

# Kolesistit, Safra Taşları, Risk Faktörleri ve Beslenme İle İlişkisi

Burcu ATEŞ<sup>1</sup>, İrem ÜNAL<sup>2</sup>

Özel Bayındır Hastanesi, <sup>1</sup>Klinik Diyetisyen, Ankara

Başkent Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Fakültesi <sup>2</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

## GİRİŞ

Kolesistit, safra yolundaki bir tıkanıklık, şekil bozukluğu ve iltihaplanma nedeniyle safranın safra kesesi içinde toplanarak kesenin aşağıya doğru sarkması ve konsantre safranın safra kesesini zedeleyerek kesenin iltihaplanmasıdır (1). Özellikle gelişmiş ülkelerde sık görülen bir sağlık sorunudur ve prevalansı erkeklerde %29.5, kadınlarda %64.1'dir (2). Akut ve kronik olmak üzere iki şekilde görülür (1).

Hastalığın etiyojisi belirsizdir ve gelişmesine zemin hazırlayan bazı faktörler mevcuttur. Bu faktörler arasında duktus sistikusun safra taşı ile tıkanması en önemli nedendir. Bunun dışında, stresli hareketlilik ve beslenme yetersizliği, cerrahi operasyon, total parenteral nütrisyondun (TPN) üç aydan fazla uygulanması, travmalar, ağır yanıklar ve uzun süreli açlık durumları diğer faktörlerdendir (3,1).

Akut kolesistit safra kesesinin akut iltihabıdır ve safra kesesi hastalıkları içinde en sık görülendir. Üç farklı mekanizma ile tetiklenir: sistik kanalın safra taşları ile tıkanması, lizolesitin salınımı ve safra sıvısının bakteriyel enfeksiyonunun artması (4). Akut kolesistinin %90'ı safra taşı nedeniyle oluşur ancak %5-10'luk kısım alkalüloz kolesistitten meydana gelmektedir (5). Akut kolesistit için genellikle konservatif tedavi yapılır. Oral beslenme kesilerek intravenöz beslenme verilir. Ayrıca analjezik ve antibiyotikler uygulanabilir (1). Uzun dönem so-

nuçları açısından en etkili tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi açıdan riskli hastalarda medikal tedavi bir seçenektir (6).

Kronik kolesistit safra kesesinin kronik inflamasyondur. Genellikle kolelitiazis ile birlikte görülür ve safra kesesinde kalınlaşma eşlik eder. Bazı hastaların başlangıçta akut bir kolesistit atağı vardır. Sonradan kronik kolesistit gelişir. Diğerlerinde ise direkt olarak kronik kolesistit görülür. Kronik kolesistit ve kolelitiazis tedavisi kolesistektomidir (6).

## RİSK FAKTÖRLERİ

Kolesistitin oluşumunda en önemli nedenlerden birisi safra taşı ile safra kesesi boynunun tıkanmasıdır (1). Safra kesesi taşı ile ilişkili ise önemli risk faktörleri tanımlanmıştır. Etnik yapı, yaş, genetik ve cinsiyet gibi faktörler değiştirilemez faktörler iken beslenme şekli, fiziksel aktivite, kilo kaybı ve obezite değiştirilebilir risk faktörleridir (7).

Safra kesesi taşının yaygınlığında, taşın cinsinde, coğrafya ve özellikle etnik yapı önemli rol oynar. Kolesterol safra taşı batı dünyasında, gelişmiş ülkelerde daha fazla görülürken, safra-daki kahverengi pigment taşları Asya'da daha yaygındır (7).

Çocuk ve adölesanlarda safra kesesi hastalığı yaygın değildir. Safra taşı riski tüm etnik gruplarda yaşla artar (2). Yaşlı

bireylerde kırk yaşından sonra safra taşı oluşum riskinde dört ile on kat arasında artış gözlenir. Taş tipi de yaşla değişiklik göstermektedir. Genç yaşlarda kolesterolün dominant olduğu taşlar gözlenirken, yaş ilerledikçe siyah pigment taşları görülme oranı artar (7).

Genetik yatkınlık safra kesesi taşı oluşumunda anahtar rol oynar (7). Safra kesesi hastalığında genetiğin etkisi %30'dur (8,9). Bu oran tek yumurta ikizlerinde %42 çift yumurta ikizlerinde de %36'dır (7).

Kadın cinsiyet hormonları, safra kesesi taşı oluşum riskinde öne çıkan faktördür. Yapılan çalışmalarda her yaş grubundaki kadınlarda, erkeklere göre daha yüksek safra kesesi taşı oluşma riski olduğu gösterilmiştir (2). Özellikle doğurganlık döneminde ilişki daha yüksektir. Altında yatan sebep ise doğum sayısı, oral kontraseptif kullanımı ve kolesterol safra taşı riskini oluşturan östrojen yerine koyma tedavisi gibi sebeplerdir. Kadın cinsiyet hormonları olumsuz olarak hepatik safra salgısını ve safra kesesi yapısını etkiler. Gebelik sırasında, kadın cinsiyet hormonları arttığı için, safra taşı kadınlarda %5 ile %30 arasında görülmektedir (7).

Fiziksel aktivite safra taşına karşı koruyucu etkiye sahiptir. Safrada çöken kolesterolün önlenmesine yardımcı olduğu, safra kolesterol seviyesini düşürdüğünden dolayı safra kesesinin hareketinin artması ile safra kesesinin koruyucu etkisini ortaya koyar. Özellikle fiziksel aktivitenin, safra kesesinin hareketini arttıran gastrointestinal hormonları, birçok pankreatik hormonları, endorfinleri, prostaglandinleri, katekolaminleri içeren birçok hormonu etkilediği görülmüştür. Ayrıca, fiziksel aktivite safra kesesinin fizyolojik fonksiyonlarına uygun yardım eder (10). Artan dayanıklılık egzersizleri (haftada 5 defa 30 dakika) erkeklerde safra kesesi taşı semptomunu engeller (7).

Şişmanlık ve/veya obezite safra kesesi taşı oluşumunda önemli bir risk faktörüdür (10). Obez bireylerin %25'i safra kesesi taşı hastasıdır (7). Fazla kilolu ve fiziksel aktivitesi az olan bireylerde safra taşı oluşma riskinin çok yüksek olduğuna ilişkin kanıt düzeyinde çalışmalar vardır (11,12). Obezite, safra salgısının yükselmesi ve karaciğerdeki kolesterol sentezinin artması öncülüğünde, 3-hidroksil-3-metil glutarilkoenzim A (HMG CoA) redüktaz, hepatik enzim ve kolesterol sentezindeki hız sınırlayıcı adımlarının aktivasyonunun artmasıyla ilişkilidir (7).

Obezitede görülen plazma insülin seviyesindeki artış, safra kesesi hastalığı gelişiminde etkindir. Yapılan bir çalışmada (13) ana plazma insülin konsantrasyonunun, safra kesesi hastalığı riski taşıyan hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. İnsülin aracılığı ile HMG CoA redüktazın aktivitesinin artmasıyla safra kesesi taşı oluşumu artar (14).

Obezite cerrahisi, kolesterollü safra kesesi taşı oluşumu için büyük risk oluşturmaktadır. Çok fazla kilo kaybı olduğu ve genelde operasyondan sonraki ilk 6 hafta boyunca, çok kilolu obezlerde obezite cerrahisinin ardından, safra kesesi taşı ve atıkları oluşma riski %25-35 artmaktadır (2).

Kilolu bireylerde kilo kaybı safra kesesi taşı oluşum riskini azaltmaktadır ancak hızlı kilo kaybı safra kesesi taşı büyümesini artırır veya durağan safra kesesi taşlarının semptomatik olmasına neden olur. Haftada 1.5 kilonun üzerindeki kilo kaybında taş oluşum riski yükselmektedir (2). Hızlı kilo kaybıyla görülen risk artışı, safra kesesindeki safra tuzlarının kolesterol oranının artışından dolayıdır (15). Düşük kalorili diyetler ve hızlı kilo kaybıyla sonuçlanan obezite cerrahileri, bazı bireylerde %30 ile 71 arasında safra kesesi taşı gelişimine neden olabilmektedir. Kilo kaybına bağlı safra kesesi taşı genellikle asemptomatiktir. Vücut ağırlığının %25'ini aşan ameliyatlardan sonraki kilo kaybı yaşayan bireylerde tahmini %7 ile 16 arasında semptom gelişir (7).

Hiperinsülinemi aynı zamanda aktif hidrosimetilgluserilkoenzim A redüktaz veya hepatosit yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) reseptörün düzenli artışı nedeniyle safranin kolesterolle aşırı doyması ve hepatik kolesterol salgısının artması ile bağlantılıdır. Beden kitle indeksi (BKİ) ve bel-kalça oranının, yaş ve etnik yapı, köken ayarlandıktan sonra kadınlarda safra kesesi hastalığı ile pozitif ilişkisi içerisinde olduğu görülmüştür (2).

Normal kilolu kadınla (BKİ < 24 kg/m<sup>2</sup>), obez kadın (BKİ ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) arasında yaklaşık en az iki kat safra kesesi taşı oluşma riski vardır. Kadın bireylerde yapılan bir çalışmada (16) semptomatik safra kesesi taşı oluşma riskinin iki kat arttığı, normal kilolu kadın ile obez kadın bireyler karşılaştırıldığında ise bu oranın obez kadın bireylerde (BKİ ≥ 45 kg/m<sup>2</sup>) yedi kata çıktığı görülmüştür.

İnsülin direnci, safra tuzu metabolizmasını ve değişmiş kolesterol düzeylerini etkileyerek 'kolesterol safra kesesi taşı oluşumuna' yatkınlık kazandırır. Hepatik insülin direnci, azalmış

safra kesesi hareketliliğini ve safra tuz sentezi baskısını artırarak hepatik kolesterol salgısını arttırmaya yönelik hareket eder (7).

Metabolik sendrom ve diyabetin varlığının safra kesesi hastalığı için risk faktörü olduğu bilinmektedir (17). Yapılan prospektif çalışmaların meta analizleri diyabet tanısının safra kesesi hastalığını %56 arttırdığını göstermektedir (18).

### **Risk Faktörü Olan Hastalıklar ve Diğer Risk Faktörleri**

**Siroz:** Siroz, pigment safra kesesi taşı hastalığı için bilinen bir risk faktörüdür. Biyolojik olarak net değildir ama sirozda anormal safra kesesi hareketliliği, östrojen seviyesinin artması, pigment salgısının değişmesi ile alakalıdır (2).

**Crohn hastalığı:** Crohn hastalığı, safra kesesi taşı hastalığının riskini 2-3 kat arttırmaya nedendir. Kolesterolü safra kesesi taşı oluşumu, kolesterolle aşırı doymuş safranin hepatik salgısı ve safra tuzu boşalmasına önderlik eden safra tuzunun emilim bozukluğu nedeniyle görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, pigment taşlarının sıklığının artmasıyla, safra tuzlarının konjuge olmayan bilirübin pigmentlerini çözünmemesi ve bu yüzden kolonda ve enterohepatik sirkülasyondaki emmenin arttığı gösterilmiştir. Safradaki bilirübin konsantrasyonunun artması sonucu pigment safra taşı oluşumu yükselir (2).

**Safra kesesi durağanlığı:** Bozulan safra kesesi boşalması, uzun süreli TPN, bariatrik ve diğer cerrahi müdahaleleri takiben çok sıkı diyetlerle hızlı kilo verme, spinal kord hasarı, somatostatin ya da analogu olan oktretid kullanımı gibi şartlarda meydana gelir. Safra kesesi durağanlığı, safra kesesi taşlarının ilerlemesini ve safra atıklarını uygun hale getirir (2).

**TPN:** Safra taşı hastalığının ve safra atığı artımının en iyi bilinen risk faktörüdür. Yoğun bakım çalışmalarına göre safra atığı, açlığın beş ile onuncu gününde meydana gelir. Çoğu asemptomatiktir (7). Temeli, safra kesesinde değişen hepatik safradaki aşıktan meydana gelen safra kesesi hipomotilitesidir (7).

## **KOLESİSTİT VE SAFRA KESESİ TAŞINDA BESLENME**

Kolesistitte beslenme önemli çevresel faktörlerden birisidir. Kaynaklar, kolesistitte beslenmede, tamamen beslenme ve sağlık veya hastalık arasındaki ilişkiyi ele almanın en gerçekçi yaklaşım olduğu göstermektedir (19).

Batı kültürü etkisi altındaki diyetler, yüksek rafine karbonhidratlar ve trigliserid içeriği yüksek yağların tüketiminde ve düşük posalı beslenme şeklinde safra kesesi taşı ve kolesistit oluşma riski yüksektir (19). Doymamış yağlar, posa, C vitamini, meyve, sebze ve bitkisel yağların tüketilmesinin ise yapılan çalışmalarda riski azalttığı görülmüştür (7,19). Meyve ve sebzeler yüksek antioksidan içermesi, posa, magnezyum ve C vitamini içeriğinden dolayı safra kesesi taşına karşı koruyucu bir etki yapmaktadır. (19). Ayrıca kolesistit hastalarının az ve sık beslenmesi, iltihabın giderilmesi için de sıvı tüketimini arttırmaları gerekmektedir (1).

### **Total Enerji Alımı**

Ana risk faktörlerinden biri olan obeziteyle ilişkisi nedeniyle aşırı enerji alımı, safra kesesi taşlarının artmasında risk olarak düşünülür. Obez bireylerde karaciğerden kolesterol sekresyonu artar ve safra salgısının kolesterol çözünürlük indeksi ve litojenik indeksi aşırı doymaya başlayarak çözünme eşliğini kolaylıkla aşar, taş oluşumu için zemin hazırlar (20).

Kolesistitte hastaların çoğunluğu şişman olduğu için hasta normal ağırlığına getirilmelidir. Hasta normal ağırlıkta ise gereksinimi kadar enerji almalıdır (1).

### **Yağ**

Genellikle obstrüksiyona bağlı gelişen akut atak görüldüğünde safra kesesi inaktif hale getirilmelidir. Yağ safra kesesinin kasılmasına neden olur, Oddi sfinkteri ve keseyi uyararak hastanın durumunu daha da kötüleştirir. Bu sebeple düşük yağlı bir diyet uygulanır. Diyetin yağı enerjinin %20-25'i kadar olmalıdır. İlk dönemlerde günde 20-30 gram yağ önerilir. Bu miktar hasta tarafından tolere edilince 50 grama kadar arttırılabilir. Diyetin yağ miktarı çok azalır safra akımı uyarılamaz. Bu sebeple daha düşük yağlı diyetlerin kullanılması sakıncalı olabilir (1).

Doymuş yağ veya trans yağ asitlerinin fazla alımı safra kesesi vakasının artışı ile ilişkili iken çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri kolesistit riskini azaltmaktadır. Her gün 11.3 gram balık yağı alan safra kesesi hastalarında, %25 oranında safranin kolesterol doymuşluğunun azaldığı görülmüştür. Omega 3 ve omega 6 çoklu doymamış yağ asitlerinin her ikisi de koruyucu etkiye sahiptir (20).

Yapılan bir çalışmada (21) total ve doymuş yağ alımı ile semptomatik safra kesesi taşı hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğunu görülmüştür. Zeytinyağı ve ayçiçeği yağının

etkilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya (22) göre ise insanlarda safra lipid kompozisyonunda yağ asit profillerinin önemli derecede farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Kolesterolün konsantrasyonu ve total safra asitleri, zeytinyağlı diyeti tüketen hastalarda yükselmiştir. Safra salgısının total yağ içeriği, zeytinyağı grubunda oldukça yüksektir.

Hemşire Sağlık Çalışması (Nurses Health Study) tarafından yapılan, 80.718 kadının yer aldığı prospektif bir çalışmada, fındık ve fıstık tüketiminin arttırılmasının, kolesistektomi riskini azaltması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Günde 5 veya daha fazla fındık/fıstık vb. tüketen kadınların, hiç tüketmeyen kadınlara göre kolesistektomi riskinin %25 daha az olduğu saptanmıştır (23).

Kolesistit hastalarında et ile yapılan yemeklere yağ eklenmemeli, yemekler yağda kızartılmadan ızgara, haşlama veya fırında pişirilmelidir (1).

### **Karbonhidratlar**

Artmış diyetsel karbonhidrat, azalmış total yağ tüketimi, semptomatik safra kesesi taşı hastalığı gelişiminde risk faktörü arasında görülmektedir. Total diyetsel yağ, safra kesesi kasılmasını uyararak duodenumda kolesistokinin salınımını uyarır. Diyetsel karbonhidratlar, diyetsel yağlara göre kolesistokinin salınımı için daha az etkili bir uyarıcıdır. Artan diyetsel karbonhidratlar, diyetsel yağ alımının azalmasına ve kolesistokinin salınımının azalmasına yol açar ve safra kesesi akışı durur. Bu da bireylerde safra taşı oluşumuna yatkınlığı artırır. Diyetsel karbonhidrat artışı safra kesesi dismotilitesine neden olur (22).

Sükroz ve früktoz gibi rafine şekerlerin çok alınması kolesistitin gelişimi ile ilintilidir. Rafine karbonhidrantlardan yüksek diyet safranın daha yüksek kolesterol doyurganlığına neden olur (15).

Kolesistit gelişmiş bireylerde düşük yağlı diyet uygulandığı için enerjinin büyük kısmı karbonhidratlardan sağlanmalıdır. Bu sebeple diyetin karbonhidrat miktarı arttırılır (1).

### **Protein**

Kolesistit hastalarında protein normal sınırlarda hastanın gereksinimi kadar verilmelidir (1).

### **Vitamin ve Mineraller**

Safra taşı patogenezinde demir eksikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir (19). C vitamini, safra asitinin kolesterole dönü-

şümünde hız sınırlayıcı adım olan 7a hidroksilaz enzimi için kofaktördür. Böylece C vitamini, safra tuzunun kolesterole dönüşümünün ilerlemesiyle oluşan safra kesesi taşı önlediği görülmektedir. Dolayısı ile safra litojenisi de azalmaktadır. Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmaları tarafından 1988-1994 yılları arasında 7.042 kadın birey ile yapılan bir cross-sectional çalışmada serum C vitamini seviyesi ile kolesistit yaygınlığı arasında ters ilişki olduğu görülmüştür (24).

Safra kesesi epitel dokusu harabiyeti düşünülerek kolesistit hastalarında özellikle A ve C vitaminlerinden zengin bir diyet uygulanmalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin kaybının görülmesi için diyetin yağ miktarı çok azaltılmamalıdır (1).

### **Posa**

Posa suplementasyonu kolesterol saturasyon indeksini düşürerek kolesterol safra taşı oluşumunu azaltır. Çözünmez posa, intestinal geçişi hızlandırarak ve safrada artan kolesterol saturasyon indeksi ile ilişkili ikincil safra asitlerinin oluşumunu azaltarak kolesterol safra taşlarının gelişmesine karşı koruyucudur (16). Konstipasyon gelişen kolesistit hastalarının diyetlerinde posa miktarı arttırılmalıdır. Ayrıca gaz yapıcı besinlerden de kaçınılmalıdır (1).

### **Bitkisel Steroller ve Steroidler**

Bitkisel steroller ve steroidler gibi diyetle bitkiden türetilmiş ögeler, kolesterol taşlarının patogenezi ile ilişkilidir. İntestinal kolesterol emiliminin azalması sonucunda kolesterol taşlarının önlenmesinde etkilidir (16).

**Tablo 1.** Kolesistit semptomlarını uyaran gıdalar (15)

Sorun Çıkaran Gıdalar	Hastalarda Reaksiyon Oranı
Yumurta	%93
Domuz	%64
Soğan	%52
Kuş eti	%35
Süt	%25
Kahve	%22
Portakal	%19
Mısır	%15
Bezelye	%15
Fındık	%15
Elma	%6
Domates	%6

**Tablo 2.** Kaçınılması gereken besinler (23)

Yüksek Yağlı Yiyecekler	Düşük Yağlı Alternatifler
Tereyağı, domuz yağı, saf yağ, yağlar, ekmeğe sürülenler	Düşük yağlı/hafif ekmeğe sürülenler, yemekler için yağ spreyleri, reçel, bal
Tam yağlı süt, tam yağlı yoğurt	Kaymağı alınmış veya yarım kaymaklı süt, yarım yağlı krema, az yağlı süt ve az yağlı veya yağsız yoğurt
Tam yağlı peynir	Süzme peynir, hafif yumuşak peynirler, yağ azaltılmış çeddar peyniri, doğal düşük yağlı peynirler
Bisküvi, kek, fındık, gevrek gibi aperatif yemekler	Kızarmış çay kekleri, düşük yağlı patlamış mısır, meyve-sebze, kurutulmuş meyve, pirinç kekleri, pirinçli çay bisküvileri, az yağlı gevrek
Dondurma, muhallebi, turta gibi pudingler	Jöle, şekersiz jöle, düşük yağlı muhallebi, kaymaksız sütle yapılan pirinç muhallebisi, meyve püresi, konserve meyve, düşük yağlı yoğurtlar
Mayonez, krema gibi soslar	Hafif mayonez, salata sosu, hardal, limon suyu, yağsız salata sosu, domates bazlı soslar, salsa sos ve balsamik sos
Etler ve işlenmiş etler (sosis, salam, domuz eti, domuz pastırması, domuz budu, kuzu, biftek, biftek burgerler, yağlı konserveli balıklar	Tavuk, hindi, yağsız but, yağsız veya ekstra yağsız biftek kıyması, hindi kıyması, yağsız kırmızı et, balık

## KAYNAKLAR

1. Baysal A. Diyet El Kitabı. Hatiboğlu Yayınevi. 2014, Ankara.
2. Shaffer E. Epidemiology of gallbladder stone disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2006; 20/6: 981-996.
3. Dhar S., Gupta R., Chungoo R. Acalculous Cholecystitis. 2003, 5/4.
4. Schuld J., Glanemann M. Acute cholecystitis. Viszeralmedizin. 2015, 31: 163-165.
5. Yoshida M., Hasegawa H., Norimizu S. Accuracy of the Tokyo Guidelines for the diagnosis of acute cholangitis and cholecystitis taking into consideration the clinical practice pattern in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011; 18: 250-257.
6. Akçal T. Akut ve kronik kolesistit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi No: 28. 2002; 141-147.
7. Laura M., Eldon A., Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer, Gut and Liver. 2012; 6/2: 172-187.
8. Van der Linden W. Genetics of cholelithiasis. In Rotter JT, Samloff IM & Rimion DL, (eds.). Genetics and eterogeneity of common gastrointestinal disorders. Hepatology 1995. New York: Academic Press; 1980: 313-320.
9. Sarin K, Negi S, Dewan R. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. Hepatology 1995; 22: 138-141.
10. Hou L., Shu X., Gao Y. Anthropometric Measurements, Physical Activity, and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Chinese Women. Ann Epidemiol. 2009; 19/5: 344-350.
11. Tsai J., Leitzmann F., Willett C. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 80/1: 38-44.
12. Tsai J., Leitzmann F., Willett C. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. Gut. 2006; 55/5: 708-714.
13. De Leon P., Ferenderes R., Carulli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetes. Am J Dig Dis. 1978; 23: 710-716.
14. Nepokroeff M., Lakshmanan R., Ness C. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver betahydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. Arch Biochem Biophys. 1974; 160: 387-396.
15. Gaby A. Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones, Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones. Altern Med Rev. 2009; 14/3: 258-67.
16. Mendez-Sanchez N., Chavez-Tapia C., Motola-Kuba D. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. World Journal of Gastroenterology. 2005; 11/11: 1653-1657.
17. Ata N., Kucukazman M., Yavuz B. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. Can J-Gastroenterol. 2010; 25/5: 274-276.
18. Abdullah A., Peeters A. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: A metaanalysis of prospective cohort studies. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010; 9/3: 309-319.
19. Jessri M., Rashidkhan B. Dietary Patterns and Risk of Gallbladder Disease: A Hospital-based Case-Control Study in Adult Women. J Health Popul Nutr. 2015; 33/1: 39-49.
20. Méndez-Sánchez N., Zamora-Valdés D., Chávez-Tapia N. Role of diet in cholesterol gallstone formation. Clinica Chimica Acta. 2007; 376: 1-8.
21. Caroli-Bosc F., Deveau C., Peten E. Cholelithiasis and dietary risk factors: an epidemiologic investigation in Viduban, Southeast France. General Practitioner's Group of Viduban. Dig Dis Sci. 1998; 43: 2131-2137.
22. Yago M., Gonzalez V., Serrano P. Effect of the type of dietary fat on biliary lipid composition and bile lithogenicity in humans with cholesterol gallstone disease. Nutrition. 2005; 21: 339-47.
23. Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu F. Frequent nut consumption and decreased risk of cholecystectomy in women. Am J Clin Nutr. 2004; 80:76-81.
24. Simon J., Hudes E. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Arch Intern Med. 2000;160: 931-936.