοντογιάννη, η οποία αφιέρωσε πολλές ώρες για να με βοηθήσει. Ήταν παρούσα σε όλα τα στάδια της εργασίας, από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση μέχρι και την στατιστική ανάλυση των στοιχείων και πάντα πρόθυμη να παρέχει όποια απαραίτητη πληροφορία. Η καθοδήγησή της στάθηκε σημαντική για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου για όλα όσα μου έχει προσφέρει και εξακολουθεί να μου προσφέρει. Ιδιαίτερα τους γονείς μου, που μου δίνουν δύναμη και κουράγιο και στάθηκαν δίπλα μου σε κάθε στιγμή της ζωής μου καθώς και τους φίλους μου για την συμπαράσταση και την αγάπη τους.

Σας ευχαριστώ πολύ

*Στα αδέλφια μου και
την υπόλοιπη γιάφκα Παγκρατίου*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Φυσιολογία και λειτουργία του χοληφόρου συστήματος	5
II. Παθοφυσιολογία χολολιθίασης	9
Α. Παθογένεια χολόλιθων	10
Β. Προδιαθεσικοί παράγοντες	18
Γ. Διατροφή και χολολιθίαση	28
III. Σκοπός	42
IV. Μεθοδολογία	43
V. Στατιστική ανάλυση	45
VI. Αποτελέσματα	46
Α. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	46
Β. Κλινικά χαρακτηριστικά	47
Γ. Διατροφικά χαρακτηριστικά	48
Δ. Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας	50
VII. Συζήτηση	51
Α. Συμπεράσματα σχετικά με τα δημογραφικά-ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού	51
Β. Συμπεράσματα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών	53
Γ. Συμπεράσματα σχετικά με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των ασθενών	55
VIII. Παράρτημα	57
Α. Ερωτηματολόγιο ασθενών με χολολιθίαση	57
Β. Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας	58
Γ. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου (FFQ)	59
IX. Βιβλιογραφία	

I. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η χοληδόχος κύστη είναι ένας μυώδης σάκος με σχήμα αχλαδιού και μέση περιεκτικότητα περίπου 50 ml κατά την ηρεμία. Η ανατομική της θέση εντοπίζεται στην κάτω επιφάνεια του ήπατος^{2,3}. Συνδέεται με το σύστημα των ηπατικών χοληφόρων δια του κυστικού πόρου, ο οποίος καταλήγει στον κοινό χοληδόχο πόρο. Η εκβολή του χοληδόχου πόρου στο αρχικό τμήμα του δωδεκαδάκτυλου ελέγχεται από το σφιγκτήρα Oddi, όπου ο κοινός χοληδόχος πόρος και ο παγκρεατικός πόρος συνήθως συνενώνονται. Η εσωτερική επιφάνεια της χοληδόχου κύστης καλύπτεται από επιθηλιακό βλεννογόνο, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται οσμωτική διάχυση ύδατος και συμπύκνωση της χολής. Μέσω της διεργασίας αυτής διασφαλίζεται η απομάκρυνση της χολής με ενεργή μεταφορά $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$.

Η χολή είναι ένα βλεννώδες υγρό με κίτρινο, καφέ ή πράσινο χρώμα³. Έχει pH 6.9 – 7.7, εκκρίνεται με ρυθμό 250 – 1100 mL/ημέρα και περιέχει 1% ανόργανα άλατα (ανθρακικά, χλωριούχα και φωσφορικά άλατα νατρίου, ασβεστίου, μαγνησίου και σιδήρου), ουρία, 2% χολοχρωστικές, μυκίνη, πρωτεΐνες, 3% χοληστερόλη και διάφορα λιποειδή (φωσφολιποειδή, τριγλυκερίδια, σάπωνες), 8% χολικά άλατα (μετά νατρίου άλας του γλυκοχολικού και του ταυροχολικού) και ένα πεπτικό ένζυμο, μια φωσφατάση³. Η σύσταση της χολής τροποποιείται κατά την παραμονή της στη χοληδόχο κύστη από την παραγωγή βλέννας. Η έκκριση βλέννας ρυθμίζεται από προσταγλαδίνες και από το βαθμό κορεσμού της σε χοληστερόλη, που βρίσκεται υπό το μερικό έλεγχο των οιστρογόνων⁴¹. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1. Σύσταση χολής στο ήπαρ και στη χοληδόχο κύστη

	Ήπαρ (% κ.β. σύσταση χολής)	Χοληδόχος κύστη (% κ.β. σύσταση χολής)
Νερό	96.64	86.7
Χολικά οξέα	1.9	9.1
Μυκίνη, Χολοχρωστικές ουσίες	0.5	3
Χοληστερόλη	0.006	0.3
Λιπαρά οξέα	0.1	0.3
Ανόργανα άλατα	0.8	0.6
pH	7.1	6.9-7.7

Εκκρίνεται από το ήπαρ σε 2 στάδια:

α. Η χολή (πλούσια σε χολικά οξέα και χοληστερόλη) εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα στα μικροσκοπικά χοληφόρα σωληνάρια.

β. Τα χοληφόρα σωληνάρια, μέσα στα οποία ρέει η χολή, φέρονται προς την περιφέρεια, στα μεσολόβια διαφράγματα, όπου εκβάλλουν στους τελικούς χοληφόρους πόρους, από τους οποίους η χολή ρέει σε προοδευτικά αυξανόμενους σε μέγεθος αγωγούς, και τελικά φτάνει στον ηπατικό πόρο και τον κοινό χοληδόχο πόρο, από τον οποίο είτε ρέει απευθείας στο δωδεκαδάκτυλο είτε εκτρέπεται προς τη χοληδόχο κύστη, μέσω του κυστικού πόρου. Κατά τη διαδρομή της μέσα στα χοληφόρα αγγεία, στην αρχική χολή προστίθεται ένα ακόμα δευτερογενές έκκριμα, το οποίο αποτελεί υδαρές διάλυμα ιόντων νατρίου και διττανθρακικών ιόντων²⁴. Η τονική συστολή του σφιγκτήρα του Oddi στη διάρκεια της νηστείας συνεπάγεται εκτροπή της μισής περίπου ποσότητας της χολής προς τη χοληδόχο κύστη².

Τα κυριότερα χολικά άλατα είναι το χολικό και το χηνοδεσοξυχολικό οξύ, τα οποία παράγονται παράλληλα με τη φωσφατιδυλοχολίνη (λεκιθίνη) και επικουρούν στη διάλυση των λιπιδίων στο λεπτό έντερο³³. Η βιοσύνθεσή τους ξεκινά με υδροξυλίωση της χοληστερόλης στη θέση 7α, η οποία καταλύεται από ένζυμο, το οποίου η δράση αυξάνεται παρουσία οξυγόνου και NADPH/H⁺ και καταστέλλεται παρουσία μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Το μεγαλύτερο μέρος των χολικών οξέων, τα οποία διαθέτουν υδρόφιλο και υδρόφοβο τμήμα, μετατρέπονται σε εστέρες του συνενζύμου Α με ταυρίνη ή γλυκίνη³⁴.

Τα μόρια των φωσφολιπιδίων, διαμέτρου 63-67 nm, εκκρίνονται από ηπατοκύτταρα και καταλήγουν στη χολή μέσω του χοληφόρου πόρου. Η αναλογία χοληστερόλης: φωσφολιπιδίων σε φυσιολογικά άτομα κυμαίνεται μεταξύ 0,34-0,38 και αυξάνεται προοδευτικά σε ασθενείς με χοληστερινικούς χολόλιθους⁴⁵.

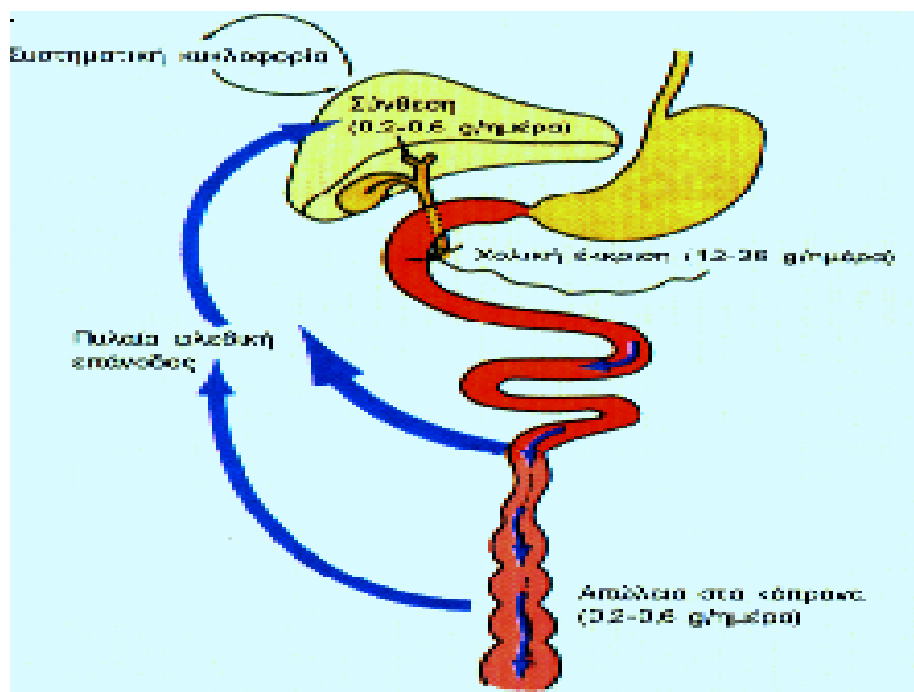
Φυσιολογικός ρόλος χοληδόχου κύστεως – έκκριση χολής

Ο φυσιολογικός ρόλος της χολής είναι, αφ' ενός μεν να βοηθά στη πέψη και απορρόφηση των λιπών και αφ' ετέρου δε να παίζει ρόλο φορέα για την απέκκριση από το σώμα των προϊόντων διάσπασης της αιμοσφαιρίνης (των χολοχρωστικών που προέρχονται από τους μεταβολίτες της αιμοσφαιρίνης, χολοπροσίνη και χολερυθρίνη), διαφόρων οργανικών συστατικών του οργανισμού, φαρμάκων, αλλά και της περίσσειας του

ασβεστίου³. Τα όξινα ανθρακικά (HCO_3^-) της χολής συμβάλλουν στη ρύθμιση του pH του εντερικού υγρού, εξουδετερώνοντας το οξύ στο δωδεκαδάκτυλο²¹.

Ο κύριος πεπτικός ρόλος της χολής που έχει μόνο ένα ένζυμο (μια φωσφατάση) είναι να βοηθούν τα χολικά οξέα στη γαλακτωματοποίηση τόσο των λιπών, όσο και των προϊόντων υδρόλυσης αυτών. Στην διεργασία αυτή συμμετέχουν επίσης τα μονογλυκερίδια και τα φωσφολιποειδή. Επιπρόσθετα, τα χολικά άλατα σχηματίζουν παρουσία λιποειδών υδατοδιαλυτά μικύλλια, συμβάλλοντας έτσι στην απορρόφηση των λιπαρών υλών. Η δράση αυτή των χολικών αλάτων ονομάζεται υδροτροπική³.

Κατά τη πέψη ενός λιπαρού γεύματος, η πλειοψηφία των χολικών αλάτων που εισέρχονται στον εντερικό σωλήνα με τη χολή επαναπορροφώνται ενεργά από ειδικούς μεταφορείς νατρίου στον ειλεό και επιστρέφουν μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ όπου πάλι εκκρίνονται στη χολή. Τα απορροφούμενα χολικά άλατα επιστρέφουν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, για να εκκριθούν για άλλη μια φορά στη χολή. Αυτή η οδός ανακύκλωσης, δηλαδή από το έντερο στο ήπαρ και πάλι πίσω στο έντερο είναι γνωστή ως εντεροηπατική κυκλοφορία. (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Εντεροηπατική κυκλοφορία χολικών αλάτων

Μικρό μόνο μέρος (5%) των χολικών αλάτων αποβάλλεται από τα κόπρανα και είναι κυρίως προϊόντα διάσπασης της χοληστερόλης³. Μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας ερμηνεύεται και η μικρή σχετικά ημερήσια παραγωγή χολικών οξέων, η οποία δεν ξεπερνά

τα 10 γραμμάρια σε 500 ml χολής. Φαίνεται ότι ο οργανισμός αναπληρώνει μόνο τα απολεσθέντα χολικά άλατα από τα κόπρανα, ενώ τα απορροφούμενα χολικά άλατα ανακυκλώνονται στη χολή ημερησίως έως και 7 φορές .

Το ήπαρ, όχι μόνο συνθέτει χολικά άλατα από χοληστερόλη, αλλά εκκρίνει επίσης χοληστερόλη μέσα στη χολή. Η διεργασία αυτή, ακολουθούμενη από απέκκριση της χολής στα κόπρανα, είναι ένας από τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς ρύθμισης της χοληστερόλης στο αίμα. Η χοληστερόλη είναι αδιάλυτη στο νερό και η διαλυτότητά της επιτυγχάνεται με συγχώνευσή αυτής σε μικκύλια. Παράλληλα, το ήπαρ παράγει και εκκρίνει πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), οι οποίες εν συνεχεία καταβολίζονται σε LDL στο πλάσμα⁶⁰.

Οι χολοχρωστικές ουσίες σχηματίζονται με τη διάσπαση του συμπλέγματος της αίμης από το μόριο της αιμοσφαιρίνης κατά την αποικοδόμηση παλαιών ή κατεστραμμένων ερυθροκυττάρων στη σπλήνα και στο ήπαρ. Η κύρια χολοχρωστική ουσία είναι η χολερυθρίνη, η οποία εξάγεται από το αίμα προς τα ηπατικά κύτταρα και εκκρίνεται με ενεργό μεταφορά στη χολή. Το κίτρινο χρώμα της χολής αποδίδεται κυρίως στην χολερυθρίνη. Μετά την είσοδό της στον εντερικό σωλήνα, η χολερυθρίνη μετατρέπεται από βακτηριακά ένζυμα, σε καστανά χρωστικά μόρια, τα οποία προσδίδουν το χαρακτηριστικό χρώμα των κοπράνων.

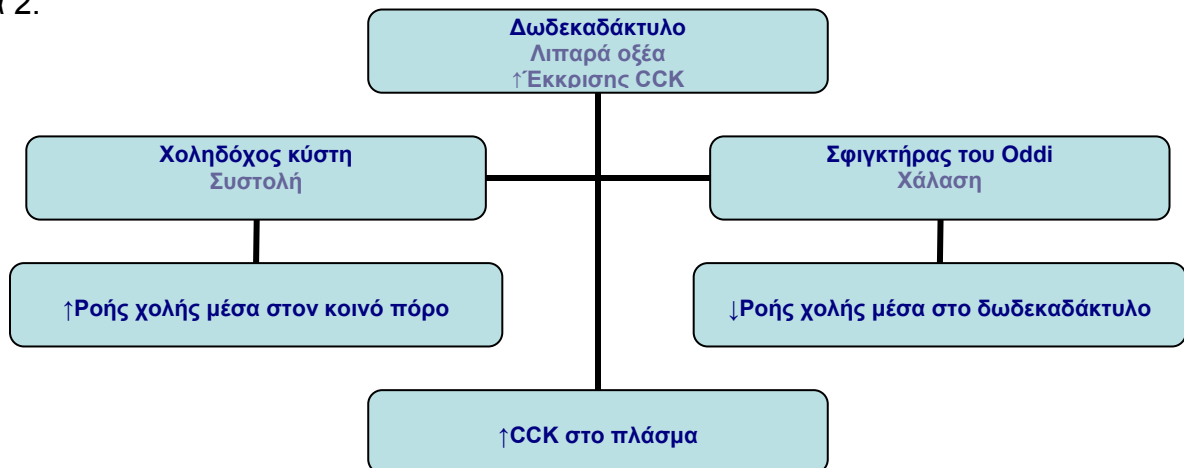
Τα χολικά άλατα, η χοληστερόλη, η λεκιθίνη και οι χολοχρωστικές ουσίες εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα, ενώ η πλειοψηφία των πλούσιων σε HCO_3^- αλατούχων διαλυμάτων εκκρίνεται από επιθηλιακά κύτταρα που επικαλύπτουν τους χοληφόρους πόρους. Το αλατούχο αυτό διάλυμα εκκρίνεται ύστερα από αύξηση της εκκριματίνης λόγω παρουσίας οξέος στο δωδεκαδάκτυλο²¹.

Ρύθμιση της έκκρισης χολής

Η ρύθμιση της έκκρισης της χολής γίνεται μέσω των μυών συστολής της χοληδόχου κύστης και χαλάρωσης του σφιγκτήρα Oddi, στη περιοχή που η χοληδόχος κύστη επικοινωνεί με το λεπτό έντερο. Η παρουσία λιπαρών υλών στο δωδεκαδάκτυλο, διεγείρει τη παραγωγή της γαστρικής ορμόνης χολοκυστοκινίνης που μεταφέρεται με το αίμα στη χοληδόχο κύστη και προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών τοιχωμάτων της χοληδόχου κύστης ως αποτέλεσμα νευρογενούς ή μυογενούς αντανakλαστικού. Παράλληλα, οδηγεί σε

χαλάρωση του σφιγκτήρα της χοληδόχου κύστης, προωθώντας τη χολή προς το έντερο (δωδεκαδάκτυλο). Επίσης, σημαντική δράση στην ρύθμιση της έκκρισης της χολής παρουσιάζει το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο³.

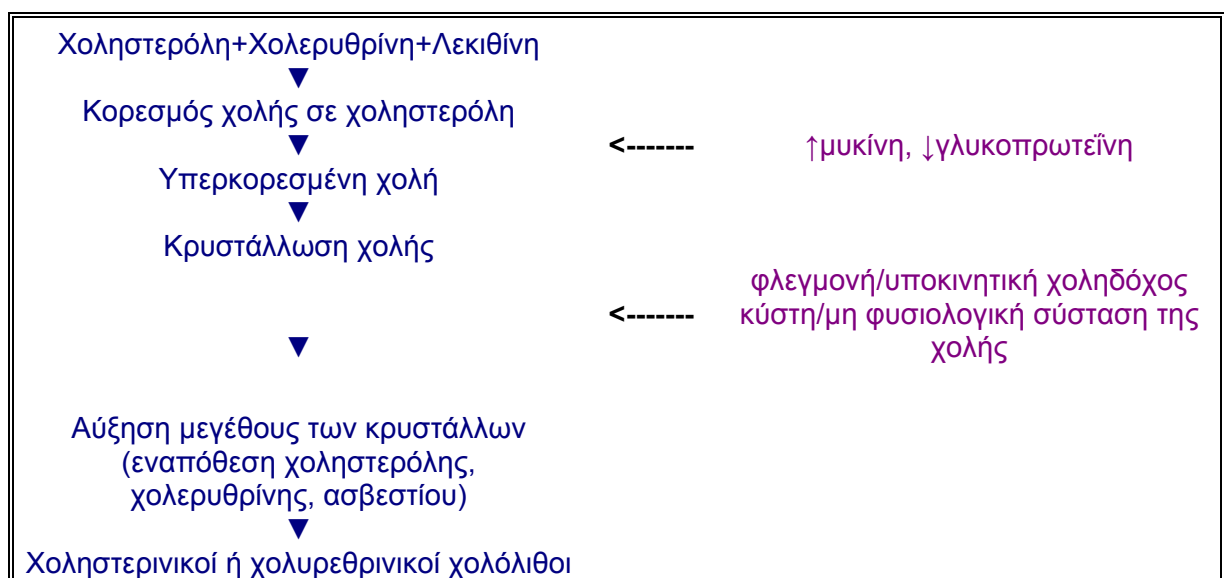
Η έκκριση των χολικών αλάτων ελέγχεται από τη συγκέντρωση των ίδιων των χολικών αλάτων στο αίμα. Έτσι, όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση χολικών αλάτων στο πλάσμα τόσο μεγαλύτερη είναι η έκκρισή τους στους χοληφόρους σωληνίσκους²². Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την είσοδο της χολής στο λεπτό έντερο συνοψίζονται στο σχήμα 2.



CCK: χολοκυστοκινίνη

Σχήμα 2. Ρύθμιση εισόδου της χολής στο λεπτό έντερο

II. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗΣ



Σχήμα 3. Παθοφυσιολογία σχηματισμού χολόλιθων

A. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΧΟΛΟΛΙΘΩΝ

Η εμφάνιση λίθων στη χοληδόχο κύστη ή στο χοληφόρο δέντρο αποτελεί μια συχνή παθολογική κατάσταση τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής¹ όσο και στη Δυτική Ευρώπη⁵. Πρόσφατες μελέτες, στηριζόμενες κυρίως σε διαδοχικούς υπερηχογραφικούς ελέγχους της άνω κοιλίας σε ενήλικους έχουν δείξει ότι το 80% των ατόμων με χολολιθίαση είναι ασυμπτωματικά και η αναλογία ανδρών προς γυναίκων είναι 1:2.^{1,5} Η επίπτωση της χολολιθίασης στις ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνεται στο 5-80% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τα εθνικά χαρακτηριστικά^{15,59}.

Οι χολόλιθοι σχηματίζονται συνήθως εντός της χοληδόχου κύστης ως αποτέλεσμα υπερκορεσμένης χοληστερόλης σε συνδυασμό με τη δημιουργία κρυστάλλων χοληστερόλης και τη συνύπαρξη υποκινητικής χοληδόχου κύστης^{60,61,28} (Σχήμα 3). Διακρίνονται σε χοληστερινικούς, χολερυθρινικούς και μικτούς χολόλιθους. Οι χοληστερινικοί λίθοι αποτελούνται κυρίως από χοληστερόλη, ενώ οι μικτοί, με συχνότητα εμφάνισης 80%, περιέχουν περίπου 80% χοληστερόλη και 20% χολοχρωστικές ουσίες. Οι χολερυθρινικοί λίθοι διακρίνονται σε δύο τύπους αναλόγως της σύστασης τους από πολυμερή σύμπλοκα χολερυθρίνης (μαύροι) ή από χολερυθρινικό Ca (καφέ). Οι τελευταίοι ανευρίσκονται κυρίως στα ενδο – ή εξωηπατικά χοληφόρα και σχηματίζονται (κατά τη διαδρομή ανιούσας χολαγγειίτιδας) από τη δράση βακτηριακών γλυκουρονιδασών επί της συζευγμένης χολερυθρίνης, την οποία υδρολύουν προς ασύζευκτη χολερυθρίνη και ασβέστιο με αποτέλεσμα την καθίζηση χολερυθρινικού ασβεστίου⁸².

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί του σχηματισμού των χοληστερινικών λίθων έχουν μελετηθεί λεπτομερώς και σήμερα πιστεύεται ότι ορισμένες φυσικοχημικές διαταραχές προϋπάρχουν των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου. Η χοληστερόλη ως αδιάλυτο στο νερό μόριο, βρίσκεται εν διαλύσει στη χολή χάρη στην παρουσία των μικυλλίων, συμπλόκων δηλαδή, πολυμοριακών σχηματισμών οι οποίοι αποτελούνται από χολικά άλατα κυρίως, ανάμεσα στα οποία παρεισφρύουν μόρια φωσφολιπιδίων εξωτερικά και χοληστερόλης εσωτερικά, ούτως ώστε αυξάνεται το μέγεθος, η διαλυτότητα και η σταθερότητα τους. Η δυνατότητα διάλυσης της χοληστερόλης στο σύστημα αυτό δεν είναι απεριορίστη και όταν η σχέση των τριών συστατικών διαταραχθεί προς όφελος της χοληστερόλης, αρχίζει ο σχηματισμός κυστιδίων φωσφολιποειδών – χοληστερόλης (διαμέτρου 10 mm), τα οποία είναι ασταθή και συγκολλώνται μεταξύ τους με επακόλουθο τον σχηματισμό κρυστάλλων

χοληστερόλης. Οι κρύσταλλοι αυτοί καθιζάνουν δημιουργώντας τον αρχικό πυρήνα του λίθου.

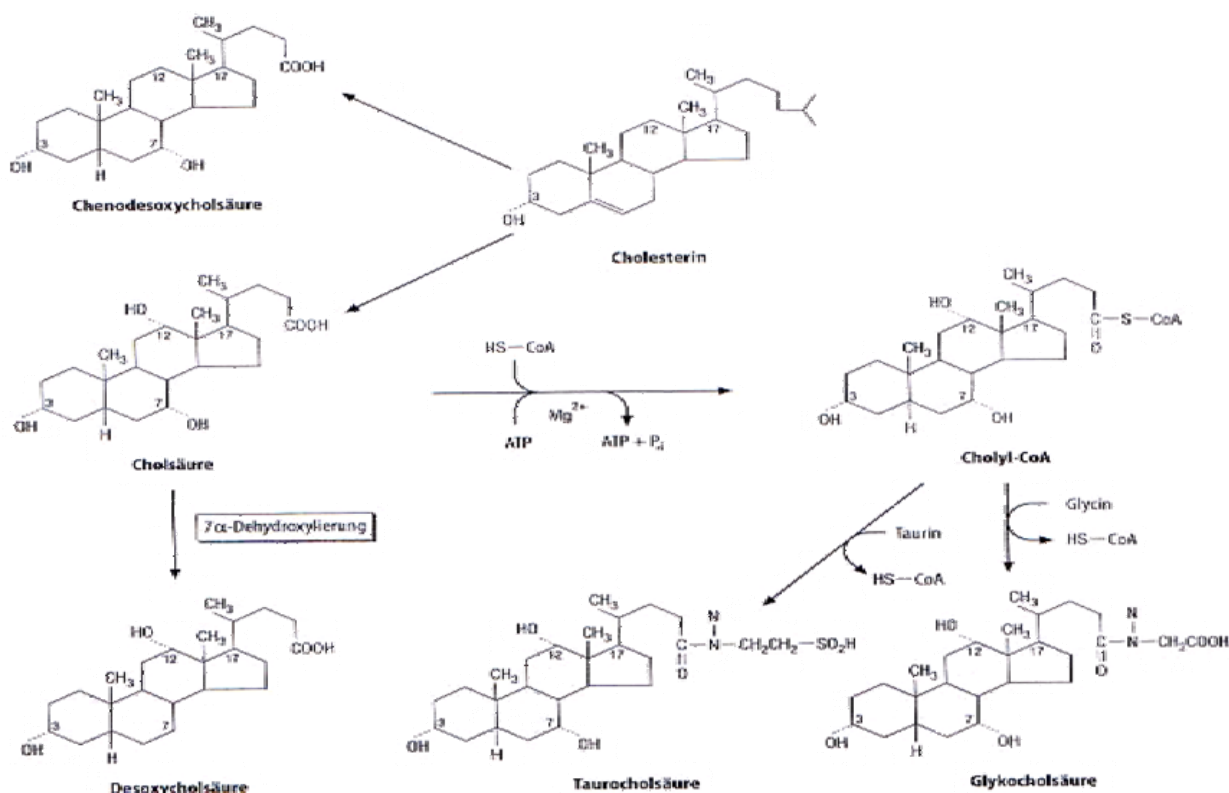
Επομένως, για τον σχηματισμό χολόλιθων απαιτούνται διεργασίες οι οποίες διακρίνονται στα ακόλουθα στάδια: α) χημικό στάδιο: συνίσταται στην έκκριση από τα ηπατοκύτταρα χολής με υψηλή περιεκτικότητα χοληστερόλης (υπερκορεσμένης) ή/ και χαμηλή περιεκτικότητα σε χολικά οξέα, β) φυσικό στάδιο: συνίσταται στο σχηματισμό κρυστάλλων χοληστερόλης, οι οποίοι καθιζάνουν εφόσον συνεργούν και άλλοι τοπικοί παράγοντες, όπως παρουσία βλεννοπρωτεϊνών, ανοσοσφαιρινών κ.ά. Αυτό σημαίνει ότι η υπερκορεσμένη σε χοληστερόλη χολή είναι δυνητικά και όχι υποχρεωτικά λιθογόνος, γ) αυξητικό στάδιο: η σύμπτυξη πολλών κρυστάλλων χοληστερόλης και δημιουργία επάλληλων στρωμάτων η οποία υποβοηθείται από τη συνύπαρξη υποκινητικής χοληδόχου κύστης και δ) το συμπτωματικό στάδιο: οι χολόλιθοι, μετακινούμενοι προκαλούν απόφραξη του κυστικού ή του χοληδόχου πόρου⁸².



Χημικό στάδιο

Σε άτομα με χοληστερινικούς λίθους παρατηρείται ελάττωση του ποσού των χολικών οξέων που μετακινούνται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Παράλληλα, εντοπίζεται ελαττωμένη απέκκριση φωσφολιπιδίων με τη χολή. Επιπλέον, στους ασθενείς χωρίς χολόσταση η δραστικότητα του ενζύμου, που ρυθμίζει την ταχύτητα της συνθέσεως της χοληστερόλης (υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο-CoA-αναγωγή) εμφανίζεται αυξημένη στο ήπαρ, ενώ το αντίστοιχο ένζυμο της συνθέσεως των χολικών οξέων (7α-υδροξυλάση) είναι ελαττωμένο. Μια πιθανή εξήγηση για την μειωμένη δραστικότητα της 7α-υδροξυλάσης είναι η αύξηση της % περιεκτικότητας των χολικών οξέων σε δεοξυχολικό οξύ, το οποίο παράγεται από βακτηρίδιο με 7- δεϋδροξυλίωση του χολικού οξέος στο κόλον²⁵. Παράλληλα, μειώνεται η δραστικότητα της ακυλο – CoA - τρανσφεράσης της χοληστερόλης, αναστέλλοντας την εστεροποίηση της χοληστερόλης στο ήπαρ και συνεπώς αυξάνοντας την έκκριση ελεύθερης χοληστερόλης στη χολή¹.

Οι μεταβολές της δραστικότητας των ενζύμων αυτών στο ήπαρ οδηγούν σε μεταβολές της αναλογίας χολικών οξέων και χοληστερόλης στη χολή⁹. (Σχήμα 4)



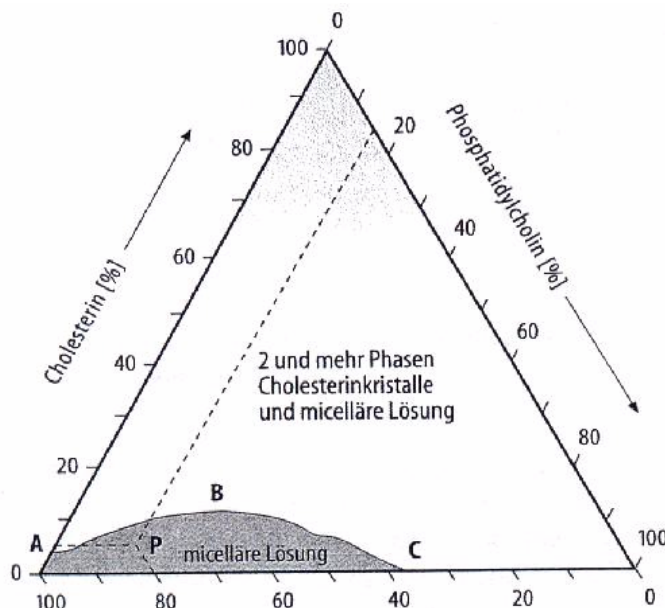
Σχήμα 4.Μεταβολικά μονοπάτια του ομοιοστατικού μηχανισμού χοληστερόλης-χολικών οξέων

Η αύξηση της ποσοστιαία αναλογία της χοληστερόλης σε σχέση με τα υπόλοιπα λιπίδια της χολής άνω της μονάδας συνεπάγεται το κορεσμό της χολής με χοληστερόλη και τη πιθανή έναρξη της κρυστάλλωσης της υπέρκορης χοληστερόλης⁶¹. Η μαθηματική σχέση που περιγράφει την υπερκορεσμένη με χοληστερόλη χολή, γνωστή στη βιβλιογραφία ως δείκτης κορεσμού της χοληστερόλης (CSI)²⁵ περιγράφεται ως εξής:

$$\frac{[\text{Χοληστερόλη}] \text{ ελεύθερη}}{[\text{Χοληστερόλη}] \text{ κατά το κορεσμό σε σύστημα με ίδια λιπιδιακή σύσταση}} \times 100$$

Στο σχήμα 5 απεικονίζεται σε σύστημα συνισταμένων τριγώνων ή αναλογία μίξεως των τριών συστατικών της χολής που παίρνουν μέρος στο σχηματισμό των μικκυλίων. Κάθε πλευρά του τριγώνου χαρακτηρίζει την εκατοστιαία περιεκτικότητα ενός συστατικού, ενώ κάθε σημείο εντός του τριγώνου την αναλογία μίξεως των τριών συστατικών. Στην

περιοχή πάνω από τις γραμμές ABC υπάρχουν αναλογίες μίξεως των τριών συστατικών που δεν επιτρέπουν σχηματισμό μικυλλιακού διαλύματος της χοληστερόλης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χοληστερινικών χολόλιθων. Σε φυσιολογικά άτομα οι αναλογίες μίξεως βρίσκονται εντός της περιοχής ABC³⁴.



Σχήμα 5. Σύστημα συνισταμένων τριγώνων ή αναλογία μίξεως των τριών συστατικών της χολής



Φυσικό στάδιο

Η υπερκορεσμένη (υπό μορφή άνυδρου ή ένυδρου συμπλόκου) χολή μπορεί να αποτελέσει υπόστρωμα για την δημιουργία κρυστάλλων⁷³. Αρχικά, δημιουργούνται μικροί στερεοί κρυσταλλικοί σχηματισμοί με ελικοειδή, ινώδης ή πλακώδης μορφή. Το χρονικό διάστημα, κατά το οποίο εμφανίζονται οι πρώτοι μονοϋδρικοί επίπεδοι κρύσταλλοι χοληστερόλης χαρακτηρίζεται ως χρόνος σύνθεσης κρυστάλλων (NT, nucleation time)⁴⁵. Περαιτέρω κρυστάλλωση με εναπόθεση χοληστερόλης, μυκίνης και βλεννοπρωτεϊνών οδηγεί στη δημιουργία χολόλιθων.

Είναι γνωστό ότι το επιθήλιο της χοληδόχου κύστης παράγει γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες προάγουν τη σύνθεση της χοληστερόλης. Ωστόσο, σε άτομα με χολολιθίαση παρατηρείται αύξηση του υδρόφοβου δεοξυχολικού μορίου στα χολικά άλατα, γεγονός που συνεπάγεται την υπέρμετρη παραγωγή μυκίνης (γλυκοπρωτεΐνη), η οποία βοηθά στην συγκόλληση των κρυστάλλων χοληστερόλης. Επιπρόσθετα, τα άτομα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη περιεκτικότητα της χολής σε πρωτεΐνες, οι οποίες μπορούν να έχουν ευεργετική ή

ανασταλτική δράση στην δημιουργία χολόλιθων, όπως απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 2. Επίδραση πρωτεϊνών στην δημιουργία χολόλιθων

ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	
ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	Απολιποπρωτεΐνες A-1, A-2 120 kDA γλυκοπρωτεΐνη
ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	αμινοπεπτιδάση N φωσφολιπάση C ανοσοσφαιρίνες IgM, IgA, IgG ηπατική κονκαναβαλίνη-A (γλυκοπρωτεΐνη) α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη 42 kDA φιμπρονεκτίνη χολικό ανιονικό πολυπεπτίδιο (AGF) LDL

LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

Έτσι, οι απολιποπρωτεΐνες A-1 και A-2 καθώς και μια α 120kDA γλυκοπρωτεΐνη αναστέλλουν την κρυστάλλωση της χοληστερόλης. Αντίθετα, κάποιες κατηγορίες πρωτεϊνών όπως ανοσοσφαιρίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσης (α-1 αντιχυμοθρυψίνη, απτογλοβίνη), AGF, LDL επιταχύνουν το σχηματισμό κρυσταλλικών σχηματισμών χοληστερόλης⁴³. Ωστόσο, τα περισσότερα υδρόφιλα χολικά άλατα, όπως το ταυρο-ουρσοδεοξυχολικό και το ταυρο-υδροδεοξυχολικό, φαίνεται να μην προκαλούν κρυστάλλωση της χοληστερόλης⁴⁴.

Κατά το σχηματισμό των χολόλιθων συμμετέχουν και κάποιες ομάδες φωσφολιπιδίων. Συγκεκριμένα, η φωσφατιδυλοχολίνη εναποτίθεται στην επιφάνεια των χοληστερινικών κρυστάλλων και θεωρείται ότι όσο πιο υδρόφοβο είναι το μόριο της λεκιθίνης τόσο αυξάνεται το μέγεθος των κρυστάλλων.

Επιπρόσθετοι καθοριστικοί παράγοντες για το σχηματισμό λίθων είναι οι βακτηριδιακές φλεγμονές της χοληδόχου κύστεως και των χοληδόχων οδών. Το γεγονός αυτό ερμηνεύεται από τη δράση των βακτηριακών ενζύμων, που μεταβάλλουν τη λεκιθίνη σε λυσολεκιθίνη, ουσία ακατάλληλη για το σχηματισμό μικκυλίων. Με τη γλυκουρονιδάση των βακτηριδίων μετατρέπεται το ευδιάλυτο γλυκουρονίδιο της χολερυθρίνης στη δυσδιάλυτη, μη συζευγμένη μορφή της. Ωστόσο, άγνωστος παραμένει ο μηχανισμός

καθίζησης των αλάτων ασβεστίου σε φλεγμονές της χοληδόχου κύστεως και των χοληδόχων οδών⁹.



Αυξητικό στάδιο

Η σύμπτυξη των κρυστάλλων χοληστερόλης υποβοηθείται από τη χολόσταση, κατά την οποία παρατηρείται καθυστερημένη κένωση της χοληδόχου κύστεως (υποκινητική). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται τις περισσότερες φορές σε βλάβη του μυϊκού ιστού της χοληδόχου κύστεως. Παράλληλα, σε ασθενείς με χοληστερινικούς λίθους παρατηρείται συχνά μειωμένη επαναπορρόφηση της χοληστερόλης και της φωσφατιδυλοχολίνης εντός της χοληδόχου κύστης σε αντίθεση με την απορρόφηση των χολικών αλάτων, η οποία πραγματοποιείται φυσιολογικά. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε καταστροφή επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου της χοληδόχου κύστης¹⁴.

Ωστόσο, για την αύξηση των χολόλιθων ενοχοποιείται και η παρουσία υποκινητικού λεπτού εντέρου³⁵. Ο Heaton et al επισήμανε ότι ο χρόνος διέλευσης της χολής στο λεπτό έντερο σε γυναίκες με χολολιθίαση είναι αυξημένος κατά 20 ώρες και η παραγωγή κοπράνων μειωμένη κατά 50%. Η συνύπαρξη υποκινητικής χοληδόχου κύστης και υποκινητικού λεπτού εντέρου αυξάνει τις πιθανότητες για μια ενδεχόμενη αναερόβια βακτηριδιακή ενζυματική βιομετατροπή του χολικού οξέος σε δεοξυχολικό οξύ⁵⁴. Το υδρόφοβο αυτό οξύ ενοχοποιείται για αυξημένη βιοσύνθεση της χοληστερόλης από το ήπαρ και κορεσμό της χολής σε αυτή⁴⁵.

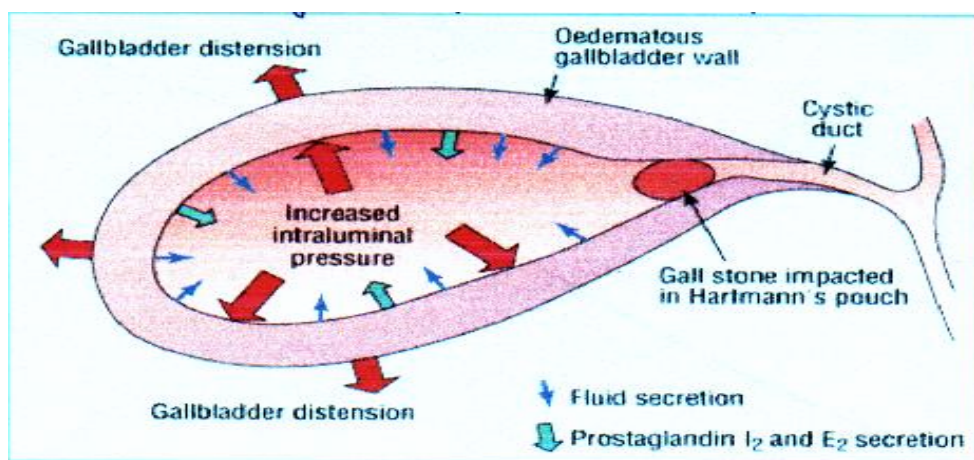


Συμπτωματικό στάδιο - Κλινική εικόνα

Η φυσική ιστορία της χολολιθίασης είναι μακροχρόνια και 80% των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί. Η γενίκευση του υπερηχογραφικού ελέγχου της άνω κοιλίας επέτρεψε τη πρώιμη διάγνωση της ασυμπτωματικής χολολιθίασης και ανέδειξε τη πραγματική της επίπτωση. Ενδιαφέροντα συμπεράσματα έχουν προκύψει από τη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με υπερηχογραφική εικόνα χολικής λάσπης δηλαδή πυκνής χολής που αποτελείται από συσσωρευμένους κρυστάλλους χοληστερόλης με ή χωρίς κοκκία χολοχρωστικών. Η χολική λάσπη παρατηρείται κατά την εγκυμοσύνη, μετά από νηστεία μακράς διάρκειας (π.χ. μετεγχειρητικά) ή και κατά τη διαδρομή του Συνδρόμου

Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας(AIDS). Η συμπτωματολογία συνίσταται σε κωλικό χοληφόρων με ή χωρίς σημεία απόφραξης, οξεία χολοκυστίτιδα και σπανίως εμφανίζεται οξεία παγκρεατίτιδα. Η χολική λάσπη είναι δυνατόν να μετατραπεί σε μικρολιθίαση και η αντιμετώπισή της στις συμπτωματικές περιπτώσεις είναι μόνο χειρουργική⁸¹.

Στο 20% των ασθενών η χολολιθίαση προκαλεί οξεία χολοκυστίτιδα λόγω απόφραξης του κυστικού πόρου και η οποία εκδηλώνεται με τον τυπικό κωλικό των χοληφόρων: άλγος στο επιγάστριο (συχνότερα) ή στο δεξί υποχόνδριο (σπανιότερα) με απότομη εισβολή και προοδευτική αύξηση της εντάσεως, συνεχές, διάρκειας λίγων ωρών με αντανάκλαση στη ράχη ή στη δεξιά ωμοπλάτη. (Σχήμα 6)



Σχήμα 6. Οξεία χολοκυστίτιδα

Συνοδεύεται συχνά από εμετούς και πυρετό. Εφόσον, η οξεία χολοκυστίτιδα δεν επιπλακεί με ύδρωπα, εμπύημα, επιπλοκή ή γαγγραινώδη χολοκυστίτιδα τα τοπικά σημεία υποχωρούν. Ο ίκτερος προϋποθέτει μετακίνηση του λίθου και απόφραξη του χοληδόχου πόρου. Εκτός από τις αναφερθείσες επιπλοκές σπανιότερα μπορεί να εμφανισθεί χολική περιτονίτιδα λόγω ρήξης της χοληδόχου κύστης, υφηπατικό απόστημα ή συρίγγια: χολοκυστοδωδεκακτυλικό ή χολοκυστοκολικό (σπανιότατη επιπλοκή ο ειλεός από χολόλιθο). Άλλη σπάνια χαρακτηριστική επιπλοκή είναι το σύνδρομο Mirizzi, δηλαδή η απόφραξη του χοληδόχου πόρου από λίθο ενσφηνωμένο στον κυστικό πόρο, ο οποίος λόγω του μεγέθους και της τοπικής φλεγμονής πιέζει μέχρι αποφράξεως την κύρια χοληφόρο οδό, με επακόλουθο ίκτερο και χολαγγειίτιδα. Τα εργαστηριακά ευρήματα από το περιφερικό αίμα είναι λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, ενώ η χολερυθρίνη, οι τρανσαμινάσες, η αλκαλική φωσφατάση και η αμυλάση είναι φυσιολογικές ή μέτρια αυξημένες⁸¹.

Εάν ο χολόλιθος είναι μικρός, μπορεί να διέλθει από τον κοινό χοληφόρο πόρο στο λεπτό έντερο χωρίς περαιτέρω επιπλοκές. Ένας χολόλιθος όμως, ο οποίος σφηνώνει στον κοινό χοληφόρο πόρο εμποδίζει τόσο τη χολή όσο και τα παγκρεατικά εκκρίματα να εισέλθουν στο λεπτό έντερο. Αυτό συνεπάγεται τη μη εξουδετέρωση των οξέων και να πέπτονται ανεπαρκώς τα περισσότερα θρεπτικά συστατικά. Το τελικό αποτέλεσμα είναι έντονες διατροφικές ελλείψεις. Η αύξηση της πίεσης λόγω απόφραξης του κοινού χοληφόρου πόρου εμποδίζει περαιτέρω απέκκριση της χολής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση χολερυθρίνης στο αίμα, η οποία φυσιολογικά εκκρίνεται μέσα στη χολή καθαρίζοντας έτσι το αίμα, και τη διάχυσή τους στους ιστούς προσδίδοντας ένα κίτρινο χρώμα στο δέρμα και τα μάτια. Η επιπλοκή αυτή είναι γνωστή ως ίκτερος.

Ο ίκτερος που προκαλείται από φραγή του χοληφόρου πόρου από χολόλιθο πρέπει να διαφοροποιηθεί από άλλες πιθανές αιτίες. Η συσσώρευση χολερυθρίνης στο αίμα παρατηρείται επίσης σε τραυματισμό των ηπατοκυττάρων από ασθένεια του ήπατος με αποτέλεσμα τη μη έκκριση χολερυθρίνης στη χολή. Ο ίκτερος μπορεί επίσης να οφείλεται στην αύξηση του επιπέδου χολερυθρίνης στο αίμα σε επίπεδα που ξεπερνούν την ικανότητα ενός φυσιολογικού ήπατος για απέκκρισή του²¹.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί των χολερυθρινικών λίθων είναι παρόμοιοι με εκείνους των χοληστερινικών λίθων. Βασικό συστατικό τους είναι η ανιονική μορφή του ασβεστίου, του οποίου η διαλυτότητα εξαρτάται από το νερό. Η περιεκτικότητα της ηπατικής χολής ανέρχεται στα 1 mM, γνωρίζοντας ότι το ασβέστιο μπορεί και διαπερνά την ηπατική μεμβράνη κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσης της χολής. Η συγκέντρωση της χολής σε διττανθρακικά πλησιάζει αυτή του πλάσματος. Κατά την παραμονή της στην χοληδόχο κύστη οξινίζεται, τα διττανθρακικά μετατρέπονται σε διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και τελικά στη χολή δεν υφίσταται κορεσμός από ανθρακικό ασβέστιο. Αυτή η διεργασία ανταγωνίζεται την έκκριση μυκίνης, η οποία είναι αυξημένη σε άτομα με χολολιθίαση. Έτσι, η μυκίνη δρα ως διαλύτης αφαιρώντας πρωτόνια. Με τον τρόπο αυτό διατηρείται το pH και η χολή παραμένει κορεσμένη σε ανθρακικό ασβέστιο⁴⁴.

Ωστόσο, η δημιουργία χολερυθρινικών λίθων μπορεί να οφείλεται στο σχηματισμό πολυμερών συμπλόκων χολερυθρίνης και όχι σε χολερυθρινικό Ca, όπως περιγράφηκε προηγουμένως. Η χολερυθρίνη δε μεταφέρεται από τα ανιονικά συστήματα μεταφοράς διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, αλλά παράγεται στο χοληφόρο δένδρο και από εκεί

ρέει στη χοληδόχο κύστη. Η παρουσία γλυκουρονιδασών στη χολή βοηθά στην αυθόρμητη υδρόλυση των εστέρων χολερυθρίνης οδηγώντας σε καρβοξυλικές ομάδες χολερυθρίνης και 1-υδροξυλικές ομάδες γλυκουρονιδάσης. Έτσι, μπορούν να δημιουργηθούν πολύπλοκα πολυμερή χολερυθρίνης από χολικά άλατα και ανιόντα χολερυθρίνης. Χολερυθρινικοί λίθοι εμφανίζονται συνήθως σε άτομα με χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα, όπως θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία και σε ασθενείς με κίρρωση. Είναι αποτέλεσμα συνύπαρξης χολόστασης και φλεγμονής στο χοληφόρο δένδρο ή στη χοληδόχο κύστη, η οποία οφείλεται σε δράση της *Escherichia coli* ή της *Klebsiella* sp. Οι μικροοργανισμοί αυτοί παράγουν β-γλυκουρονιδάση, ένζυμο που καταλύει τη μετατροπή της διαλυτής χολερυθρίνης στην αδιάλυτη μορφή της. Με τον τρόπο αυτό υποβοηθείται ο σχηματισμός καφέ χολερυθρινικών λίθων^{5,9}.

B. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό χοληστερινικών λίθων συνοψίζονται στο πίνακα^{28,39,41}. Διακρίνονται σε αμετάβλητους και μεταβλητούς.

Πίνακας 3. Προδιαθεσικοί παράγοντες για το σχηματισμό χοληστερινικών λίθων

<u>Προδιαθεσικοί παράγοντες</u>	
<u>Αμετάβλητοι</u>	▪ Ηλικία>40 ετών ▪ Γυναικείο φύλο ▪ Γενετικοί παράγοντες:φυλετικά χαρακτηριστικά, οικογενειακό ιστορικό
<u>Μεταβλητοί</u>	▪ Παχυσαρκία ▪ Εγκυμοσύνη ▪ Υπερλιπιδαιμία ▪ Ειλεός ▪ Σακχαρώδης διαβήτης ▪ Κυστική ίνωση ▪ Αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα (κλοφιμπράτη) ▪ Υποκινητική χοληδόχος κύστη ▪ Μεγάλης διάρκειας νηστεία ▪ Ολική παρεντερική σίτιση ▪ Κάπνισμα ▪ Καθιστική ζωή ▪ Υπερτριγλυκεριδαιμία ▪ Απότομη απώλεια βάρους ▪ Χολόσταση ▪ Υπερθερμιδική διαίτα , υψηλή πρόσληψη σακχάρων ▪ Χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών, βιταμίνης C και ασβεστίου

1. Παχυσαρκία & απώλεια βάρους

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη χολόλιθων. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι παχύσαρκα άτομα και ιδιαίτερα γυναίκες ανεξαρτήτως ηλικίας παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα για χολολιθίαση. Ωστόσο και η απότομη απώλεια βάρους αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για το σχηματισμό συμπτωματικών χοληστερινικών χολόλιθων.

Επιπρόσθετα, σε γυναικείο πληθυσμό έχει βρεθεί ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (BMI, σε kg/m^2) και του σχετικού κινδύνου για χολολιθίαση. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν ανάλογη θετική συσχέτιση και στους άνδρες¹⁰. Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό ο σχετικός κίνδυνος χολολιθίασης κυμαίνεται στο 2 για ελαφρώς υπέρβαρα άτομα ($\text{BMI}=24\text{-}25 \text{ kg/m}^2$) και στο 5-6 σε παχύσαρκες γυναίκες ($\text{BMI}>32 \text{ kg/m}^2$). Η κατανομή του σωματικού λίπους στη κοιλιακή χώρα (κεντρικού τύπου παχυσαρκία) επίσης σχετίζεται θετικά τόσο με τη παχυσαρκία και όσο και με τη χολολιθίαση. Επίσης φαίνεται ότι η απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα αυξάνει περαιτέρω το κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικών χολόλιθων. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο σχηματισμός χολόλιθων ολοκληρώνεται τις πρώτες 4-8 εβδομάδες κατά τη διάρκεια απότομης απώλειας βάρους¹⁸.

Το σύνδρομο jojo (weight cycling) έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού χολόλιθων, ιδιαίτερα συμπτωματικών. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για χολοκυστεκτομή ήταν 1.20 σε άτομα με αλλαγή βάρους $\pm 5\text{-}9 \text{ lb}$, 1.31 σε άτομα με αλλαγή βάρους $\pm 10\text{-}19 \text{ lb}$ και 1.68 σε άτομα με αλλαγή βάρους $>20 \text{ lb}$. Η επίπτωση για νέους χολόλιθους αυξάνεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με ρυθμό απώλειας βάρους $>1.5 \text{ kg}$ ανά εβδομάδα. Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων έχουν επίσης συσχετιστεί με το σχηματισμό χολόλιθων σε γυναίκες που ακολουθούν πρόγραμμα απώλειας βάρους¹⁸.

Από τα συμπεράσματα της Nurses' Health Study βρέθηκε ότι οι γυναίκες με απώλεια 4 - 10 kg ή $\geq 10 \text{ kg}$ σε διάστημα 2 ετών συγκριτικά με άτομα με απώλεια βάρους $<4 \text{ kg}$ είχαν αντίστοιχα 44% και 94% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν χολολιθίαση. Παράλληλα, η συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης στους άνδρες με βάση το λόγο περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια γλουτών ήταν 9.4%¹⁹.

Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Syngal σε μεγάλη προοπτική μελέτη 47.153 νοσηλευτριών μελέτησε την επίδραση αλλαγών σωματικού βάρους στο σχηματισμό

χολόλιθων και το κίνδυνο χολοκυστεκτομής. Στο συγκεκριμένο δείγμα το 20.1% των περιστατικών παρουσίασε αλλαγή σωματικού βάρους $\pm 5-9$ lb, το 18.8% $\pm 10-19$ lb, το 16% ≥ 20 lb, ενώ το 29.3% διατηρούσαν το σωματικό τους βάρος σταθερό. Ο σχετικός κίνδυνος για χολοκυστεκτομή ήταν 1.2 (95%CI:0.96-1.5), 1.31 (95%CI:1.05-1.64) και 1.68 (95%CI:1.34-2.10) αντίστοιχα⁶³. Συνεπώς, σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό χολόλιθων κατά τη διάρκεια δίαιτας απίσχνανσης είναι η απώλεια βάρους $>24\%$, ο ρυθμός απώλειας βάρους >1.5 kg/εβδομάδα, οι μεγάλες περίοδοι νηστείας κατά τη διάρκεια της νύχτας και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού¹⁸.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η παχυσαρκία αποτελεί αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για το σχηματισμό χολόλιθων. Ωστόσο, η υπόθεση της συσχέτισης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και του κινδύνου ενδεχόμενης χολοκυστεκτομής στους άνδρες παραμένει αδιευκρίνιστη. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη του Tsai et al. έδειξε ότι άνδρες με περιφέρεια μέσης ≥ 102.6 εκ. είχαν σχετικό κίνδυνο 2.29 (95% CI:1.69-3.11, p-value <0.001) σε σύγκριση με άνδρες με περιφέρεια μέσης <86.4 εκ. Άνδρες με λόγο μέσης/γλουτών ≥ 0.99 είχαν σχετικό κίνδυνο 1.78 (95% CI:1.38-2.28, p-value <0.001) συγκριτικά με εκείνους που είχαν αντίστοιχο λόγο <0.89 . Σύγκριση του σχετικού κινδύνου για χολολιθίαση και του δείκτη μάζας σώματος έδειξε ότι άνδρες με BMI ≥ 28.5 kg/m² είχαν κίνδυνο 2.49 (95% CI:1.92-3.23, p-value <0.001) σε σχέση με άτομα με BMI <22.2 kg/m². Η μεγάλη αυτή προοπτική μελέτη έδειξε ότι μεγάλες τιμές περιφέρειας μέσης και του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης συμπτωματικής χολολιθίασης στους άνδρες. Πιθανώς, η κατανομή του σωματικού λίπους και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η οποία είναι σημαντικός συντελεστής για μεταβολικές ανωμαλίες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης πλάσματος να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό χολόλιθων⁶⁷.

Ο παθογενετικός μηχανισμός που κρύβεται πίσω από τη συσχέτιση αυτή θεωρείται ότι ακολουθεί τα ακόλουθα μεταβολικά μονοπάτια. Ο όγκος της χοληδόχου κύστης σε φάση νηστείας παρουσιάζει γραμμική αύξηση με τη περιφερική λιπώδη μάζα και ιδιαίτερα σε άτομα με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Η παθογένεση της χολολιθίασης σε παχύσαρκα άτομα φαίνεται να επηρεάζεται από το συνολικό σωματικό λίπος και τη κατανομή του στο σώμα καθώς και από την παρουσία υποκινητικής χοληδόχου κύστης⁶⁷.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η απότομη απώλεια βάρους σχετίζεται συχνά με το σχηματισμό χολόλιθων. Το 11-28% των παχύσαρκων ατόμων που ακολουθούν αυστηρές διαιτητικούς περιορισμούς και 27-43% των ασθενών που υπόκεινται σε γαστροπλαστική εμφανίζουν χολόλιθους εντός χρονικής περιόδου 1-5 μηνών μετά την έναρξη της αντίστοιχης θεραπευτικής αγωγής. Η εμφάνιση των χολόλιθων φαίνεται να επιταχύνεται παρουσία υπέρκορης χολής και μειωμένο χρόνο σύνθεσης κρυστάλλων χοληστερόλης, που σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις αραχιδονικού οξέος, προσταγλανδίνης E₂ και άλλων γλυκοπρωτεϊνών. Μετά την επίτευξη και την σταθεροποίηση του επιθυμητού σωματικού βάρους, τα επίπεδα χολικών οξέων επανέρχονται, καθώς μειώνεται ο ρυθμός έκκρισης και ο κορεσμός της χοληστερόλης. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι παχύσαρκα άτομα έχουν μεγαλύτερη διάμετρο χοληδόχου κύστης, η οποία σχετίζεται γραμμικά με το δείκτη μάζας σώματος (BMI). Η επίπτωση της χολολιθίασης μετά από προσπάθεια απότομης απώλειας βάρους εκτιμήθηκε στο 11-28% χρησιμοποιώντας δίαιτες θερμιδικής αξίας 500-520 kcal/ημέρα. Τα διαιτολόγια αυτά περιελάμβαναν ελάχιστη ποσότητα λίπους ημερησίως (1-3 γρ.). Πιθανολογείται ότι η εμφάνιση χολόλιθων οφείλεται στη μικρή αυτή περιεκτικότητα της δίαιτας σε λίπος παρά στη ταχεία απώλεια βάρους. Ο Fröhlich et al βρήκαν ότι η διαιτητική πρόσληψη 25 γρ. λίπους προκαλεί μέγιστη συστολή της χοληδόχου κύστης και πιθανώς η ποσότητα αυτή να είναι απαραίτητη για τη πρόληψη χολόλιθων. Συνεπώς, παχύσαρκα άτομα είχαν μεγαλύτερο όγκο χοληδόχου κύστης σε κατάσταση νηστείας από φυσιολογικά άτομα, γεγονός που πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη σωματική τους μάζα⁸⁰.

Ο παθογενετικός μηχανισμός που ευθύνεται για τον υπερκορεσμό της χολής σε χοληστερόλη σε παχύσαρκα άτομα είναι η αυξημένη έκκριση χοληστερόλης. Η ενεργειακή πρόσληψη επηρεάζει τη ρύθμιση της HMGCoA-αναγωγάσης. Ως «nucleation» χαρακτηρίζεται η καθίζηση των κρυστάλλων χοληστερόλης που σχηματίζονται από την υπερκορεσμένη σε χοληστερόλη χολή. Μια τρίτη προϋπόθεση για το σχηματισμό χολόλιθων είναι η παρουσία υποκινητικής χοληδόχου κύστης, η οποία οδηγεί σε χολόσταση και παρέχει τη δυνατότητα για κρυστάλλωση της χοληστερόλης, σχηματισμό χολόλιθων και αύξηση αυτών. Σε παχύσαρκα άτομα, η χολή είναι υπερκορεσμένη λόγω δυσανάλογης αύξησης στην έκκριση χοληστερόλης, η οποία πιθανώς εντείνεται από μετατόπιση χοληστερόλης από το λιπώδη ιστό. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια περιορισμού της θερμιδικής πρόσληψης και απώλειας βάρους η έκκριση των χολικών οξέων ελαττώνεται

και η συνολική περιεκτικότητα τους εμφανίζεται μειωμένη. Έτσι, συνεπάγεται κορεσμός της χολής, γεγονός που παρατηρείται στο 50% των παχύσαρκων ατόμων που ακολουθούν δίαιτα αδυνατίσματος. Ο κίνδυνος σχηματισμού χολόλιθων σε περίοδο απώλειας βάρους αυξάνεται περαιτέρω από δυο επιπρόσθετους παράγοντες. Πρώτον, το μειωμένο χρόνο σύνθεσης κρυστάλλων χοληστερόλης. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση των προσυνθετικών γλυκοπρωτεϊνών καθώς και με αυξημένη συγκέντρωση μυκίνης και ασβεστίου. Δεύτερον, το καθυστερημένο χρόνο κένωσης της χοληδόχου κύστης, που παρατηρείται σε άτομα που ακολουθούν πολύ υποθερμιδικές δίαιτες (~520 kcal/ημέρα). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή ποσότητα πρωτεΐνης και λίπους, προκειμένου να διασφαλισθεί η ομαλή διέγερση της συσταλτικής ικανότητας της χολής¹⁸.

2. Φυσική δραστηριότητα

Η θετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη πρόληψη και αντιμετώπιση ποικίλων ασθενειών είναι επιστημονικά αποδεδειγμένη. Έτσι, η ενασχόληση γυναικών με άσκηση στον ελεύθερο τους χρόνο έχει συσχετιστεί αρνητικά με το σχετικό κίνδυνο ενδεχόμενης χολοκυστεκτομής⁷¹. Βρέθηκε μάλιστα ότι ο σχετικός κίνδυνος των γυναικών με υψηλό δείκτη φυσικής δραστηριότητας κυμαίνεται στο 0.69 (95%CI;0.61-0.78). Σε σχέση με το παράγοντα φυσική δραστηριότητα στο σπίτι βρέθηκε ότι όσο περισσότερες ώρες αφιέρωναν καθιστές τόσο υψηλότερος ήταν ο σχετικός κίνδυνος για συμπτωματική χολολιθίαση. Συγκεκριμένα, γυναίκες που περνούσαν πάνω από 60 ώρες καθιστές εβδομαδιαίως είχαν σχετικό κίνδυνο 2.32 (95%CI;1.26-4.26) σε σύγκριση με εκείνες που περνούσαν μόνο 6 ώρες καθιστές εβδομαδιαίως³².

Η καθημερινή άσκηση σε συνδυασμό με δίαιτα εκτός από έλεγχο βάρους επιτυγχάνει βελτίωση μεταβολικών ανωμαλιών όπως είναι η παχυσαρκία και η χολολιθίαση, η υπερινσουλιναμία, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος και οι χαμηλές συγκεντρώσεις HDL - χοληστερόλης πλάσματος.

Προκειμένου να εξεταστεί η υπόθεση κατά πόσο η πολύ έντονη άσκηση έχει καλύτερα αποτελέσματα σύγκριση γυναικών με φυσική δραστηριότητα έντασης >50 MET / εβδομάδα και 0 – 1.6 MET / εβδομάδα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 0.65 (95%CI;0.54-0.79), γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν επιτυγχάνεται περαιτέρω μείωση του κινδύνου με εξαντλητική άσκηση³².

Η ενασχόληση με τη τηλεόραση ως φυσική δραστηριότητα στο σπίτι σχετίστηκε θετικά με το κίνδυνο για χολοκυστεκτομή. Φαίνεται ότι η φυσική δραστηριότητα για ψυχαγωγία χρονικής διάρκειας 2-3 ωρών την ημέρα μειώνει το κίνδυνο έως και 20%. Σε αντίθεση, με τη καθιστική ζωή που θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση συμπτωματικής χολολιθίας στις γυναίκες. Ωστόσο, η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε άνδρες φαίνεται να μειώνει το κίνδυνο εκδήλωσης συμπτωματικής χολολιθίας. Μάλιστα βρέθηκε ότι άνδρες ηλικίας ≤ 65 ετών είχαν σχετικό κίνδυνο 0.58 (95%CI;0.44-0.78). Άνδρες που έβλεπαν τηλεόραση πάνω από 40 ώρες την εβδομάδα είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για συμπτωματική χολολιθία (RR=2.68) σε σύγκριση με άνδρες που έβλεπαν τηλεόραση λιγότερο από 6 ώρες την εβδομάδα. Το 34% των περιστατικών συμπτωματικής χολολιθίας θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί με άσκηση αντοχής 30 λεπτών/5 φορές την εβδομάδα. Στο σημείο αυτό υπενθυμίζεται ότι ένα MET είναι η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας και ισοδυναμεί σε κατανάλωση οξυγόνου 3.5 mL/kg σωματικού βάρους ανά λεπτό για ενήλικα βάρους 70 κιλών³³.

Υπάρχουν πιθανώς διάφορα μεταβολικά μονοπάτια μέσω των οποίων η φυσική δραστηριότητα μειώνει το σχετικό κίνδυνο χολολιθίας. Αφενός μεν η άσκηση βοηθά στον έλεγχο του σωματικού βάρους και την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η οποία αποτελεί σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα της χολολιθίας. Αφετέρου η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους, αυξάνει τα επίπεδα της HDL – χοληστερόλης, μειώνει τη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό και την έκκριση γοναδοτροπινών και διεγείρει την κινητικότητα του κόλον και την έκκριση χολοκυστοκίνινης. Οι παραπάνω παράγοντες σχετίζονται αρνητικά με το κίνδυνο εμφάνισης χοληστερινικών χολόλιθων³².

Πιθανολογείται ότι η άσκηση μειώνει το χρόνο διέλευσης των χολικών οξέων στο έντερο, ελαχιστοποιώντας τη πιθανότητα αποκαρβοξυλίωσης τους μέσω βακτηρίων και συνεπώς την ελάττωση της περιεκτικότητας ορού και πλάσματος σε δεοξυχολικά οξέα. Θεωρητικά, η φυσική δραστηριότητα μειώνει το ποσοστό εκδήλωσης συμπτωματικής χολολιθίας μεταβάλλοντας τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης, την έκκριση της χολής και την εμφάνιση κοιλιακού άλγους⁷⁶.

Η αερόβια άσκηση θεωρείται περισσότερο αποτελεσματική από την άσκηση με αντιστάσεις. Τροποποιεί το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και μειώνει το κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχει ανάλογη συσχέτιση με το κίνδυνο

χολολιθίασης. Υπάρχει έμμεση μόνο αλληλεπίδραση της χοληστερόλης πλάσματος και της χολολιθίασης. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο χολολιθίασης,^{72,76}. Μαραθωνοδρόμοι εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα χολοκυστοκινίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι κάποιες μορφές άσκησης αυξάνουν την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης³³.

Η φυσική δραστηριότητα μειώνει την επίπτωση πρόσφατα διαγνωσμένων περιστατικών συμπτωματικής χολολιθίασης σε άνδρες. Η εκτέλεση κατά μέσο όρο 2-3 ωρών αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης, όπως το τρέξιμο και το jogging, μειώνει το κίνδυνο κατά 20%³³.

Τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης είναι αυξημένα σε άτομα που αθλούνται συστηματικά και σχετίζονται άμεσα με το σύνολο των χολικών οξέων, αντίστροφα με τη λιθογένεση. Πιθανώς η HDL-χοληστερόλη να μεταβολίζεται επιλεκτικά σε χολικά οξέα. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα οποία σχετίζονται αντίστροφα με τη φυσική δραστηριότητα δείχνουν θετική αλληλεπίδραση με την εμφάνιση χολόλιθων. Θεωρητικά τα τριγλυκερίδια, τα οποία συσσωρεύονται στα ηπατικά κύτταρα διεγείρουν την υπερέκκριση μυκίνης μέσω κυττάρων του βλεννογόνου της χοληδόχου κύστης. Αυτή η κατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στην λιθογένεση.

Η διαταραγμένη ευαισθησία της γλυκόζης και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης φαίνεται να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το σχηματισμό χολόλιθων. Υποστηρίζεται ότι η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει τη χρησιμότητα της γλυκόζης και ασκεί θετική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη διεγείρει την συγκέντρωση χοληστερόλης στο ήπαρ μέσω ενεργοποίησης των ηπατικών LDL-υποδοχέων. Παράλληλα, η ινσουλίνη βελτιώνει τη δράση της 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-CoA-αναγωγάσης και μειώνει τη δράση της 7α-υδροξυλάσης, με συνέπεια την αυξημένη έκκριση χοληστερόλης στη χολή και τη μειωμένη έκκριση χολικών οξέων³³.

3. Ινσουλίνη & Σακχαρώδης Διαβήτης

Η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου στο κόλον και ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων στις δυτικές χώρες. Ωστόσο, παρόμοια αλληλεπίδραση μεταξύ

χολολιθίασης, ινσουλίνης και σακχαρώδη διαβήτη έχει φανεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες^{12,16,17,49}. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζονται με τη κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Το περιφερικό λίπος παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβολική ενεργότητα και αυξάνει την έκθεση ελεύθερων λιπαρών οξέων και την ευαισθησία της ινσουλίνης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και χολολιθίασης μέσω υπερινσουλιναιμίας. Η υπερινσουλιναιμία προκαλείται από την αυξημένη έκκριση χοληστερόλης στο ήπαρ και τον υπερκορεσμό της χολής μέσω ενεργοποίησης της HMGCoA-αναγωγάσης και των LDL-υποδοχέων των ηπατοκυττάρων⁶⁷.

Τα αποτελέσματα της έρευνας των Misciagna et al. υποδηλώνουν ότι η υπερινσουλιναιμία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της χολολιθίασης τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα. Ο σχετικός κίνδυνος για την εκδήλωση χολολιθίασης ήταν μεγαλύτερος όσο αυξάνονταν τα επίπεδα ινσουλίνης ορού (RR=2.66, 95%CI;1.04-6.72, p-value=0.03). Η συσχέτιση μεταξύ χολολιθίασης και χοληστερόλης ορού ήταν στατιστικά σημαντικά πιο ισχυρή στον γυναικείο πληθυσμό του δείγματος. Κρίνεται απαραίτητο να σημειωθεί ότι ασθενείς και μάρτυρες είχαν υποκλινικό σακχαρώδη διαβήτη και επίπεδα γλυκόζης ορού >7mmol/l. Από βιολογική σκοπιά, θεωρητικά η ινσουλίνη συνδράμει στο σχηματισμό χολόλιθων μέσω διέγερσης της σύνθεσης χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά άτομα¹¹. Επίσης, τα περιστατικά χολολιθίασης συνήθως είναι υπέρβαρα ή έχουν διαφορετική κατανομή του σωματικού λίπους σε σχέση με τους μάρτυρες, φαινόμενα τα οποία συνοδεύουν συχνά τη νόσο του σακχαρώδη διαβήτη. Στη παρούσα μελέτη η ινσουλίνη εξακολουθούσε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και ύστερα από εισαγωγή της μεταβλητής των τριγλυκεριδίων στην στατιστική ανάλυση. Πιθανώς τα τριγλυκερίδια να δρουν ως ενδιάμεσο μεταξύ ινσουλίνης και χολολιθίασης, καθώς η ινσουλίνη διεγείρει την σύνθεση τριγλυκεριδίων³⁹.

Ανάλυση με βάση το τύπο του σακχαρώδη διαβήτη σε δείγμα 308 διαβητικών ατόμων έδειξε ότι περιστατικά με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM) είχαν μεγαλύτερη συχνότητα για ανάπτυξη χολόλιθων και στα δυο φύλα. Ωστόσο, μόνο στο γυναικείο πληθυσμό με NIDDM ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η συχνότητα χολολιθίασης (32.7%) στο διαβητικό δείγμα ήταν αρκετά

μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (20.8%). Ιδιαίτερα στις διαβητικές γυναίκες το ποσοστό εμφάνισης χολολιθίασης ανερχόταν στο 41,8%. Στους άνδρες, άτομα με NIDDM είχαν συγκριτικά μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης χολόλιθων (33.3%, $p\text{-value} < 0.05$). Επιπρόσθετα, στο γυναικείο διαβητικό πληθυσμό βρέθηκε ότι άτομα τόσο με NIDDM (48.6%) όσο και με IDDM (36.3%, ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁶.

Πρόσφατη μελέτη σε γυναικείο πληθυσμό έδειξε ότι ο υποκλινικός σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται θετικά με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης χολολιθίασης ($RR=1.91$, 95% CI ;1.29-2.83). Όμως και στους άνδρες βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ υποκλινικού διαβήτη και χολολιθίασης ($RR=2.11$, 95% CI ;0.76-5.85), ενώ δε φάνηκε καμία αλληλεπίδραση μεταξύ χολολιθίασης και ινσουλίνης ή C-πεπτιδίου. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες ο κίνδυνος χολολιθίασης εξαρτώνταν άμεσα από τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας στον ορό. Άτομα με υποκλινικό σακχαρώδη διαβήτη είχαν κατά 90% μεγαλύτερη συχνότητα να εμφανίσουν χολολιθίαση συγκριτικά με μη διαβητικά περιστατικά. Στους άνδρες ο σχετικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος παρουσία παθολογικής καμπύλης γλυκόζης και υποκλινικού σακχαρώδη διαβήτη ($p\text{-value}=0.006$)^{17,49}.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ χολολιθίασης και μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη (NIDDM) αποδίδεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη³⁹. Οι διαβητικοί εμφανίζουν γρηγορότερο κορεσμό της χοληστερόλης στη χολή και διαταραγμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, φαινόμενα τα οποία προδιαθέτουν το σχηματισμό χολόλιθων¹⁴. Συγκεκριμένα, οι περισσότεροι ασθενείς με NIDDM έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη και μεγαλύτερο δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI). Έτσι, θεραπευτική παρέμβαση με ινσουλίνη στα άτομα αυτά οδηγούσε σε σημαντική αύξηση του CSI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης πιθανώς να προδιαθέτει το σχηματισμό χολόλιθων μέσω της αυξημένης δραστηριότητας της υδροξυ-μεθυλο-γλουταρυλο-CoA-αναγωγάσης ή της ενεργοποίησης των LDL-υποδοχέων, αυξάνοντας την συγκέντρωση LDL-χοληστερόλης στο ήπαρ. Η δράση της ινσουλίνης στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης εντοπίζεται στην αναστολή της χολοκυστοκίνης. Ουσιαστικά, φαίνεται ότι ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται ως παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων όπως ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου⁴⁹.

4. Υπερλιπιδαιμία

Οι περισσότεροι χολόλιθοι σχηματίζονται από χοληστερόλη. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των λιπιδίων της χολής. Συνεπώς άτομα που πάσχουν από υπερλιπιδαιμία και έχουν ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης αποτελούν ομάδα κινδύνου για την ανάπτυξη χολόλιθων. Έχει παρατηρηθεί ότι άτομα που πάσχουν από υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπου IV υπερλιποπρωτεΐναιμία) παρουσιάζουν χολή υπερκορεσμένη με χοληστερόλη, ακόμα και σε περιπτώσεις που το σωματικό τους βάρος είναι φυσιολογικό. Ωστόσο, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες δεν έχουν δείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ χοληστερόλης πλάσματος και χολόλιθων. Αντιθέτως έχει αποδειχθεί ότι η HDL-χοληστερόλη μπορεί να δράσει προστατευτικά ενάντια στην ανάπτυξη χολόλιθων.^{1,73}

5. Γενετικές βλάβες

Η χαρτογράφηση του ανθρώπινου DNA με τη μέθοδο PCR σε ασθενείς με χολολιθίαση που είχαν υποβληθεί σε λιθοτριψία έδειξε ότι επανεμφάνιζαν χοληστερινικούς λίθους, γεγονός που σχετίστηκε με το γονότυπο της απολιποπρωτεΐνης E4. Ο ομοζυγωτικός και ο ετεροζυγωτικός φαινότυπος της apoE-4 διαφοροποιείται από 3 αλληλίες στο χρωμόσωμα 19. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό της χοληστερόλης⁴².

Ο γενετικός πολυμορφισμός της apoE μπορεί να επηρεάσει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης, την ηπατική βιοσύνθεσή της καθώς και την έκκριση χοληστερόλης και χολικών αλάτων στην χολή. Οι μεταβολές που μπορούν να προκληθούν πιθανώς να μεταβάλλουν την διαλυτότητα της χολής. Συνεπώς, η έκφραση της apoE σχετίζεται με αυξημένη κρυστάλλωση της χοληστερόλης εντός της χοληδόχου κύστεως και αυξημένη περιεκτικότητα των χολόλιθων σε χοληστερόλη⁴⁴.

Πρόσφατη μελέτη σε χολοκυστοπαθείς έδειξε ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μεταλλαγή στο γονίδιο ABCB4. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-μεταφορέα της λεκιθίνης στο ήπαρ. Οι μεταλλαγές αυτές οδηγούν στην μειωμένη έκκριση λεκιθίνης στη χολή, έτσι ώστε η σύνθεση χολόλιθων στη περίπτωση αυτή να χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)²⁶.

Η αναγνώριση πολλών γονιδίων τα τελευταία χρόνια που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων άνοιξαν νέους ορίζοντες για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διαίτας και ομοιόστασης των λιπιδίων. Έτσι θεωρείται ότι τα γονίδια αυτά μπορούν να εμπλέκονται και στην έκκριση λιπιδίων στη χολή και συνεπώς στην ανάπτυξη χοληστερινικών λίθων. Έτσι, το PPARγ (πυρηνικός υποδοχέας) φαίνεται να συμμετέχει στη παθογένεση των χολόλιθων, ρυθμίζοντας ποικίλα γονίδια που δρουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων και σχετίζονται με τη παχυσαρκία, την ινσουλινοαντοχή, το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II και την υπερλιπιδαιμία, παράγοντες που προδιαθέτουν για χολολιθίαση¹⁵.

6. Εγκυμοσύνη και λήψη αντισυλληπτικών

Τα οιστρογόνα, οι πολλές εγκυμοσύνες και η λήψη αντισυλληπτικών αποτελούν παράγοντες που προδιαθέτουν σε χολολιθίαση. Οι παράγοντες αυτοί συνεπάγονται αύξηση του κορεσμού της χολής με χοληστερόλη, δημιουργώντας έτσι κατάλληλο υπόστρωμα για την κρυστάλλωση της χοληστερόλης². Έχει επίσης βρεθεί ότι γυναίκες που λαμβάνουν στεροειδή αντισυλληπτικά παρουσιάζουν μεγαλύτερη περιεκτικότητα της χολής σε χοληστερόλη καθώς και χαμηλότερα επίπεδα των χολικών οξέων²².

Γ. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ χολολιθίασης και διατροφής^{4,15,26,73}. Η διατροφή φαίνεται να επηρεάζει το σχηματισμό χολόλιθων, τροποποιώντας είτε τη κινητικότητα της χολής είτε τη σύσταση αυτής σε λιπίδια¹⁰. Στις περισσότερες μελέτες οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στους ακόλουθους διατροφικούς παράγοντες: ενεργειακή πρόσληψη, πρωτεΐνες και λίπος, φυτικές ίνες, απλά σάκχαρα, ω - 3 λιπαρά οξέα, καφεΐνη, αλκοόλ, ασκορβικό οξύ και ασβέστιο.

1. Ενεργειακή πρόσληψη

Εξετάζοντας την επίδραση των υποθερμιδικών διαιτών σε παχύσαρκα άτομα φάνηκε ότι ο σχηματισμός χολόλιθων συχνά σχετίζεται με αύξηση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI)¹⁹. Σύμφωνα με τον Gebhard et al άτομα που ακολουθούσαν δίαιτα αδυνατίσματος 520 kcal είχαν παρόμοια απώλεια βάρους με εκείνα που λάμβαναν 900 kcal

ημερησίως. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνει παλιότερη έρευνα όπου βρέθηκε ότι η απώλεια βάρους ήταν παρόμοια σε δίαιτες αδυνατίσματος θερμιδικής αξίας 420 kcal, 660 kcal και 800 kcal. Η συνολική απώλεια βάρους στα άτομα με ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη 520 θερμίδων ήταν 22%. Ωστόσο, φάνηκε ότι άτομα που ακολουθούν πολύ υποθερμιδικές δίαιτες, προκειμένου να επιταχύνουν την απώλεια βάρους μπορούν να εμφανίσουν χολόλιθους. Στα άτομα αυτά παρατηρείται μειωμένη κατά 40-50% έκκριση χολικών οξέων και μείωση των φωσφολιπιδίων, η οποία οδηγεί σε μικρότερο απαιτούμενο χρόνο σύνθεσης κρυστάλλων χοληστερόλης^{20,77}.

Οι συνέπειες των υποθερμιδικών και χαμηλών σε λίπος διαιτών στη σύσταση των χολικών λιπιδίων εξαρτάται από την ισορροπία της αυξημένης επαναπορρόφησης της ηπατικής χοληστερόλης και αλλαγές στην σύνθεση ηπατικής χοληστερόλης και την έκκριση χολικών οξέων. Αυξάνουν επίσης τον όγκο της χοληδόχου κύστης στα παχύσαρκα άτομα παρουσία υποκινητικής χοληδόχου κύστης¹⁹.

Ωστόσο και υπερθερμιδικές δίαιτες έχουν σχετιστεί σε αρκετές μελέτες με την δημιουργία χολόλιθων. Μεταξύ αυτών, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Γαλλία σε 76 άτομα με χολολιθίαση έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ υπερθερμιδικής δίαιτας (>2500 kcal) και χολολιθίασης στους άνδρες. Ωστόσο, παρόμοιες μελέτες στην Ιταλία είχαν αντίθετα αποτελέσματα¹⁵.

2. Πρόσληψη πρωτεϊνών και λίπους

Η υπερβολική κατανάλωση λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένων λιπαρών οξέων φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη χολόλιθων. Αντιθέτως, τα τελευταία χρόνια αποδεικνύεται η προστατευτική δράση των πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης ενάντια στη χολολιθίαση⁶⁶.

Ειδικότερα, ο Bisschop et al σε πρόσφατη προοπτική μελέτη διερεύνησε τις διαφορές στην κινητική του χολικού και του χηνοδεοξυχολικού οξέος διαιτολογικών σχημάτων με 0%, 41% και 83% περιεκτικότητα σε λίπος. Βρέθηκε ότι τόσο η δίαιτα χαμηλή σε λίπος όσο και η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος οδηγεί σε ταχύτατο ρυθμό ανακύκλωσης μορίων χολικού και χηνοδεοξυχολικού οξέος. Η σύνθεση του χολικού οξέος είναι ελαττωμένη, όταν προσλαμβάνεται μικρή ποσότητα διαιτητικού λίπους, ενώ σε περίπτωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ο ρυθμός σύνθεσης είναι μικρότερος και για τα δυο χολικά οξέα. Συνεπώς, η μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά άλατα επηρεάζεται σημαντικά από την

περιεκτικότητα της διαίτας σε λίπος. Η επαναπορρόφηση των χολικών αλάτων στο έντερο επιτυγχάνεται μέσω καλίου - εξαρτώμενων μεταφορέων που εντοπίζονται στο τελικό ειλεό. Και οι δυο δίαιτες έχουν σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, τα οποία αντικατοπτρίζουν την σύνθεση των πρωτευνόντων χολικών αλάτων και συνεπώς την διαταραγμένη απομάκρυνση της χοληστερόλης από τον οργανισμό μέσω των χολικών αλάτων⁷.

Σχετικά με τη σχέση χολολιθίασης και πρωτεϊνικής πρόσληψης φαίνεται ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης (χαμηλής βιολογικής αξίας) στα πλαίσια μιας θερμιδικά ισορροπημένης διαίτας μπορεί να ελαττώσει το κίνδυνο χολοκυστεκτομής σε γυναίκες. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος και τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης πλάσματος σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για χολολιθίαση σε κλινικές μελέτες. Η αντικατάσταση διαιτητικής πρωτεΐνης με υδατάνθρακες συνεπάγεται σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης και μειώνει τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων. Σε πειραματόζωα, η διαιτητική πρωτεΐνη επηρεάζει τη περιεκτικότητα της χολής σε χοληστερόλη και τη συμμετοχή της στο σχηματισμό χολόλιθων. Συσχετίζοντας ξεχωριστά τη πρωτεΐνη φυτικής προελεύσεως και τη ζωική πρωτεΐνη με το κίνδυνο χολοκυστεκτομής βρέθηκε ότι ήταν 0.76 (95%CI: 0.71-0.83, p-value<0.0001) και 1.39 (95%CI: 1.30-1.50, p-value<0.0001) αντίστοιχα. Άτομα με μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεΐνης φυτικής προέλευσης είχαν σχετικό κίνδυνο χολοκυστεκτομής 0.89 (95%CI: 0.81-0.98, p-value=0.005). Η προοπτική μελέτη του Tsai et al έδειξε ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης φυτικής προέλευσης σχετίζεται σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για χολοκυστεκτομή. Η φυτική πρωτεΐνη ασκεί ανασταλτική δράση στην κρυστάλλωση της χοληστερόλης εντός της χοληδόχου κύστης, καθοριστικό βήμα στην παθογένεση κρυστάλλων.

Σύγκριση δυο διαφορετικών διαιτητικών παρεμβάσεων έδειξε ότι αντικατάσταση των υδατανθράκων με πρωτεΐνη για χρονικό διάστημα 4-5 εβδομάδων μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων κατά 23% και αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης κατά 12%⁶⁶.

3. Ω-3 λιπαρά οξέα

Η υψηλή κατανάλωση πολυακόρεστων (PUFA) και μονοακόρεστων (MUFA) λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με μια ισορροπημένη θερμιδική πρόσληψη σχετίστηκε

αρνητικά με το κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων σε άνδρες. Άλλωστε, παλιότερα πειράματα σε πειραματόζωα είχαν δείξει ότι η διαιτητική πρόσληψη μονο- και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων αναστέλλει το σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων. Το λινελαϊκό και το ελαϊκό οξύ σχετίζονται ισχυρά με χαμηλότερο κίνδυνο χολολιθίασης. Η πρόσληψη α – λινολενικού, εικοσιπεντανοϊκού (EPA), δοσοεξανοϊκού (DHA) και αραχιδονικού οξέως καθώς και ω-6 λιπαρών οξέων δεν έχουν δείξει ανάλογη δράση. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι διάφορες κατηγορίες λίπους μπορούν να επηρεάσουν τη λιθογένεση και το σχηματισμό χοληστερινικών λίθων. Σε πειραματόζωα μάλιστα φάνηκε ότι η συμπληρωματική εξωγενής χορήγηση ελαϊκού ή λινολενικού οξέος συνεπάγεται αύξηση των φωσφολιπιδίων, σταθεροποιώντας την αναλογία φωσφατιδυλοχολίνης – χοληστερόλης στη χολή^{70,71}. Άλλωστε, η περιεκτικότητα της χολής σε φωσφατιδυλοχολίνη ανέρχεται στο 90% με ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ στη θέση sn-2 και τις περισσότερες φορές ένα κορεσμένο λιπαρό οξύ στη θέση sn-1⁶. Επιπρόσθετα, έχει περιγραφεί ότι η πρόσληψη MUFA και PUFA βελτιώνει την ευαισθησία της ινσουλίνης, μειώνοντας την επίπτωση της χολολιθίασης^{68,71}.

Είναι γνωστό ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει σημαντικά το κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και το δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI) ασθενών με χολολιθίαση. Παράλληλα, σταθεροποιεί το CSI και το χρόνο σύνθεσης χολόλιθων (NT) σε παχύσαρκες γυναίκες κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους, προλαμβάνοντας έτσι το σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων.

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα προφυλάσσουν τη χολή από αλλαγές στη σύστασή της μέσω εμπλουτισμού των λιπιδίων της χολής με EPA και DHA. Όταν η δίαιτα περιλαμβάνει ποσότητες λίπους που διεγείρουν την έκκριση χολοκυστοκινίνης (CKK) στο έντερο (τουλάχιστον 10 γρ. τριγλυκερίδια/ ημέρα), επιτυγχάνεται σταθεροποίηση της ομαλής κινητικότητας της χοληδόχου κύστης και αποτρέπει η χολόσταση⁵¹.

Παρατηρήσεις υποδεικνύουν ως πιθανό μηχανισμό για την επίδραση των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ινσουλίνη την αλλαγή στη σύσταση των λιπαρών οξέων στις κυτταρικές μεμβράνες. Η σύσταση αυτή αντανakλά τη σύσταση της δίαιτας σε λιπαρά οξέα και ευνοεί τη δράση της ινσουλίνης. Όσο περισσότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών τόσο αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα, όσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα σε MUFA και PUFA τόσο πιο

ευαίσθητη είναι η ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου⁷¹.

Η απότομη απώλεια βάρους, αποτέλεσμα διαιτητικής ή χειρουργικής θεραπευτικής παρέμβασης σε παχύσαρκους ασθενείς, συνεπάγεται γρήγορο σχηματισμό συμπτωματικών χοληστερινικών χολόλιθων. Παράλληλα, ακολουθείται από αύξηση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI). Η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια προσπάθειας απώλειας βάρους φαίνεται να αποτρέπει την εμφάνιση χολολιθίασης⁵¹.

Χορήγηση ιχθυελαίου (πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα) έδειξε αύξηση του κλάσματος ω-3 λιπαρών οξέων και αντικατάσταση του 1/3 του λινολενικού οξέος των φωσφολιπιδίων της χολής. Ωστόσο, η διεργασία αυτή δεν αποτρέπει τη καθίζηση των μονοϋδρικών κρυστάλλων χοληστερόλης στη χολή. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% του κορεσμού της χολής σε χοληστερόλη μετά από διαιτητική πρόσληψη ιχθυελαίου. Το φαινόμενο αυτό πιθανώς να οφείλεται σε μείωση του λόγου χοληστερόλης/ φωσφολιπιδίων και της ελεύθερης χοληστερόλης στο ήπαρ καθώς και σε σταθεροποίηση της αναλογίας φωσφολιπιδίων / χολικών οξέων.

Κυρίως η ποσότητα της L-α-16:0, 20:5-φωσφατιδυλοχολίνης αυξάνεται στη χολή μέσω της διαιτητικής πρόσληψης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, επιβραδύνοντας τη σύνθεση κρυστάλλων χοληστερόλης, όταν προστίθεται *in vitro* σε υπερκορεσμένη χολή σε ποσότητες ανάλογες με εκείνες που βρίσκονται στη χολή όταν διέρχεται στο έντερο. Ο εμπλουτισμός της δυτικής δίαιτας με ιχθυέλαιο (3.75 γρ./ ημέρα) αύξησε τη περιεκτικότητα του εικοσιπεντανοϊκού και του δοσοεξανοϊκού οξέος στις φωσφατιδυλοχολίνες της χολής και μετατόπισε σταδιακά τις φωσφατιδυλοχολίνες πλούσιες σε λινολενικό οξύ. Αντιθέτως, το κλάσμα του αραχιδονικού οξέος μειώθηκε ελάχιστα μετά τη πρόσληψη ιχθυελαίου. Αυτές οι αλλαγές στα λιπαρά οξέα των φωσφολιπιδίων της χολής σχετίστηκαν με χαμηλότερο λόγο χοληστερόλης:φωσφολιπιδίων και κορεσμό της χολής. Ωστόσο, συμπερασματικά η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων δεν έδειξε προστατευτική δράση στη σύνθεση κρυστάλλων χοληστερόλης στη κορεσμένη χολή ασθενών με χολολιθίαση. Επίσης, δεν βελτίωσε τη κένωση της χοληδόχου κύστης. Έτσι, το ιχθυέλαιο δε συστάθηκε για φαρμακευτική αντιμετώπιση της χολολιθίασης⁶.

Ένας πιθανός μηχανισμός για την επίδραση στην ινσουλίνη προέρχεται από παρατηρήσεις ότι η σύσταση των λιπαρών οξέων στις κυτταρικές μεμβράνες, η οποία

αντανακλά τη σύσταση της δίαιτας σε λιπαρά οξέα ευνοεί τη δράση της ινσουλίνης. Όσο περισσότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν τα φωσfolιπίδια των μεμβρανών τόσο αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα, όσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα σε MUFA και PUFA τόσο πιο ευαίσθητη είναι η ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου⁷¹.

4. Φυτικές ίνες

Ως φυτικές ίνες χαρακτηρίζονται μια ομάδα εδώδιμων μη πεπτόμενων (στο πεπτικό σύστημα του ανθρώπου) ενώσεων που προέρχονται από τα κυτταρικά τοιχώματα. Διακρίνονται ανάλογα με το βαθμό διαλυτότητάς τους στο νερό σε διαλυτές (πηκτίνες, κόμμεα) και αδιάλυτες (κυτταρίνη, λιγνίνη). Έχει αποδειχτεί ότι ορισμένες φυτικές ίνες εμποδίζουν την επαναπορρόφηση των χολικών οξέων στο τελικό ειλεό, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό την εντεροηπατική τους κυκλοφορία⁶⁹. Έτσι, υποστηρίζεται ότι οι αδιάλυτες φυτικές ίνες έχουν την ικανότητα να αντιστρέφουν καταστάσεις υπερχοληστερολαιμίας και λιθογένεσης⁵³.

Συγκεκριμένα, η χορήγηση διεγερτικών φαρμάκων, λακτόζης ή προϊόντων πλούσιων σε φυτικές ίνες όπως το πίτουρο έχει συσχετιστεί με μειωμένη σύνθεση και διέλευση δεοξυχολικού οξέος στο λεπτό έντερο και κορεσμό της χολής σε χοληστερόλη⁴⁴.

Το δεοξυχολικό οξύ (DCA) είναι το κύριο δευτερεύον χολικό οξύ και παράγεται στο κόλον. Πρόκειται για προϊόν βιομετατροπής χολικών οξέων και το οποίο δεν απορροφήθηκε από το τελικό ειλεό. Περίπου το 30% των νεοσχηματισθέντων δεοξυχολικών οξέων απορροφώνται και μεταφέρονται στο ήπαρ, εξασφαλίζοντας έτσι την εντεροηπατική τους κυκλοφορία. Παρατεταμένη παραμονή των DCA στο λεπτό έντερο εντείνει το σχηματισμό χολόλιθων και συνεπώς δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες (ελάττωση του χρόνου διέλευσης) προστατεύουν από την εμφάνιση χολολιθίασης. Μάλιστα, οι Marcus και Heaton et al. έδειξαν ότι η πρόσληψη 20-50 γρ. πίτουρου σίτου, αντιβιοτικών και λακτουλόζης μειώνουν σημαντικά το δείκτη κορεσμού χοληστερόλης (CSI). Αντίθετα, φάνηκε ότι η χορήγηση DCA, χολικών οξέων και λοπεραμίδης αυξάνουν τη ποσότητα DCA στο λεπτό έντερο και το δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης⁷⁵.

Ο Hewegouwen et al. παρατήρησε μειωμένη σύνθεση DCA και περιεκτικότητα της χολής σε δευτερεύοντα χολικά οξέα μετά από παρατεταμένη χορήγηση λακτουλόζης (60

γρ. / ημέρα για 12 εβδομάδες). Ωστόσο, δεν βρέθηκε η λακτουλόζη να επηρεάζει το δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης.

Αποτελεί κοινή γνώμη των περισσότερων μελετών ότι αύξηση του χρόνου διέλευσης του εντέρου συνεπάγεται τη διενέργεια αναερόβιας ενζυμικής βακτηριακής βιομετατροπής (7α-δευδροξυλίωση) του χολικού οξέος σε δεοξυχολικό (DCA). Συνεπώς, αύξηση της ποσότητας DCA και της ροής του στο ήπαρ ευνοεί την υπερέκκριση χοληστερόλης από το ήπαρ, η οποία εν συνεχεία μέσω ειδικών συστημάτων μεταφοράς οδηγεί σε κορεσμό της χολής σε χοληστερόλη. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί πρόσφορο περιβάλλον για τη δημιουργία χοληστερινικών χολόλιθων. Αντιστρόφως, η λακτουλόζη και γενικότερα οι φυτικές ίνες φαίνεται ότι μειώνουν τη παραγωγή δεοξυχολικού οξέος και το βαθμό κορεσμού της χολής σε χοληστερόλη, ελαχιστοποιώντας το χρόνο διέλευσης των χολικών οξέων από το έντερο⁷⁵.

Μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι οι προστατευτική δράση των φυτικών ινών οφείλεται κυρίως στις αδιάλυτες διαιτητικές ίνες. Συγκεκριμένα, παρατήρησαν ότι μόνο 3 στα 10 πειραματόζωα παρουσίασαν χολολιθίαση μετά από πρόσληψη ψύλλιου (διαλυτή ίνα) σε αντίθεση με 8 στα 10 ζώα που δεν κατανάλωναν καθόλου φυτικές ίνες. Παράλληλα, τα πειραματόζωα που λάμβαναν φυτικές ίνες είχαν χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Αναλυτικότερα, εκείνα που κατανάλωναν ψύλλιο είχαν χαμηλότερο δείκτη κορεσμού χοληστερόλης (CSI) και μικρότερη συγκέντρωση χηνοδεοξυχολικού οξέος.

Έτσι, οι υδατοδιαλυτές φυτικές ίνες όπως το ψύλλιο και το πίκουρο βρώμης διαμορφώνουν πηκτά διαλύματα στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και ζυμώνονται τμηματικά από βακτήρια του κόλον, ενώ οι αδιάλυτες φυτικές ίνες όπως η κυτταρίνη και η λιγνίνη δεν υπόκεινται σε ζύμωση⁵³.

Το γεγονός ότι η χορήγηση ψυλλίου (διαλυτή ίνα) επαναφέρει σε φυσιολογικά όρια το CSI στη πειραματική ομάδα υποδεικνύει παρεμπόδιση είτε στην απορρόφηση της χοληστερόλης είτε στον αυξημένο καταβολισμό της ολικής χοληστερόλης. Πιθανολογείται ότι το ψύλλιο προκαλεί καθυστερημένη γαστρική κένωση και πρόωρο μετεωρισμό μέσω μετατόπισης επιπλέον λιπιδίων και άλλων διαιτητικών συστατικών. Η κύρια δράση του ψυλλίου εντοπίζεται στη προώθηση του ηπατικού καταβολισμού της χοληστερόλης, γεγονός που συνοδεύεται από αύξηση των χολικών οξέων. Σε προηγούμενες μελέτες ερευνητές επικυρώνουν ότι άτομα που λαμβάνουν συμπλήρωμα διαλυτών φυτικών ινών εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα όξινων στερολών (χολικά οξέα). Το φαινόμενο αυτό

προκύπτει από απορύθμιση της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης με επακόλουθο την αυξημένη σύνθεση και διόγκωση των χολικών οξέων. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, καθώς από μελέτες *in vitro* δεν έχουν φανεί ανάλογα αποτελέσματα. Πιθανώς, το πηκτό διάλυμα που παράγεται από το φύλλιο να αναμειγνύεται με το κανονικό περισταλτικό μείγμα, αυξάνοντας έτσι το υδατικό στρώμα του λεπτού εντέρου. Η αύξηση αυτή οδηγεί σε διαμεμβρανική τοποθέτηση των χολικών οξέων και συνεπώς σε μειωμένη επαφή με το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, προκειμένου να υποστούν απορρόφηση⁵³.

Στον ανθρώπινο πληθυσμό τα χαμηλά επίπεδα HDL, η υψηλή συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στον ορό και η υπερινσουλιναμία σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση χολολιθίας. Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών φαίνεται αποτρέπει τον σχηματισμό χολόλιθων, μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού και αυξάνοντας την ευαισθησία της ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, οι φυτικές ίνες θεωρείται ότι επιταχύνουν το χρόνο διέλευσης των χολικών οξέων από το έντερο και μειώνουν τη παραγωγή δευτερευόντων χολικών οξέων, τα οποία σχετίζονται με το κορεσμό της χολής σε χοληστερόλη⁶⁹.

Έρευνα του Tsai et al. σε γυναικείο πληθυσμό έδειξε ότι σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας πρόσληψης αδιάλυτων φυτικών ινών και το σχετικό κίνδυνο για ενδεχόμενη χολοκυστεκτομή. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι για κάθε αύξηση κατά 5 γραμ. της ημερήσιας πρόσληψης αδιάλυτων ινών ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0.90 (95%CI, 0.84-0.97), ενώ για τις διαλυτές ίνες ανερχόταν στο 1.01 (95%CI, 0.83-1.23). Για το σύνολο των φυτικών ινών ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0.83 (95%CI, 0.75-0.92, *p*-value=0.001)⁶⁹.

5. Απλά σάκχαρα

Ο Misciagna et al σε μια μελέτη ασθενών – μαρτύρων στην Ιταλία ανέπτυξε την υπόθεση ότι η πρόσληψη απλών σακχάρων πιθανώς να αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων. Η υψηλή κατανάλωση απλών σακχάρων οδηγεί σε αύξηση της σύνθεσης ηπατικής χοληστερόλης και αύξηση της ινσουλίνης, φαινόμενα τα οποία σχετίζονται με τη χολολιθίαση³⁸. Θεωρείται επίσης ότι τα απλά σάκχαρα προδιαθέτουν για παχυσαρκία, αυξάνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος και μειώνουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης¹. Μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στην Γαλλία έδειξε ότι τόσο η υψηλή

πρόσληψη απλών σακχάρων όσο και η υπερκατανάλωση υδατανθράκων σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση χολόλιθων. Έτσι, στους προδιαθεσικούς παράγοντες για το σχηματισμό χολόλιθων συγκαταλέγεται και η δίαιτα πλούσια σε απλά σάκχαρα και για τα δυο φύλα. Η ημερήσια κατανάλωση 40 γραμμαρίων απλών σακχάρων συμπεριλαμβανομένης της σακχαρώξης σε ροφήματα υποστηρίζεται ότι διπλασιάζει το σχετικό κίνδυνο συμπτωματικής χολολιθίασης¹⁰.

6. Ασκορβικό οξύ

Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη και δρα γενικά ως αντιοξειδωτικό σε υδατικά διαλύματα όπως το αίμα και το εσωτερικό του κυττάρου. Καθώς έχει τη δυνατότητα να παρέχει ηλεκτρόνια και υδρογόνο μπορεί και ανάγει οξειδωμένα μόρια. Έτσι, το ασκορβικό οξύ ως αναγωγικός παράγοντας εξουδετερώνει ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου. Γενικά η συγκέντρωση ασκορβικού οξέος στους διάφορους ιστούς, όπως τα λευκοκύτταρα, σχετίζεται με τη συγκέντρωση της βιταμίνης στο πλάσμα και συγχρόνως και οι δυο εξαρτώνται από την διαιτητική πρόσληψη της βιταμίνης C^{79,80}. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) του ασκορβικού οξέος έχει καθοριστεί στα 60 mg/ημέρα για υγιείς ενήλικους⁶⁴.

Η ανεπάρκεια σε ασκορβικό οξύ έχει σχετιστεί με μειωμένη ηπατική βιοσύνθεση της χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Επίσης, θεωρείται ότι υψηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος αυξάνουν το καταβολισμό της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, προλαμβάνοντας το σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων⁵⁸.

Η μεταφορά της βιταμίνης C κατά μήκος της βασηοπλευρικής μεμβράνης του κυττάρου γίνεται με ειδικά συστήματα μεταφοράς⁷⁸. Ωστόσο, ο ανθρώπινος οργανισμός καθώς και κάποια θηλαστικά, όπως τα ινδικά χοιρίδια, αδυνατούν να βιοσυνθέσουν ασκορβικό οξύ, γεγονός που οφείλεται στην έλλειψη του ενζύμου της οξειδάσης της L-γουλονολακτόνης⁵⁸. Το ένζυμο αυτό καταλύει την μετατροπή της L-γουλονολακτόνης σε 2-κετο-L-γουλονολακτόνη (προϊόν οξειδωσης της βιολογικά δραστηρικής βιταμίνης C, το L-(+)-ασκορβικό οξύ⁷⁹.

Μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το ασκορβικό οξύ ρυθμίζει το μεταβολισμό της χοληστερόλης σε χολικά οξέα⁶⁴. Συγκεκριμένα, στα ινδικά χοιρίδια έχει βρεθεί ότι το ασκορβικό οξύ επιδρά στην ενεργότητα της 7α-υδροξυλάσης της

χοληστερόλης, το ένζυμο που ρυθμίζει το καταβολισμό της χοληστερόλης σε χολικά οξέα^{56,58}. Παράλληλα, ο Simon et al. έδειξε ότι με χορήγηση συμπληρώματος ασκορβικού οξέος σε ινδικά χοιρίδια επιτυγχάνεται αύξηση της δραστηριότητας της 7α-υδροξυλάσης κατά 15 φορές συγκριτικά με θηλαστικά με ανεπάρκεια ασκορβικού οξέος⁵⁹. Χρόνια ανεπάρκεια βιταμίνης C σε ινδικά χοιρίδια έχει σχετιστεί με σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων λόγω συσσώρευσης της χοληστερόλης στο ήπαρ και στα κύτταρα του αίματος και μειωμένης δράσης της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης. Η έλλειψη αυτή έχει επίσης αποδοθεί σε μειωμένη σύνθεση των χολικών οξέων²³.

Οι παρατηρήσεις αυτές σε πειραματόζωα στάθηκαν αφορμή για τη περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης του ασκορβικού οξέος και του σχηματισμού χολόλιθων στον ανθρώπινο πληθυσμό. Έτσι, ο Gustaffson et al. μελέτησε την επίδραση της βιταμίνης C σε 16 άτομα με χοληστερινικούς χολόλιθους με εξωγενή συμπληρωματική χορήγηση ασκορβικού οξέος (500 mg/ημέρα για 2 εβδομάδες) και έδειξε ότι η σύσταση των λιπιδίων στο πλάσμα και στη χολή παραμένουν αμετάβλητα. Ωστόσο, παρατήρησε αλλαγή στη σύσταση της χολής σε χολικά οξέα. Συγκεκριμένα, σημειώθηκε αλλαγή στη περιεκτικότητα της χολής σε δεοξυχολικό, λιθοχολικό και ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε αντίθεση με το χολικό οξύ. Τα δευτερεύοντα αυτά χολικά οξέα σχηματίζονται από χολικό και χηνοδεοξυχολικό οξύ κατά τη διάρκεια της εντεροηπατικής κυκλοφορίας με τη βοήθεια εντερικών μικροοργανισμών. Πιθανώς, η δράση της βιταμίνης C στο μικροβιακό μεταβολισμό των χολικών οξέων να έγκειται σε αλλαγή του δυναμικού ή / και της σύστασης των εντερικών μικροοργανισμών.

Επίσης, έδειξε ότι η βιταμίνη C έχει τη δυνατότητα να μεγαλώνει σημαντικά το χρόνο έναρξης σχηματισμού χολόλιθων (NT) και αποτελεί τη πρώτη μελέτη, στην οποία ο χρόνος αυτός μετρήθηκε σε άτομα με χοληστερινικούς λίθους που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με βιταμίνη C. Είναι γνωστό ότι φυσιολογικά άτομα έχουν NT περίπου 20 ημέρες, ενώ άτομα με χολόλιθους περίπου 2 ημέρες. Πιθανώς η μεταβολή αυτή να οφείλεται στην αύξηση του UDCA(260%) και όχι σε κάποια αλλαγή στο κορεσμό της χοληστερόλης. Κατά συνέπεια, η χορήγηση συμπληρώματος ασκορβικού οξέος να επηρεάζει τις συνθήκες σχηματισμού χοληστερινικών λίθων σε ανθρώπους²³.

Σύμφωνα, με το Simon et al έχει βρεθεί ότι το ασκορβικό οξύ ελαττώνει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού σε άτομα με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και των οποίων οι ιστοί, όπου εντοπίζεται βιταμίνη C είναι κορεσμένη με αυτή^{55,57}.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση ασκορβικού οξέος μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος σε άνδρες με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού. Έρευνα του Simon et al. έδειξε με αύξηση κατά 27 $\mu\text{mol/L}$ του ασκορβικού οξέος ορού στις γυναίκες επιτυγχάνεται μια ελάττωση κατά 23% της επίπτωσης συμπτωματικής χολολιθίασης και κατά 22% της ασυμπτωματικής χολολιθίασης ($p\text{-value}<0.01$ αντίστοιχα)⁵⁹.

Το ασκορβικό οξύ ως αντιοξειδωτικό αναστέλλει οξειδωτικές αλλαγές εντός της χοληδόχου κύστης μειώνοντας τη παραγωγή μυκοπρωτεϊνών και το σχηματισμό χολόλιθων, εξουδετερώνοντας ρίζες οξυγόνου και υδροξυλίου και διακόπτοντας την υπερέκκριση μυκίνης. Η μυκίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται από επιθηλιακά κύτταρα της χοληδόχου κύστης^{55,58}.

7. Ασβέστιο

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται στην διερεύνηση της σχέσης μεταξύ μικροθρεπτικών συστατικών και χολολιθίασης με ιδιαίτερη έμφαση το ασβέστιο^{15,79}. Είναι γνωστό ότι το ασβέστιο αποτελεί συστατικό των περισσότερων χολόλιθων. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός που κρύβεται πίσω από τη συμμετοχή τους στο σχηματισμό των χολόλιθων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Φαίνεται ότι τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}) μειώνουν τη διαλυτότητα της χοληστερόλης εντός της χολής καθιστώντας δυνατό το σχηματισμό κρυστάλλων χοληστερόλης. Επιπλέον, τα Ca^{2+} διεγείρουν τη παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών στο βλεννογόνο της χοληδόχου κύστης, γεγονός που βοηθά το σχηματισμό χολόλιθων. Ωστόσο, μελέτη του Rudnicki et al έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην περιεκτικότητα της χολής σε ιόντα ασβεστίου μεταξύ υγιών και χολοκυστοπαθών ατόμων^{47,48}.

Πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι το ασβέστιο προλαμβάνει το σχηματισμό χολόλιθων δεσμεύοντας τα δευτερεύοντα χολικά οξέα συμπεριλαμβανομένου του δεοξυχολικού οξέος στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και μειώνοντας έτσι την περιεκτικότητα της χολής σε χοληστερόλη και δεοξυχολικό οξύ^{24,73}. Θεωρείται ότι το ασβέστιο μειώνει το κορεσμό της χολής με χοληστερόλη επαναπορροφώντας τα δευτερεύοντα χολικά οξέα από το κόλον. Μάλιστα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι μια δίαιτα πλούσια σε ασβέστιο μπορεί να μειώσει σημαντικά το κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων¹.

Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου επιβεβαιώνεται η παραπάνω υπόθεση δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

8. Καφεΐνη και αλκοόλ

Η κατανάλωση καφέ επιδρά σε αρκετές διεργασίες του ήπατος και της χοληδόχου κύστης, οι οποίες εμπλέκονται στο σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων. Η καφεΐνη καθώς και άλλα συστατικά του καφέ διεγείρουν την έκκριση χολοκυστοκίνινης, αυξάνουν τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης, αναστέλλουν την απορρόφηση χολικού υγρού, μειώνουν τη κρυστάλλωση της χοληστερόλης στη χολή και πιθανώς αυξάνουν τη κινητικότητα του εντέρου^{30,31,46}. Συγκεκριμένα, τα διτερπένια του καφέ έχει αποδειχτεί ότι ρυθμίζουν τη δράση του ηπατικού LDL - υποδοχέα και ελαττώνουν τη δραστικότητα της 3 – υδροξυ – 3 – μεθυλο - γλουταρυλο – CoA – αναγωγάσης³¹.

Ο Leitzmann et al. μελετώντας την αλληλεπίδραση του καφέ και του σχετικού κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής χολολιθίασης σε πληθυσμό 7.811 γυναικών διαπίστωσε ότι τα άτομα με ημερήσια κατανάλωση 4 φλιτζ. καφέ παρουσίαζαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για συμπτωματική χολολιθίαση (RR=0.77, p-value<.0001) συγκριτικά με άτομα με μηδενική πρόσληψη καφέ. Ωστόσο, αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης>4 φλιτζ. καφέ δεν προκαλούσε σε περαιτέρω ελάττωση του σχετικού κινδύνου. Όσο αφορά το είδος του καφέ και τη συσχέτισή του με το σχετικό κίνδυνο για χολοκυστεκτομή άτομα που κατανάλωναν στιγμιαίο καφέ ή εσπρέσσο (RR=0.82) είχαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο(RR=0.82) από τα περιστατικά που κατανάλωναν καφέ φίλτρου (RR=0.86). Παράλληλα, βρέθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών με καφεΐνη και του κινδύνου για χολοκυστεκτομή (p-value 0.003). Συμπερασματικά, η κατανάλωση ≥4 φλιτζανιών καφέ ημερησίως στο συγκεκριμένο γυναικείο πληθυσμό σχετίστηκε με >25% μείωση του σχετικού κινδύνου για την εκδήλωση συμπτωματικής χολολιθίασης³¹. Σύμφωνα με προηγούμενη προοπτική μελέτη σε γυναικείο πληθυσμό φάνηκε ότι αυξημένης κατανάλωσης καφέ σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα για εκδήλωση συμπτωματικής χολολιθίασης (p=0,027).

Ο Ruhl et al παλιότερα είχε διαπιστώσει σε δείγμα ανδρών ότι άτομα με ημερήσια πρόσληψη ≥2 φλιτζ. (473 ml) καφέ είχαν 60% λιγότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν συμπτωματική χολολιθίαση σε σύγκριση με άνδρες που δεν έπιναν καθόλου καφέ. Ωστόσο,

η μεγάλη αυτή προοπτική μελέτη είχε αρκετούς περιορισμούς και τα αποτελέσματά της ανταποκρίνεται μόνο στο 1/3 του συνόλου των ανδρών με χολολιθίαση λόγω της συμμετοχής ασθενών με διαγνωσμένη χολολιθίαση⁵⁰.

Έχουν αναπτυχθεί αρκετές υποθέσεις για την ερμηνεία της προστατευτικής δράσης του καφέ στην εκδήλωση συμπτωματικής χολολιθίασης και γενικότερα στο σχηματισμό χολόλιθων. Μια εκδοχή είναι ότι ο καφές δρα προληπτικά στην εμφάνιση συμπτωμάτων από χολόλιθους. Ο κωλικός της χοληδόχου κύστης, το πιο κοινό σύμπτωμα της χολολιθίασης, θεωρείται ότι προέρχεται από προσωρινή παρεμπόδιση του κυστικού πόρου. Θεωρητικά, η ισχύς της σύσπασης της χοληδόχου κύστης, τα σχετικά μεγέθη των χολόλιθων καθώς και το εύρος του κυστικού πόρου προσδιορίζουν την εμφάνιση κωλικού. Πιθανολογείται ότι η καφεΐνη αυξάνει τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης και τη ροή της χολής, αλλά παραμένει αβέβαιος ο τρόπος πρόληψης συμπτωμάτων⁵⁰.

Η καφεΐνη θεωρείται η κύρια αιτία για τη προστατευτική δράση του καφέ στο σχηματισμό χολόλιθων. Η ουσία αυτή καθώς και άλλες μεθυλοξανθίνες πιθανώς να προστατεύουν τη χολή από υπερκορεσμό, ρυθμίζοντας την απορρόφηση των χολικών οξέων στον ειλεό, αυξάνοντας την ποσότητα των χολικών οξέων στο ήπαρ, μειώνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων, αυξάνοντας τη σεξουαλική ορμόνη-συνδετική γλοβουλίνη, αυξάνοντας την θερμογένεση και μειώνοντας τις αποθήκες σωματικού λίπους³¹. Ωστόσο, η ευεργετική δράση του καφέ μπορεί να αποδίδεται σε άλλα συστατικά του, όπως την καφεστόλη, η οποία επηρεάζει το ρυθμό σύσπασης της χοληδόχου κύστης³³.

Για παράδειγμα, η επίδραση του καφέ μπορεί να οφείλεται στη δράση του μαγνησίου, του καλίου ή της νιασίνης, συστατικά του καφέ, τα οποία έχουν συσχετιστεί αρνητικά με το ενδεχόμενο χολοκυστεκτομής. Ο καφές περιέχει επίσης αδιάλυτη ημικυτταρίνη, ουσία που σχετίζεται με μείωση της απορρόφησης του δεοξυχολικού οξέος από το κόλον. Επιπρόσθετα, ο καφές περιέχει αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως τοκοφερόλες και καφεϊκό οξύ, οι οποίες εξουδετερώνουν ενεργούς μεταβολίτες οξυγόνου που προκύπτουν κατά τη κρυστάλλωση της χοληστερόλης. Αυτά και άλλα συστατικά χάνονται κατά την βιομηχανική επεξεργασία του ντεκαφεϊνέ καφέ και έτσι εξηγείται θεωρητικά η απουσία ευεργετικής δράσης των ντεκαφεϊνέ προϊόντων. Η προστατευτική δράση του καφέ στο σχηματισμό χολόλιθων μπορεί να οφείλεται μέσω στα διτερπένια. Οι ενώσεις αυτές ενώσεις τροποποιούν το μεταβολισμό της χοληστερόλης στο ήπαρ με πιθανό μηχανισμό

αναστολή των στεροειδών ρυθμιστικών-συνδετικών πρωτεϊνών. Ωστόσο, σημαντική ποσότητα των διτερπενίων χάνεται κατά τη διήθηση του καφέ μέσω φίλτρου³¹.

Σύμφωνα και με άλλες εργαστηριακές μελέτες αποδεικνύεται ότι η καφεΐνη ή κάποια άλλα συστατικά του καφέ αυξάνουν τη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, διατηρούν τη λειτουργικότητα του βλεννογόνου της χοληδόχου κύστης και πιθανώς αυξάνουν τη κινητικότητα του εντέρου, μειώνοντας τη λιθογένεση.

Σχετικά με τη σχέση χολολιθίασης και πρόσληψης αλκοόλ, πρόσφατη προοπτική μελέτη των Leitzmann et al. σε γυναικείο πληθυσμό έδειξε ότι αύξηση πρόσληψης αλκοόλ σχετίζεται με μονοτονική μείωση του κινδύνου χολοκυστεκτομής. Σε όλα τα είδη αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπίρα, λικέρ) φάνηκε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου (RR). Πιθανώς η αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ να σχετίζεται περισσότερο με τα αρχικά στάδια του σχηματισμού χολόλιθων και λιγότερο με τη πρόληψη χολοκυστίτιδας, όπου έχει ήδη προηγηθεί η σύνθεσή τους. Βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για μια ενδεχόμενη χολοκυστεκτομή μετά από κατανάλωση ≥ 5 γρ. αλκοόλ/ ημέρα από κρασί, μπίρα και λικέρ ήταν 0.7(95% CI:0.5-1.0), 0.8(95% CI:0.5-1.1) και 1.0(95% CI:0.8-1.2) αντίστοιχα²⁹.

Η μείωση του κινδύνου σχηματισμού χολόλιθων μετά από κατανάλωση αλκοόλ οφείλεται σε μειωμένη προδιάθεση της χοληδόχου κύστης για λιθογένεση. Η ελάττωση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI) ύστερα από μέτρια πρόσληψη αλκοόλ πιθανώς να συνεπάγεται αυξανόμενη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και μειωμένη αναλογία των τριυδροξυ-:διυδροξυ-χολικών οξέων. Η αυξημένη συγκέντρωση της HDL-χοληστερόλης στον ορό, που σχετίζεται άμεσα με το σύνολο των χολικών οξέων, σε άτομα με συστηματική μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται αντίστροφα με τη λιθογένεση και το βαθμό διάδοσης των χολόλιθων²⁹.

Εναλλακτικά, η προστατευτική δράση του αλκοόλ πιθανώς να έγκειται σε διέγερση της κένωσης της χοληδόχου κύστης και επιτάχυνση της πλήρωσής της, μεσολαβώντας στα ειδικά συστήματα μεταφοράς της μεμβράνης της χοληδόχου κύστης⁶². Αναστέλλει την απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών από το βλεννογόνο της χοληδόχου κύστης και ασκεί προκινητική δράση στα σπλάχνα. Ωστόσο, ο σχηματισμός χολόλιθων ευνοείται κυρίως από μειωμένη εντερική διέλευση λόγω αυξημένης απορρόφησης δεοξυχολικού οξέος από το κόλον, το οποίο είναι γνωστό ότι προάγει τη σύνθεση χοληστερόλης^{28,29}.

III. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, η εμφάνιση χολόλιθων στη χοληδόχο κύστη ή στο χοληφόρο δέντρο αποτελεί μια συχνή παθολογική κατάσταση τόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής όσο και στη Δυτική Ευρώπη. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, στηριζόμενες κυρίως σε διαδοχικούς υπερηχογραφικούς ελέγχους της άνω κοιλίας σε ενηλίκους έχουν δείξει ότι το 80% των ατόμων με χολολιθίαση είναι ασυμπτωματικά και η αναλογία ανδρών προς γυναικών είναι 1:2.¹

Η χολολιθίαση συνιστά μια πολυπαραγοντική νόσος με κυριότερους προδιαθεσικούς παράγοντες το φύλο, την ηλικία, την παχυσαρκία, τη κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης και την χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Όσο αφορά τους διατροφικούς παράγοντες έχουν συσχετιστεί θετικά με την εμφάνιση χολόλιθων η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C, ασβεστίου και φυτικών ινών, η υψηλή κατανάλωση θερμίδων και απλών σακχάρων καθώς και οι απότομες αλλαγές σωματικού βάρους^{28,73}.

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον του επιστημονικού χώρου στρέφεται στην διεξοδικότερη διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των προδιαθεσικών παραγόντων στη εμφάνιση χολόλιθων, προκειμένου να διατυπωθούν οδηγίες πρόληψης της παθολογικής αυτής κατάστασης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρια κατανάλωση καφέ και αλκοόλ σχετίζεται αρνητικά με το σχηματισμό χολόλιθων σε ενήλικες, ενώ αντίθετα η καθιστική ζωή και η παχυσαρκία βοηθούν στην εμφάνιση χολολιθίασης^{13,29,31}. Με βάση τα παραπάνω θεωρήθηκε ενδιαφέρον να γίνει μελέτη αξιολόγησης των διατροφικών συνηθειών και του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας ασθενών με χολολιθίαση και στην Ελλάδα, εφόσον δεν υπάρχουν πρόσφατα δημοσιευμένες έρευνες με το θέμα αυτό.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών σε άτομα με πρόσφατα διαγνωσμένη χολολιθίαση με ιδιαίτερη έμφαση την συλλογή στοιχείων που αντανακλούν τις μακροχρόνιες διατροφικές συνήθειες των συγκεκριμένων ασθενών καθώς και η αξιολόγηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Επιπρόσθετα, κρίνεται απαραίτητη η αναλυτικότερη εξέταση της υπόθεσης ότι η επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου μειώνει την έκκριση υπερκορεσμένης χοληστερόλης στη χολή, προφυλάσσοντας την επαναπορρόφηση των δευτερευόντων χολικών οξέων στο κόλον¹.

IV. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 61 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση χολολιθίασης. Οι ασθενείς αυτοί προέρχονται από το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» (Α' και Β' Χειρουργική Κλινική, Α' Παθολογική Κλινική, το Ακτινολογικό Τμήμα και το Διαιτολογικό Τμήμα). Από τους 61 χολοκυστοπαθείς, οι 24 είναι άνδρες και οι 37 γυναίκες, ενώ οι ηλικίες τους κυμαίνονται μεταξύ 20 και 86 ετών. Κατά τη διάρκεια συλλογής των στοιχείων της μελέτης κανένας ασθενής δεν ακολουθούσε συγκεκριμένη δίαιτα χολοκυστοπαθούς. Η κλινική διάγνωση της χολολιθίασης πιστοποιήθηκε με υπερηχογράφημα κοιλίας από το Ακτινολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου.

Μέθοδος

A. Ιατρικό ιστορικό και ερωτηματολόγιο ασθενών με χολολιθίαση

Το ερωτηματολόγιο ασθενών με χολολιθίαση συντάχθηκε σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Περιλαμβάνει δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία), ανθρωπομετρικούς δείκτες (βάρος, ύψος, BMI), ιατρικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό και ερωτήσεις που αφορούν συμπεριφορές υγείας (χρήση αλκοόλ, ενασχόληση με δίαιτες αδυνατίσματος, αλλαγή σωματικού βάρους, αποφυγή τροφίμων). Το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων και συγκεκριμένα οι συνυπάρχουσες ασθένειες ελήφθησαν από τους ασθενείς (Παράρτημα Ι). Το παρόν σωματικό βάρος και το ύψος καταγράφηκαν με βάση τις αναφορές των ασθενών με αντίστοιχες ερωτήσεις του ερωτηματολογίου. Από την τιμή του βάρους μετά την ολοκλήρωση της συνεδρίας και την τιμή του ύψους υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος. Τα άτομα με BMI λιγότερο από 18,5 kg/m² θεωρούνται ελλιποβαρή, από 18,5 έως 24,9 kg/m² φυσιολογικά, από 25 έως 29,9 kg/m² υπέρβαρα και από 30 και πάνω παχύσαρκα³⁶.

B. Διαιτολογικό ιστορικό

Η λήψη του διατροφικού ιστορικού των ασθενών έγινε με τη χρήση δυο αναδρομικών τεχνικών. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν 2 ερωτηματολόγια που θεωρούνται αξιόπιστα και έγκυρα για τη συγκεκριμένη μελέτη και έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχες μελέτες αξιολόγησης του διατροφικού επιπέδου ασθενών με χολολιθίαση.

Ανάκληση 24ωρου

Η ανάκληση 24ωρου έχει τη μορφή συνέντευξης κατά τη διάρκεια της οποίας ζητείται από το άτομο να αναφέρει όλα τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσε το προηγούμενο 24ωρο. Πρόκειται για μια πλήρως δομημένη συνέντευξη που περιλαμβάνει προκαθορισμένες ερωτήσεις που αποσκοπούν στο να βοηθήσουν τον εξεταζόμενο να θυμηθεί με κάθε λεπτομέρεια τα τρόφιμα που κατανάλωσε και σε τι ποσότητα. Οι ερωτήσεις βοηθούν στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τη παρασκευή και το είδος των γευμάτων, αλλά και στο να θυμηθούν οι εξεταζόμενοι αν κατανάλωσαν κάποια ενδιάμεσα γεύματα (σνακ), τα οποία συχνά παραλείπουν να αναφέρουν. Η ανάκληση 24ωρου πρέπει να γίνεται με ουδέτερο τρόπο, για να μην κατευθύνεται το άτομο σε επιθυμητές απαντήσεις. Έτσι, η συνέντευξη πρέπει να πραγματοποιείται από πεπειραμένο και ικανό εκπαιδευτή.

Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου αξιολόγησης είναι η σύντομη διάρκεια (15-20 λεπτά), το χαμηλό κόστος, η δυνατότητα μελέτης μεγάλου δείγματος χωρίς σημαντική χρονική και οικονομική επιβάρυνση στην έρευνα. Ωστόσο, σημαντικό μειονέκτημα της μεθόδου είναι η μη αντιπροσωπευτικότητα της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών, διότι είναι δυνατόν ο εξεταζόμενος να παραλείψει κάποιο τρόφιμο ή να μην δώσει όλες τις λεπτομέρειες του διαιτολογίου. Για το λόγο αυτό, παράλληλα με την ανάκληση 24ωρου λαμβάνεται ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ). Η ανάλυση των συλλεχθέντων στοιχείων έγινε με τη βοήθεια του διατροφικού προγράμματος Nutritionist 5.

Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου (FFQ)

Υπάρχει μεγάλος αριθμός ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, κατάλληλα διαμορφωμένων ανάλογα με το πληθυσμό-στόχο ή τα θρεπτικά συστατικά που στοχεύουν να μελετήσουν. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου αποτελεί μετάφραση και προσαρμογή ενός 2σέλιδου σύντομου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου-FFQ της ομάδας του Montomoli et al (Παράρτημα III)³⁹. Το ερωτηματολόγιο χωρίζει τα τρόφιμα σε 6 κατηγορίες, γαλακτοκομικά-τυριά, ζυμαρικά- πατάτες- αρτοσκευάσματα, φρούτα, λαχανικά, κοτόπουλο- κρέας- ψάρι, παγωτό-σοκολάτα και για την μετατροπή των ποσοτήτων σε γραμμάρια χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό εργαλείο του Montomoli. Η εγκυρότητα (validation) του ερωτηματολογίου FFQ εκτιμήθηκε με τη χρήση ανάκλησης 24ωρου. Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε τη χρονική περίοδο Ιούλιος-Οκτώβριος 2004. Η επιλογή των τροφίμων του ερωτηματολογίου είναι βασισμένη στην περιεκτικότητά τους σε ασβέστιο.

Γ. Εκτίμηση επιπέδου φυσικής δραστηριότητας

Προκειμένου να αξιολογηθεί η συνολική φυσική δραστηριότητα των χολοκυστοπαθών χρησιμοποιήθηκε συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (Παράρτημα II). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει ερωτήσεις για τη φυσική δραστηριότητα στην εργασία και το σπίτι. Για να ολοκληρωθεί η μέθοδος μέτρησης της φυσικής δραστηριότητας ακολουθούν στο ερωτηματολόγιο ερωτήσεις που αξιολογούν τυπικές δραστηριότητες καθιστικής ζωής όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης και ο ύπνος. Τέλος, το ερωτηματολόγιο παρέχει πληροφορίες για την φυσική δραστηριότητα των ασθενών στον ελεύθερο χρόνο τους.

V. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.0 for Windows. Η στατιστική επεξεργασία των περιγραφικών δεδομένων περιλαμβάνει τον υπολογισμό του μέσου και της τυπικής απόκλισης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

ορίσθηκε $\alpha=0.05$. Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των ποιοτικών και των ποσοτικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος independent sample t-test. Η επεξεργασία των ανακλήσεων 24ωρου έγινε στο διατροφικό πρόγραμμα Nutritionist 5 και η επεξεργασία του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας στο πρόγραμμα Excel 2003 (Microsoft).

VI. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Πίνακας 1. Περιγραφή των δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού [μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD)]

	<i>Άνδρες</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>p-value</i>
Ηλικία(έτη)	63.6 $\pm$ 17.8	59 $\pm$ 15.9	.295
Βάρος(kg)	79.1 $\pm$ 13	80.9 $\pm$ 15.5	.638
Ύψος(m)	171.9 $\pm$ 7.5	162.9 $\pm$ 7.4	.000
ΔΜΣ(kg/m ²)	26.7.2 $\pm$ 3.9	30.4 $\pm$ 5.1	.004
Παχυσαρκία(%)	5(21%)	19(51%)	.002
Αριθμός γεννήσεων		2.3 $\pm$ 1.3	.000
Αλλαγή βάρους	5(21%)	11(30%)	.449
Δίαιτα(%)	6(25)	10(27)	.591
Αποφυγή τροφίμων(%)	9(38)	21(57)	.146

Στη μελέτη συμμετείχαν 61 ασθενείς με συμπτωματική ή ασυμπτωματική χολολιθίαση ηλικίας 60.79 $\pm$ 16.67. Τα άτομα αυτά προήλθαν από κλινικές του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Από αυτούς, οι 24 ήταν άνδρες ηλικίας 63.6 $\pm$ 17.8 ετών και οι 37 γυναίκες, ηλικίας 59 $\pm$ 15.9 ετών. Επιπλέον, 52 άτομα ήταν ηλικίας 40 ετών και άνω (85% του πληθυσμού), ενώ ο νεότερος ασθενής ήταν 20 ετών και ο μεγαλύτερος 86 ετών. Ο μέσος αριθμός γεννήσεων στις γυναίκες ανερχόταν στις 2.3 $\pm$ 1.3 γεννήσεις. Ο μέσος ΔΜΣ κυμαινόταν στο 26.7 $\pm$ 3.9 kg/m² και στο 30.4 $\pm$ 5.1 kg/m² για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα και για το σύνολο του πληθυσμού στο 29 $\pm$ 4.97 kg/m². Το ποσοστό παχυσαρκίας (ΔΜΣ>29.9 kg/m²) κυμαινόταν στο 21% στους άνδρες και στο 51% στις γυναίκες. Αλλαγή σωματικού βάρους τους τελευταίους 6 μήνες δήλωσαν το 21% των ανδρών και το 30% των γυναικών. Από αυτούς, έναν άνδρα είχε ρυθμό απώλειας βάρους

1.5 kg/εβδομάδα, 4 άνδρες και 9 γυναίκες ρυθμό απώλειας <1.5 kg/εβδομάδα σε διάστημα 2-5 μηνών και μια γυναίκα ανέφερε αύξηση του σωματικού της βάρους (20kg σε 3 μήνες).

Το 57% των γυναικών και το 38% των ανδρών απέφευγε τη κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων, κυρίως λιπαρών τροφών, λόγω κοιλιακού άλγους ή μετεωρισμού. Επιπλέον, περίπου το 1/3 του γυναικείου πληθυσμού και το 25% των ανδρών ακολουθούσε δίαιτα αδυνατίσματος χωρίς να έχει λάβει συστάσεις από γιατρό ή διαιτολόγο. Οι δίαιτες αυτές ήταν συνήθως χαμηλής περιεκτικότητας σε ζωικό λίπος και υδατάνθρακες (ζυμαρικά, ρύζι, ψωμί).

B. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού [N(%)]

	<i>Ανδρες</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>p-value</i>
Ασυμπτωματική χολολιθίαση	7(29)	14(38)	.494
Οξεία χολοκυστίτιδα	17(71)	23(62)	.494
IDDM	1(4)		.217
NIDDM	5(21)	5(14)	.459
Υπερλιπιδαιμία	2(8)	11(30)	.047
Χειρουργικές επεμβάσεις	13(54)	22(59)	.689
Κατάχρηση αλκοόλ	1(4)		.217
Οικογενειακό ιστορικό	11(46)	13(35)	.412
Χολοκυστεκτομή	9(38)	15(41)	.816

IDDM: ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης

NIDDM: μη ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης

Από την ανάλυση του ιατρικού ιστορικού των ασθενών προέκυψε ότι το 71% των ανδρών και το 62% των γυναικών έπασχε από οξεία χολοκυστίτιδα. Το 29% των ανδρών και το 38% των γυναικών έπασχε από ασυμπτωματική χολολιθίαση, η οποία διαπιστώθηκε μετά από τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο. Άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης (τύπου I&II) και η υπερλιπιδαιμία (30% στις γυναίκες και 8% στους άνδρες, $p\text{-value}=0.047$). Συγκεκριμένα, μόνο ένας άνδρας έπασχε από ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη, ενώ κανένας ασθενής δεν έπασχε από χρόνια ηπατική ή αιμολυτική νόσο. Επίσης, μόνο ένας ασθενής δήλωσε κατάχρηση αλκοόλ, ενώ πάνω από το 50% του τόσο του γυναικείου όσο και του ανδρικού πληθυσμού ανέφερε τουλάχιστον μια χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν. Σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό 13 γυναίκες

(35%) και 11 άνδρες (46%) δήλωσαν ότι τουλάχιστον ένα μέλος από το στενό τους οικογενειακό περιβάλλον είχε ιστορικό χολολιθίασης ή χολοκυστεκτομής. Από το σύνολο του πληθυσμού, οι 9 άνδρες (38%) και οι 15 γυναίκες (41%) υπεβλήθησαν σε χολοκυστεκτομή. Η αναλογία ανδρών:γυναικών ήταν 1:1.5.

Γ. Διατροφικά χαρακτηριστικά

Πίνακας 3. Διατροφικά χαρακτηριστικά[μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD)]

	Ανδρες N=24	Γυναίκες N=37	p-value
Θερμίδες(kcal)	2104.1 $\pm$ 588.5	1680.9 $\pm$ 453.1	.002
Πρωτεΐνη(gr)	79.7 $\pm$ 20.9	70.6 $\pm$ 20.5	.102
Υδατάνθρακες(gr)	234.1 $\pm$ 66.2	198.3 $\pm$ 72.5	.056
Λίπος(gr)	85.8 $\pm$ 29.7	69.6 $\pm$ 25.1	.026
SFA(gr)	24.1 $\pm$ 11.1	19.8 $\pm$ 7.9	.081
MUFA(gr)	43.6 $\pm$ 17.7	31.3 $\pm$ 15.4	.006
PUFA(gr)	8.7 $\pm$ 4.5	8.1 $\pm$ 4.4	.607
Χοληστερόλη(mg)	180 $\pm$ 93.4	171.8 $\pm$ 72.1	.703
Φυτικές ίνες(gr)	17.8 $\pm$ 8.8	17.5 $\pm$ 9.2	.889
Διαλυτές φυτ.ίνες(gr)	6.731E-02 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.5	.142
Αδιάλυτες φυτ.ίνες(gr)	0.6 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 1.8	.436
Ασβέστιο(mg)	819.5 $\pm$ 419.6	748.5 $\pm$ 314.4	.454
Ασκορβικό οξύ(mg)	108.8 $\pm$ 84.2	84.2 $\pm$ 61.1	.191
Απλά σάκχαρα(gr)	60.8 $\pm$ 48.9	52.4 $\pm$ 27.1	.391
Αλκοόλ(gr)	15.4 $\pm$ 30.9	0.29 $\pm$ 1.7	.004
Καφεΐνη(mg)	101.1 $\pm$ 80.6	130 $\pm$ 104.7	.255

Με ανάλυση των ανακλήσεων 24ωρου στο διατροφικό πρόγραμμα Nutritionist 5 προέκυψαν οι μέσες τιμές των μακροθρεπτικών συστατικών, ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών (ασκορβικό οξύ, ασβέστιο), καφεΐνης και αλκοόλ. Η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη κυμαινόταν στις 2104.1 $\pm$ 588.5 και 1680.9 $\pm$ 453 θερμίδες για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Ο γυναικείος πληθυσμός κατανάλωνε ελάχιστη ποσότητα αλκοόλ (0.29 $\pm$ 1.7 gr) ημερησίως. Οι μέσες προσλήψεις σε φυτικές ίνες και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δεν διέφεραν ιδιαίτερα ανάμεσα στα δυο φύλα. Η μέση ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου για τους άνδρες ήταν 819.5 $\pm$ 419.6 mg και για τις γυναίκες 748.5 $\pm$ 314.4 mg. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες η μέση ημερήσια πρόσληψη απλών σακχάρων ξεπερνούσε τα 40 γραμμάρια (60.8 $\pm$ 48.9 και 52.4 $\pm$ 27.1 gr, αντίστοιχα).

Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου-FFQ συμπληρώθηκε από 61 άτομα, 24 άνδρες (39%) και 37 γυναίκες (61%). Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν πληροφορίες για την μέση κατανάλωση γαλακτοκομικών, τροφίμων πλούσιων σε ασβέστιο.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου-FFQ και της ανάκλησης 24ωρου ως προς τη πρόσληψη ασβεστίου

ΑΣΒΕΣΤΙΟ	Σύνολο ασθενών N=61	Άνδρες N=26	Γυναίκες N=41	p-value
FFQ(mg)	772.8±404.9	669.2±321.5	840.1±442	.108
Ανάκληση 24ωρου(mg)	776.4±357.8	819.5±419.6	748.5±314.4	.454

Η μέση ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου για το σύνολο του πληθυσμού από το FFQ και την ανάκληση 24ωρου ήταν 772.8±404.9 mg και 776.4±357.8 mg, αντίστοιχα. Το 53% των ασθενών (N=32) δεν κατανάλωνε καθόλου γαλακτοκομικά προϊόντα. Συγκεκριμένα, 6(25%) άνδρες και 12(32%) γυναίκες δήλωσαν ότι δεν πίνουν γάλα. Το 46%(17) των γυναικών και το 54%(13) των ανδρών δεν κατανάλωναν καθόλου γιαούρτι.

Συχνότητα κατανάλωσης καφέ και αλκοολούχων ποτών

Πίνακας 5. Κατανάλωση αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπύρα, λικέρ) και καφέ(φλιτζ./ημέρα) [N(%)]

Κατανάλωση καφέ (φλιτζ./ημέρα)	Σύνολο ασθενών	Κατανάλωση αλκοόλ (gr/ημέρα)	Σύνολο ασθενών
0	13(21)	0	37(61)
1	27(44)	0.1-4.9	8(13)
2-3	18(30)	5.0-14.9	5(8)
≥4	2(3)	15.0-29.9	7(12)
		30.0-49.9	2(3)
		≥50	1(2)

Το 61% του συνόλου των ασθενών δεν κατανάλωνε καθόλου αλκοολούχα ποτά. Με τον όρο αλκοολούχα ποτά νοούνταν το κρασί, η μπύρα και τα λικέρ. Ένα άτομο κατανάλωνε ποσότητα ≥50 γρ. αλκοόλ ημερησίως. Πέντε άτομα κατανάλωναν 5.0-14.9 γρ. αλκοόλ

ημερησίως, ενώ μόλις 2 άτομα έπιναν 30.0-49.9 γρ. αλκοόλ/ημέρα. Κανένας από τους ασθενείς δεν έπινε λικέρ.

Το 77% του πληθυσμού έπινε τουλάχιστον μια κούπα καφέ ημερησίως. Συγκεκριμένα, το 15% και το 64% του πληθυσμού κατανάλωνε στιγμιαίο ή καφέ φίλτρου και ελληνικό καφέ, αντίστοιχα. Μόνο μια γυναίκα δήλωσε ότι καταναλώνει ντεκαφεϊνέ, ενώ 2 γυναίκες έπιναν 4 φλιτζ. καφέ ημερησίως. Το 44% των ασθενών κατανάλωνε μια μέτρια ποσότητα καφέ (2-3 φλ./ ημέρα), ενώ το 21% δεν έπινε καθόλου καφέ.

Ε. Εκτίμηση φυσικής δραστηριότητας

Πίνακας 6. Υπολογισμός της ημερήσιας ενεργειακής κατανάλωσης και παρακολούθησης τηλεόρασης(ώρες/ ημέρα)

	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
<i>Ενεργειακή κατανάλωση (kcal)</i>	2175.4±500.6	2329.3±539.6	.268
<i>Παρακολούθηση τηλεόρασης (ώρες)</i>	2.4±0.8	2.2±1.3	.490

Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας υπολογίστηκε με τη βοήθεια υπολογιστικού εργαλείου το σύνολο των ημερήσιων καταναλισκόμενων θερμίδων. Κανένας από τους ασθενείς δεν αφιέρωνε χρόνο σε δραστηριότητες εκγύμνασης ή χρόνο για διάβασμα ή στον υπολογιστή. Επιπλέον, 2 (3%) από τους 61 ασθενείς δεν παρακολουθούσαν καθόλου τηλεόραση, 12 (20%) άτομα αφιέρωναν 1 ώρα ημερησίως σε τηλεόραση ή βίντεο, 38 (62%) άτομα 2-3 ώρες και 9 (15%) άτομα από 4 ώρες και πάνω. Η μέση ημερήσια κατανάλωση θερμίδων λόγω φυσικής δραστηριότητας ήταν 2175.4±500.6 και 2329.3±539.6 kcal για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Το 24%(7) των γυναικών και το 29%(7) των ανδρών απασχολούνταν σε «καθιστικές» εργασίες. Από το σύνολο του πληθυσμού, το 52%(32) των ασθενών δήλωσε ότι δεν αφιέρωνε χρόνο για φυσική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο του.

VII. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Συμπεράσματα σχετικά με τα δημογραφικά-ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Από την ανάλυση των δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού που μελετήθηκαν προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα. Η αναλογία ανδρών:γυναικών ήταν 1:1.5, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι οι γυναίκες έχουν διπλάσια συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης συγκριτικά με τους άνδρες^{28,82}. Από το σύνολο του πληθυσμού (N=61) 52 ασθενείς ήταν ηλικίας 40 ετών και άνω (85%)²⁷. Συνεπώς, η συχνότητα εμφάνισης χολολιθίασης αυξάνεται σε άτομα ηλικίας >40 ετών⁵ όπως έδειξε και η μελέτη των Tseng et al⁷². Ο μέσος ΔΜΣ κυμαινόταν στο $26.7 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ και στο $30.4 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα (p-value=.004) και για το σύνολο του πληθυσμού στο $29 \pm 4.97 \text{ kg/m}^2$. Μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Misciagna et al σε πληθυσμό 100 ατόμων με χολολιθίαση έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (μέσος ΔΜΣ= $29.5 \pm 5.9 \text{ kg/m}^2$)³⁷. Ο Erlinger et al¹⁸, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό σε μεγάλη προοπτική μελέτη είχε δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος χολολιθίασης κυμαίνεται στο 2 για ελαφρώς υπέρβαρα άτομα (BMI=24-25 kg/m^2) και στο 5-6 σε παχύσαρκες γυναίκες (BMI>32 kg/m^2)¹⁸, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο πληθυσμός βρισκόταν σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη χολόλιθων. Παράλληλα, ο γυναικείος πληθυσμός παρουσίαζε ποσοστό παχυσαρκίας (ΔΜΣ>29.9 kg/m^2) περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τους άνδρες (p-value=.002).

Ο Grodstein et al σε προοπτική μελέτη 425 γυναικών με συμπτωματική χολολιθίαση έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται σε γυναίκες με πάνω από 4 γεννήσεις²². Οι πολλές εγκυμοσύνες συνεπάγονται αύξηση του κορεσμού της χολής με χοληστερόλη, δημιουργώντας έτσι κατάλληλο υπόστρωμα για την κρυστάλλωση της χοληστερόλης². Ωστόσο, στη παρούσα μελέτη ο μέσος αριθμός γεννήσεων στις γυναίκες ανερχόταν στις 2.3 ± 1.3 γεννήσεις, γεγονός που πιθανότατα να μη σχετίζεται με αύξηση του σχετικού κινδύνου συμπτωματικής χολολιθίασης.

Περίπου 1 στους 3 ασθενείς ακολουθούσε το τελευταίο χρονικό διάστημα δίαιτα αδυνατίσματος χαμηλής περιεκτικότητας σε ζωικό λίπος και απλούς υδατάνθρακες (ζυμαρικά, ρύζι, ψωμί). Ωστόσο, όμως όπως φαίνεται και από παλιότερη μελέτη του

Everhart η τήρηση διαιτών χαμηλών σε λίπος επιδρά σημαντικά στη σύσταση των χολικών λιπιδίων, οδηγώντας σε αυξημένη επαναπορρόφηση της ηπατικής χοληστερόλης και αλλαγές στην σύνθεση ηπατικής χοληστερόλης και την έκκριση χολικών οξέων¹⁹. Ο Erlinger¹⁸ επισήμανε ότι η επίπτωση για νέους χολόλιθους αυξάνεται ιδιαίτερα σε άτομα με ρυθμό απώλειας βάρους >1.5 kg ανά εβδομάδα. Ωστόσο, στη παρούσα μελέτη μόνο ένας άνδρας είχε ρυθμό απώλειας βάρους >1.5 kg/εβδομάδα.

Από την ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού βρέθηκε μεγάλο ποσοστό συμπτωματικής χολολιθίασης τόσο στους άνδρες (71%) όσο και στις γυναίκες (62%). Άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης (τύπου I&II) και η υπερλιπιδαιμία. Συγκεκριμένα, 1 στις 3 γυναίκες είχε ιστορικό υπερλιπιδαιμίας (p-value=.047). Η υπερλιπιδαιμία όπως αναφέρθηκε στο θεωρητικό μέρος σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη χολόλιθων^{1,28,44}. Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης ορού καθώς και η υψηλή συγκέντρωση LDL-χοληστερόλης σχετίζονται θετικά με την εμφάνιση χολολιθίασης όπως έδειξαν πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες^{1,11,18,69}. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό χρόνιας ηπατικής ή αιμολυτικής νόσου, η οποία σχετίζεται με το σχηματισμό χολερυθρινικών χολόλιθων^{5,9}. Από το σύνολο του πληθυσμού, 11 ασθενείς έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, ασθένεια που σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη χοληστερινικών χολόλιθων και στα δυο φύλα, όπως έδειξαν και άλλες επιδημιολογικές μελέτες^{16,39,49}.

Μόνο ένας ασθενής δήλωσε κατάχρηση αλκοόλ, ενώ πάνω από το 50% του τόσο του γυναικείου όσο και του ανδρικού πληθυσμού ανέφερε τουλάχιστον μια χειρουργική επέμβαση στο παρελθόν. Σύμφωνα με πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση των Lammert et al, όσο αυξάνεται ο αριθμός των χειρουργικών επεμβάσεων τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης συμπτωματικών χοληστερινικών χολόλιθων²⁸.

Στη παρούσα μελέτη, 13 γυναίκες (35%) και 11 άνδρες (46%) δήλωσαν ότι τουλάχιστον ένα μέλος από το στενό τους οικογενειακό περιβάλλον είχε ιστορικό χολολιθίασης ή χολοκυστεκτομής. Άλλωστε, όπως περιγράφηκε πρόσφατα ασθενείς με χολολιθίαση παρουσιάζουν μεταλλαγή στο γονίδιο ABCB4, το οποίο μπορεί να κληρονομηθεί σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού και να δημιουργήσει γενετική προδιάθεση²⁸. Παράλληλα, η χαρτογράφηση του ανθρώπινου DNA έδειξε ότι μεγάλο ποσοστό των ασθενών με χολολιθίαση παρουσιάζουν πολυμορφισμό στο γονότυπο της apo-E4. Συνεπώς, ο γενετικός πολυμορφισμός της apoE μπορεί να επηρεάσει την εντερική

απορρόφηση της χοληστερόλης, την ηπατική βιοσύνθεσή της καθώς και την έκκριση χοληστερόλης και χολικών αλάτων στην χολή⁴⁴.

B. Συμπεράσματα σχετικά με τα διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Από την ανάλυση της ανάκλησης 24ωρου και του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης πηγών ασβεστίου (FFQ) προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα σχετικά με τα διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά στην ημερήσια θερμιδική πρόσληψη και την κατανάλωση λίπους μεταξύ των δυο φύλων ($p\text{-value}=0.002$ και $p\text{-value}=0.026$, αντίστοιχα). Επίσης, βρέθηκε ότι οι άνδρες κατανάλωναν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες αλκοόλ ημερησίως (κυρίως κρασί) από τις γυναίκες ($p\text{-value}=0.004$). Παρόλο, που δε βρέθηκε στατιστική σημαντική διαφορά στη πρόσληψη απλών σακχάρων μεταξύ των δυο φύλων, η ημερήσια κατανάλωση ξεπερνά τα 40 γραμμάρια ημερησίως, ποσότητα που θεωρείται ότι πολλαπλασιάζει το κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων¹⁰.

Η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών (περίπου 4% των προσλαμβανομένων θερμίδων) και συνεπώς και ω -3 λιπαρών οξέων ήταν χαμηλή τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες. Η χαμηλή αυτή πρόσληψη σε μελέτη του Sánchez σχετίστηκε με αύξηση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI) ασθενών με χολολιθίαση⁵¹. Παράλληλα, ο ανδρικός πληθυσμός λάμβανε μεγαλύτερη ποσότητα μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (43.6 ± 17.7 γρ., $p\text{-value}=0.006$). Σύμφωνα, με πρόσφατη μελέτη του Tsai et al, η υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων (MUFA) λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με μια ισορροπημένη θερμιδική πρόσληψη σχετίζεται αρνητικά με το κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων σε άνδρες⁷¹.

Πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την προστατευτική δράση διαιτών πλούσιων σε φυτικές ίνες και ιδιαίτερα σε αδιάλυτες ίνες. Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών αποτρέπει τον σχηματισμό χολόλιθων, μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού και το χρόνο διέλευσης των χολικών οξέων από το έντερο (μείωση της παραγωγής δευτερευόντων χολικών οξέων), και αυξάνοντας την ευαισθησία της ινσουλίνης⁶⁹. Ωστόσο, στη παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη πρόσληψη φυτικών ινών (διαλυτών και αδιάλυτων) μεταξύ των δυο φύλων. Μάλιστα η συνολική πρόσληψη φυτικών ινών των ασθενών ήταν κάτω από τις

συνιστώμενες ημερήσιες ανάγκες τους (25 γραμ./ ημερησίως). Συνεπώς, όπως έδειξε και η έρευνα του Tsai et al. σε γυναικείο πληθυσμό η χαμηλή αυτή πρόσληψη φυτικών ινών πιθανώς να σχετίζεται θετικά με το σχετικό κίνδυνο για ενδεχόμενη χολοκυστεκτομή⁶⁷.

Η μέση ημερήσια πρόσληψη ασκορβικού οξέος των ανδρών και γυναικών κυμαινόταν στα 108.8 ± 84.2 και 84.2 ± 61 mg αντίστοιχα, ποσότητες που υπερκαλύπτει την συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη (RDA) ασκορβικού οξέος που έχει καθοριστεί στα 60 mg/ημέρα για υγιείς ενήλικους⁶³. Άλλωστε, η ανεπάρκεια σε ασκορβικό οξύ έχει σχετιστεί με μειωμένη ηπατική βιοσύνθεση της χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Αντιθέτως, θεωρείται ότι τα υψηλά επίπεδα ασκορβικού οξέος αυξάνουν το καταβολισμό της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, προλαμβάνοντας το σχηματισμό χοληστερινικών χολόλιθων⁵⁸.

Η μέση ημερήσια διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου για το σύνολο του πληθυσμού από το FFQ και την ανάκληση 24ωρου ήταν 772.8 ± 404.9 mg και 776.4 ± 357.8 mg, αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού ήταν ηλικίας >65 ετών η ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου κυμαίνεται στα 1000 - 1500 mg. Προφανώς στη παρούσα μελέτη η πρόσληψη ασβεστίου και ιδιαίτερα γαλακτοκομικών προϊόντων ήταν χαμηλή. Ένας στους 2 ασθενείς δε κατανάλωνε καθόλου γαλακτοκομικά προϊόντα.

Πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι το ασβέστιο προλαμβάνει το σχηματισμό χολόλιθων δεσμεύοντας τα δευτερεύοντα χολικά οξέα συμπεριλαμβανομένου του δεοξυχολικού οξέος στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και μειώνοντας έτσι την περιεκτικότητα της χολής σε χοληστερόλη και δεοξυχολικό οξύ^{25,74}. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός που κρύβεται πίσω από τη συμμετοχή τους στο σχηματισμό των χολόλιθων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί^{47,48}.

Σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης καφέ και αλκοολούχων ποτών μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν κατανάλωνε αλκοολούχα ποτά. Αντιθέτως το 77% των ασθενών έπινε 1 φλιτζάνι καφέ την ημέρα. Συγκεκριμένα, το 15% και το 64% του πληθυσμού κατανάλωνε στιγμιαίο ή καφέ φίλτρου και ελληνικό καφέ, αντίστοιχα. Σύμφωνα όμως με τον Leitzmann et al. μελετώντας την αλληλεπίδραση του καφέ και του σχετικού κινδύνου εμφάνισης συμπτωματικής χολολιθίασης διαπίστωσε ότι τα άτομα με ημερήσια κατανάλωση 4 φλιτζ. καφέ παρουσίαζαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για συμπτωματική χολολιθίαση (RR=0.77, p-value<.0001) συγκριτικά με άτομα με μηδενική πρόσληψη καφέ.

Αναλυτικότερα, η κατανάλωση ≥ 4 φλιτζανιών καφέ ημερησίως στο συγκεκριμένο γυναικείο πληθυσμό σχετίστηκε με $>25\%$ μείωση του σχετικού κινδύνου για την εκδήλωση συμπτωματικής χολολιθίασης. Η καφεΐνη θεωρείται η κύρια αιτία για τη προστατευτική δράση του καφέ στο σχηματισμό χολόλιθων, ρυθμίζοντας την απορρόφηση των χολικών οξέων στον ειλεό και αυξάνοντας την ποσότητα των χολικών οξέων στο ήπαρ³¹. Στη παρούσα μελέτη μόλις 2 άτομα από τον γυναικείο πληθυσμό κατανάλωναν ≥ 4 φλιτζ. καφέ ημερησίως.

Η μείωση του κινδύνου σχηματισμού χολόλιθων μετά από κατανάλωση αλκοόλ οφείλεται σε μειωμένη προδιάθεση της χοληδόχου κύστης για λιθογένεση σύμφωνα με μελέτη του Leitzmann et al. Η ελάττωση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI) ύστερα από μέτρια πρόσληψη αλκοόλ πιθανώς να συνεπάγεται αυξημένη μετατροπή της χοληστερόλης σε χολικά οξέα και μειωμένη αναλογία των 3-υδροξυ-: 2-υδροξυ-χολικών οξέων²⁹. Ωστόσο μόλις το 12% του συνόλου των ασθενών κατανάλωνε μέτρια ποσότητα αλκοόλ ημερησίως.

Γ. Συμπεράσματα σχετικά με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας του πληθυσμού

Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα για το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας του πληθυσμού. Το σύνολο των ημερήσιων καταναλισκόμενων θερμίδων για τους άνδρες και τις γυναίκες ήταν 2175.4 ± 500.6 και 2329.3 ± 539.6 kcal, αντίστοιχα. Συγκρίνοντας τις τιμές αυτές με την ημερήσια θερμιδική πρόσληψη (2104.1 ± 588.5 και 1680.9 ± 453.1 kcal) προκύπτει το συμπέρασμα ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες ακολουθούν επαρκή φυσική δραστηριότητα, προκειμένου να καταναλώνουν τις ημερήσιες προσλαμβανόμενες θερμίδες. Η φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, κρίνεται σκόπιμο να επισημανθεί ότι η φυσική δραστηριότητα των ασθενών περιελάμβανε κυρίως καθιστικές εργασίες. Κανένας από τους ασθενείς δεν αφιέρωνε χρόνο σε δραστηριότητες εκγύμνασης. Ωστόσο, η απουσία συστηματικής αερόβιας άσκησης σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη συμπτωματικής χολολιθίασης, γνωρίζοντας ότι η άσκηση βοηθά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και στην μείωση της συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων ορού, παράγοντες που σχετίζονται θετικά με τη χολολιθίαση³². Παράλληλα, η καθημερινή άσκηση σε συνδυασμό με δίαιτα εκτός από

έλεγχο βάρους επιτυγχάνει βελτίωση μεταβολικών ανωμαλιών όπως είναι η υπερινσουλιναίμία και οι χαμηλές συγκεντρώσεις HDL - χοληστερόλης πλάσματος.

Το 24%(7) των γυναικών και το 29%(7) των ανδρών απασχολούνταν σε «καθιστικές» εργασίες, ενώ από το σύνολο του πληθυσμού, το 52%(32) των ασθενών δήλωσε ότι δεν αφιέρωνε χρόνο για φυσική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο του. Συγκεκριμένα, πάνω από το 60% του γυναικείου πληθυσμού αφιέρωνε πάνω από 60 ώρες καθιστές. Μελέτες όμως έχουν δείξει ότι όσο περισσότερες ώρες αφιερώνουν καθιστές τόσο υψηλότερος είναι ο σχετικός κίνδυνος για συμπτωματική χολολιθίαση³².

Η παρακολούθηση τηλεόρασης έχει σχετιστεί θετικά με το κίνδυνο για χολοκυστεκτομή. Στη παρούσα μελέτη, 2 (3%) από τους 61 ασθενείς δεν παρακολουθούσαν καθόλου τηλεόραση, 12 (20%) άτομα αφιέρωναν 1 ώρα ημερησίως σε τηλεόραση ή βίντεο, 38 (62%) άτομα 2-3 ώρες και 9 (15%) άτομα από 4 ώρες και πάνω. Σύμφωνα μάλιστα με τον Leitzmann, η παρακολούθηση τηλεόρασης πάνω από 6 ώρες ημερησίως σχετίζεται θετικά με την εκδήλωση συμπτωματικής χολολιθίασης³³.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου και φυτικών ινών, η μέτρια κατανάλωση καφέ, η χαμηλή πρόσληψη αλκοόλ, η υψηλή πρόσληψη απλών σακχάρων αποτέλεσαν τα κύρια διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Παράλληλα, φαίνεται ότι η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία και η καθιστική ζωή σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη χοληστερινικών λίθων. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης χολολιθίασης και διατροφής με περισσότερες έρευνες ασθενών-μαρτύρων σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμού. Γενικότερα όμως η σωστή διατροφή και η άσκηση συνδράμουν στην πρόληψη της χολολιθίασης και μπορούν να αποτελέσουν ανασταλτικοί παράγοντες για την εκδήλωση συμπτωματικών χολόλιθων.

VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

A. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ

Ημερομηνία:.....
Ονοματεπώνυμο:.....
Διεύθυνση:.....
Τηλέφωνο:.....
Ηλικία:.....
Φύλο:.....
Ύψος:.....
Παρόν βάρος:.....
ΔΜΣ:.....

Πρόσφατες αλλαγές σωματικού βάρους **ΝΑΙ** **ΟΧΙ**

Αν ναι, απώλεια ή αύξηση βάρους σε kg:.....

Ακολουθείτε το τελευταίο χρονικό διάστημα κάποια δίαιτα αδυνατίσματος;

Πόσες φορές έχετε προσπαθήσει να χάσετε βάρος;

➤ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Αριθμός κυήσεων:

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Κύρια νοσήματα:

Ασυμπτωματική χολολιθίαση
Οξεία χολοκυστίτιδα
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
Υπερλιπιδαιμία
Χρόνια αιμολυτική αναιμία
Χρόνια ηπατοπάθεια – κίρρωση
Χειρουργικές επεμβάσεις
Κατάχρηση αλκοόλ

Έχετε λάβει διατροφικές οδηγίες από διαιτολόγο ή γιατρό για την ασθένεια σας;

Υπάρχει κάποιο μέλος στο στενό οικογενειακό σας περιβάλλον με ιστορικό χολολιθίαςης/ χολοκυστεκτομής;

Υπάρχουν τρόφιμα που αποφεύγετε να καταναλώνετε;

Αν ναι, η κατανάλωσή τους τι συμπτώματα σας προκαλεί;

Β. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Παρακαλούμε σκεφτείτε μια τυπική εβδομάδα. Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για την φυσική σας δραστηριότητα.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Εργάζεστε
Ναι ☐ Όχι ☐ (προχωρήστε στην ενότητα 2)
- Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____
- Πόσες μέρες την εβδομάδα δουλεύετε συνήθως; _____ ημέρες/εβδομ.
- Συμπληρώστε τον χρόνο που καταναλώνετε συνήθως την ημέρα στην εργασία σας:

	Ωρες	Λεπτά
Καθιστή/ος		
Ορθια/ος		
Σε κίνηση		
Μεταφέροντας βάρος		
Συνολικός χρόνος εργασίας		

- Με τι μέσο πηγαίνετε συνήθως στη δουλειά;
Δίκυκλο ☐ ΙΧ. ☐ Περπατώντας ☐ Ταξί ☐ ΜΜΜ (μετρό, λεωφορείο κλπ)
- Ποια απόσταση σε χρόνο (λεπτά) από το σπίτι στη δουλειά σας με το παραπάνω μέσο;

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Πόσες ώρες την ημέρα συνήθως:
 - κοιμάστε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____
 - βλέπετε τηλεόραση-βίντεο; _____
- Πόσες ώρες την εβδομάδα καταναλώνετε συνήθως:
 - για δουλειές σπιτιού; _____
 - για διάβασμα (εκτός ωρών εργασίας); _____
 - στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

- Γυμνάζεστε;
☐ Ναι ☐ Όχι

Αν ναι τι ακριβώς κάνετε και πόσες ώρες την εβδομάδα:

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	Ωρες/εβδομ.

- Τον ελεύθερο χρόνο σας πόσες ώρες την εβδομάδα:

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ	Ωρες/εβδομ.
χορεύετε σε club-bar	
κάθεστε με φίλους σε καφετέρια - μπαρ - ταβέρνα – εστιατόριο	
Πηγαίνετε θέατρο – σινεμά	
περπατάτε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από τη δουλειά)	

Γ. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Όνοματεπώνυμο:.....

Ηλικία:.....

Παρόν βάρος:..... kg

Ύψος:..... cm

Παρακαλούμε, συμπληρώστε στις παρακάτω ερωτήσεις την ποσότητα και την συχνότητα, με την οποία καταναλώνετε τα ακόλουθα τρόφιμα. Σε περίπτωση που καταναλώνεται κάποιο τρόφιμο περισσότερες φορές την ημέρα, πολλαπλασιάστε τη ποσότητα του τροφίμου με τον αριθμό των γευμάτων.

1. Πίνετε γάλα; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-1/2 ποτήρι(100ml) B-1 ποτήρι(250ml) Γ- ½ λίτρο(500ml)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

2. Τρώτε γιαούρτι; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-1/2 κεσεδάκι(125 gr) B-1 κεσεδάκι(250 gr) Γ- ½ κιλό(500 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

3. Τρώτε τυρί; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

 Ποια από τα παρακάτω είδη τυριών καταναλώνετε;

3.1. **ΣΚΛΗΡΑ ΤΥΡΙΑ** (Παρμεζάνα...) ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρό κομμάτι (40 gr) B-μεσαίο κομμάτι (80 gr) Γ- μεγάλο κομμάτι (120 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

3.2. **ΗΜΙΣΚΛΗΡΑ ΤΥΡΙΑ** (γκούντα, έμμενταλ...) ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρό κομμάτι (40 gr) B-μεσαίο κομμάτι (80 gr) Γ- μεγάλο κομμάτι (120 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

3.3. **ΜΑΛΑΚΑ ΤΥΡΙΑ** (φέτα, ανθότυρο...) ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρό κομμάτι (40 gr) B-μεσαίο κομμάτι (80 gr) Γ- μεγάλο κομμάτι (120 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

4. Τρώτε ζυμαρικά ή ρύζι; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρή (50 gr) B-μεσαία (100 gr) Γ- μεγάλη (200 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

 Με πόσα κ.γλ. τυρί τριμμένο;

☐ Α – καθόλου ☐ Β - 1 κ.γλ. (5 gr) ☐ Γ - 2 κ.γλ. (10 gr)

☐ Δ - 3 κ.γλ. (15 gr)

5. Τρώτε αρτοσκευάσματα (ψωμί, φρυγανιά, παξιμάδι); ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-100 gr (=2 φέτες) B-200 gr Γ- 300 gr
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

6. Τρώτε πατάτες; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-200 gr (=2 μέτριες πατάτες) B-400 gr Γ- 600 gr
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

7. Τρώτε κρέας ή ψάρι; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρή μερίδα (100 gr) B-μεσαία μερίδα (150 gr) Γ-μεγάλη μερίδα (200 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

8. Τρώτε αυγά; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Πόσα αυγά την εβδομάδα; _____

9. Τρώτε όσπρια (φασόλια, φακές...); ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-80 gr B-150 gr Γ- 250 gr
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

10. Καταναλώνετε λαχανικά; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρή μερίδα (100 gr) B-μεσαία μερίδα (200 gr) Γ-μεγάλη μερίδα (300 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

11. Τρώτε φρέσκα φρούτα; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Πόσα φρούτα την εβδομάδα; _____

12. Καταναλώνετε παγωτά (εκτός από σορμπέ) ; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-μικρή μερίδα (50 gr) B-μεσαία μερίδα (100 gr) Γ-μεγάλη μερίδα (150 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

13. Τρώτε σοκολάτα; ☐ ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ

 Ποσότητα A-ένα μικρό κομμάτι (25 gr) B-ένα μέτριο κομμάτι (50 gr) Γ-ένα μεγάλο κομμάτι (100 gr)
 Πόσες φορές την εβδομάδα; _____

IX. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J* 2001; 77:221-229
2. Andreoli T, Benett C, Carpenter C, Plum F. Παθήσεις της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων οδών. Cecil Βασική Παθολογία Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000, σελ. 439-444.
3. Αντωνοπούλου Σ, Δημόπουλος Κ. Βασική Βιοχημεία, Παράρτημα. Αθήνα 2000, σελ.33-34
4. Attili AF, Scafato E, Marchioli R, Marfisi RM, Festi D and MICOL Group. Diet and Gallstones in Italy: The Cross-Sectional MICOL Results. *Hepatology* 1998; 27:1492-1498
5. Beckingham. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Gallstone disease. *BMJ* 2001; 322: 91-4
6. Berr F, Holl J, Jüngst D, Fischer S, Richter WO, Seifferth B, Paumgartner G. Dietary N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Decrease Biliary Cholesterol Saturation in Gallstone Disease. *Hepatology* 1992; 16:960-967
7. Bisschop PH, Bandsma R, Stellaard F, Harmsel A, Meijer AJ, Sauerwein HP, Kuipers F, Romijn JA. Low-fat, high-carbohydrate and high-fat, low-carbohydrate diets decrease primary bile acid synthesis in humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:570-6
8. Brioni T. Manual of Dietetic Practice – 3rd Edition, 2001; (2.5)162-163
9. Carlson P, Gerok W, Gross W. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. Κεφ. Ήπαρ. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 1993, σελ.260-262
10. Caroli-Bosc FX, Deveau C, Peten EP, Delabre B, Yanaldi H, Hetuberne X, Hastier P, Viudes F, Belanger F, Caroli-Bosc C, Harris A, Hardion M, Rampal P, Delmont JP. Cholelithiasis and Dietary Risk Factors. An Epidemiologic Investigation in Vidauban, Southeast France. *Dig Dis Sci* 1998; 43(9):2131-2137
11. Cetta F, Lombardo F. Hypercalcemia, calcium in bile, and calcium in gallstones. *Gastroenterol* 1995; 109: 1720-02
12. Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Steward NR, Eagar GM, Allan RB. Prevalence of Gallbladder Disease in Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci* 1996; 41(11):2222-2228

13. Chuang CZ, Martin LF, Le Gardeur B, Lopez A. Physical activity, Biliary Lipids and Gallstones in obese subjects. *Am J Gastr* 2001; 96:1860-1865
14. Corradini SG, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Guardia PD, Corsi A, Cantafora A, Capocaccia L, Ziparo V, Stipa V, Chirletti P, Caronna R, Lomanto D, Attili AF. Impaired Human Gallbladder Lipid Absorption in Cholesterol Gallstone Disease and its Effect on Cholesterol Solubility in Bile. *Gastroenterol* 2000; 118:912-920
15. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zalungo S, Nervi F. Diet as a Risk Factor for Cholesterol Gallstone Disease. *Am J Coll Nutr* 2004; 23(3):187-196
16. De Santis A, Attili AF, Corradini SG, Scafato E, Cantagalli A, De Luga C, Pinto G, Lisi D, Capocaccia L. *Hepatology* 1997; 25:787-790
17. Diehl AK. Cholelithiasis and the Insulin Resistance Syndrome. *Hepatology* 2000; 31(2):528-529
18. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1347-1352
19. Everhart JE. Contributions of Obesity and Weight Loss to Gallstone Disease. *Ann Intern Med* 1993; 119(10):1029-1035
20. Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, Holtmeier K, Peterson FJ. The Role of Gallbladder Emptying in Gallstone Formation During Diet-Induced Rapid Weight Loss. *Hepatology* 1996; 24:544-548
21. Γελαδός Ν, Τσακόπουλος Μ. Φυσιολογία του ανθρώπου. Τόμος ΙΙ. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης 2001, σελ.766-8, 774-5
22. Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. A Prospective Study of Symptomatic Gallstones in Women: Relation With Oral Contraceptives and Other Risk Factors. *Obstet Gynecol* 1994; 84:207-214
23. Gustafsson U, Wang FH, Axelson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:387-391
24. Guyton A. Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1998. Κεφ ΙΧ. σελ.781-784
25. Hofmann AF. Primary and Secondary Prevention of Gallstone Disease: Implications for Patient Management and Research Priorities. *Am J Surg* 1993; 165:541-548

26. Kratzer W, Kächele V, Mason RA, Muche R, Hay B, Wiesneth M, Hill V, Beckh K, Adler G. Gallstone Prevalence in Relation to Smoking, Alcohol, Coffee Consumption, and Nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:953-958
27. Kurtin WE, Schwesinger WH, Diehl AK. Age-related changes in the chemical composition of gallstones. In *J Surg Investig* 2000; 2(4):299-307
28. Lammert F, Matern S. Evidenzbasierte Prävention der Cholezystolithiasis. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(28/29):1548-50
29. Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:339-47.
30. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E. Prospective Study of Coffee Consumption and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Men. *JAMA* 1999; 281: 2106-2112
31. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002; 123:1823-1830
32. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci E. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999; 341:777-84
33. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, Willett WC. The Relation of Physical Activity to Risk for Symptomatic Gallstone Disease in Men. *Ann Intern Med* 1998; 128(6):417-425
34. Löffler P, Petrides S. *Biochemie und Pathobiochemie*. 5.Auflage – Springer Verlag 1997, S.1001-1003, 1037
35. Low-Beer TS. How the colon begets gallstones. *The Lancet* 1998; 351:612-613
36. Mahan K, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. 10th Edition. W.S. Company 2000, 493, 713-715
37. Miguel JF, Núñez L, Amigo L, González S, Raddaty A, Rigotti A, Nervi F. Cholesterol Saturation, not Proteins or Cholecystitis, is Critical for Crystal Formation in Human Gallbladder Bile. *Gastroenterol* 1998; 114:1016-1023

38. Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, Trevisan M. Diet, physical activity, and gallstones-a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:120-6
39. Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gallstones: a population case control study in southern Italy. *Gut* 2000; 47:144-147
40. Montomoli M, Gonelli S, Giacchi M, Mattei R, Cuda C, Rossi S, Gennari C. Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:21-30
41. Μουτσόπουλος Χ, McPhee S. Παθολογική Φυσιολογία-Κεφ.13. Εκδόσεις Λίτσας 2000, σελ.466-467
42. Nakeeb A, Commuzzie AG, Martin L, Sonnenberg G, Swartz-Basile D, Kissebah A, Pitt H. Gallstones-Genetics Versus Environment. *Ann Surg* 2002; 235:842-849
43. Pakula R, Konikoff M, Moser A, Greif F, Tietz A, Gilat T, Rubin M. The effects of short term lipid infusion on plasma and hepatic bile lipids in humans. *Gut* 1999; 45: 453-458
44. Portincasa P, van de Meeberg P, van Erpecum KJ, Palasciano G, Vanberge-Henegouwen GP. An update on the pathogenesis and treatment of cholesterol gallstones. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 223:60-9
45. Portincasa P, Van Erpecum KJ, Vanberge-Hewegouwen GP. Cholesterol crystallisation in bile. *Gut* 1997; 41:138-141
46. Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, Stumbo P. Is coffee a colonic stimulant? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 113-118
47. Rudnicki M, Jørgensen T, Skovgaard N, Krogh Petersen I, Thode J. Lack of relationship between serum and gallbladder bile calcium in patients with gallstone disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:677-682
48. Rudnicki M, Jørgensen T, Hougaard Jensen K, Thode J. Calcium, Magnesium, and Free Fatty Acids in the Formation of Gallstones: A Nested Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:404-8
49. Ruhl CE, Everhart JE. Association of Diabetes, Serum Insulin, and c-Peptide With Gallbladder Disease. *Hepatology* 2000; 31:299-303
50. Ruhl CE, Everhart JE. Association of Coffee Consumption with Gallbladder Disease. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1034-8

51. Sánchez-Méndez N, González V, Aguayo P, Sánchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, Uribe M. Fish Oil (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids Beneficially Affect Biliary Cholesterol Nucleation Time in Obese Women Losing Weight. *J Nutr* 2001; 131:2300-2303
52. Sahi T, Paffenbarger RS, Hsieh C, Lee I. Body Mass Index, Cigarette Smoking, and Other Characteristics as Predictors of Self-Reported, Physician-Diagnosed Gallbladder Disease in Male College Alumni. *Am J Epidemiol* 1998; 147:644-51
53. Schwesinger WH, Kurtin WE, Page CP, Steward RM, Johnson R. Soluble Dietary Fiber Protects against Cholesterol Gallstone Formation. *Am J Surg* 1999; 177:307-310
54. Shoda J, He B, Tanaka N, Matsuzaki Y, Osuga T, Yamamori S, Miyazaki H, Sjövall J. Increase of Deoxycholate in Supersaturated Bile of Patients With Cholesterol Gallstone Disease and Its Correlation With De Novo Syntheses of Cholesterol and Bile Acids in Liver, Gallbladder Emptying, and Small Intestinal Transit. *Hepatology* 1995; 21:1291-1302
55. Simon JA, Grady D, Snabes MC, Fong J, Hunninghake DB. Ascorbic Acid Supplement Use and the Prevalence of Gallbladder Disease. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(3):257-265
56. Simon JA. Ascorbic acids and cholesterol gallstones. *Med Hypotheses* 1993; 40(2):81-84
57. Simon JA, Hudes ES. Relation of Serum Ascorbic Acid to Serum Lipids and Lipoproteins in US Adults. *Am J Coll Nutr* 1998; 17(3):250-255
58. Simon JA, Hudes ES. Serum Ascorbic Acid and Other Correlates of Gallbladder Disease Among US Adults. *Am J Public Health* 1998; 88:1208-1212
59. Simon JA, Hudes ES. Serum Ascorbic Acid and Gallbladder Disease Prevalence Among US Adults (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000; 160:931-936
60. Smith JL, Nathason LK, Riottot M. Effect of Statins on Biliary Lipids and Cholesterol Gallstones. *Journal für Kardiologie* 2002; 9(7-8):295-298
61. Stolk M, Van Erpecum KJ, Renooij W, Portincasa P, Van de Heijning B, Vanberge-Hewegouwen GP. Gallbladder Emptying in Vivo, Bile Composition, and Nucleation of Cholesterol Crystals in Patients With Cholesterol Gallstones. *Gastroenterol* 1995; 108:1882-1888

62. Suminori K, Hirozaki E, Satoshi H, Isao T, Takashi O, Koichi A, Shinsaku O, Katsuya. Cigarette Smoking, Alcohol Use and Gallstone Risk in Japanese Men. *Digestion* 2002; 65:177-183
63. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk of cholecystectomy in women. *Ann Intern Med.* 1999; 130:471-477
64. Συντώσης Λ, Σκενδέρη Κ, Κούτσαρη Χ. Διατροφή και Μεταβολισμός- Σημειώσεις μαθήματος. Αθήνα 2002; 4,7, 12-13
65. Tait N, Little JM. Fortnightly Review: The treatment of gallstones. *BMJ* 1995; 311:99-105
66. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary Protein and the Risk of Cholecystectomy in a Cohort of US Women-The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:11-18
67. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:38-44
68. Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. Frequent nut consumption and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:76-81
69. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-Term Intake of Dietary Fiber and Decreased Risk of Cholecystectomy in Women. *Am J Gastroenterol* 2004; 9:1364-1370
70. Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. A Prospective Cohort Study of Nut Consumption and the Risk of Gallstone Disease in Men. *Am J Epidemiol* 2004; 160:961-968
71. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The Effect of Long-Term Intake of cis Unsaturated Fats on the Risk for Gallstone Disease in Men. *Ann Intern Med* 2004; 141:514-522
72. Utter A, Goss F. Exercise and gallbladder function. *Sports Med* 1997; 23:218-27
73. Tseng M, Everhart JE, Sanler RS. Dietary intake and gallbladder disease: a review. *Public Health Nutrition* 1999; 2(2):161-172

74. Van Erpecum KJ, Vanberge-Henegouwen GP. Gallstones: an intestinal disease? Gut 1999; 44:435-438
75. Vanberge-Henegouwen GP, Portincasa P, van Erpecum KJ. Effect of Lactulose and Fiber-rich Diets on Bile in Relation to Gallstone Disease: an Update. Scand J Gastroenterol 1997; 32 Suppl 222:68-71
76. Vega KJ, Johnston DE. Exercise and the gallbladder. N Engl J Med 1999; 341(11):836-837
77. Villanova N, Festi D, Colecchia A, Larocca A, Mazella G, Petroni ML, Romano F, Roda E. Review: low calorie intake and gallbladder motor function. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 Suppl (2):51-3
78. Wang DH, Cohen DE, Lammert F, Carey MC. No pathophysiologic relationship of soluble biliary proteins to cholesterol crystallization in human bile. J Lip Res 1999; 40:415-425
79. Worthington HV, Hunt LP, McCloy RF, MacLennan I, Braganya JM. A pilot study of antioxidant intake in patients with cholesterol gallstones. Nutrition 1997; 13:118-127
80. Χίου Α. Μέταλλα, Βιταμίνες και Διατροφή - Σημειώσεις μαθήματος. Αθήνα 2001; 35-37,41
81. Zapata R, Severín C, Manríquez M, Valdivieso V. Gallbladder Motility and Lithogenesis in Obese Patients during Diet-Induced Weight Loss. Dig Dis Sci 2000; 45(2):421-428
82. Ζουμπούλη-Βαφειάδη Ε. Παθήσεις χοληφόρων. Παθολογία, ΔΕΠ. Τομέας Παθολογίας. Εκδόσεις Π. Πασχαλίδης Αθήνα 2004; σελ. 453-453