

Artículo Original de Investigación

Prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con colelitiasis referidos al Hospital Universitario de Guayaquil
Prevalence of overweight and obesity in patients with cholelithiasis referred to the university Hospital of Guayaquil

Socrates Pozo Verdesoto *, Janet Gordillo Cortaza **, William Giler Cedeño ***, Jennifer Plaza Plaza ****

* Cirujano General. Docente de la Catedra de Epidemiología y Fundamentos de Cirugía de la Carrera de Obstetricia de la Universidad de Guayaquil.

** Médico Nutricionista. Docente Titular de la Cátedra de Bioquímica de la Carrera de Medicina de la Universidad de Guayaquil.

*** Médico Residente del Hospital Abel Gilbert Pontón. Ayudante de la Cátedra de Farmacología y Medicina Interna de la Universidad de Guayaquil.

**** Jefa de Emergencia del Hospital Duran-IESS. Médico Adscrito del Servicio de Cardiología del Hospital Luis Vernaza.

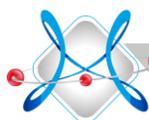
janetgordillo28@gmail.com

Resumen.

Introducción: La litiasis biliar es una patología frecuente dentro de las enfermedades del aparato digestivo, con etiología multifactorial. Los factores de riesgo constitucionales o inmodificables (género femenino, edad, genética) y los factores de riesgo ambientales o modificables (obesidad, dieta, hiperlipidemia, pérdida de peso) participan en la litogénesis. Está considerado como un problema de salud pública; más del 80% de los cálculos está formado por colesterol. Su tratamiento corresponde a la colecistectomía, siendo la laparoscopia el procedimiento de elección. Constituye la segunda patología de atención en la consulta externa de cirugía del Hospital Universitario de Guayaquil.

Objetivo: Estimar la prevalencia de colelitiasis en pacientes con sobrepeso y obesidad atendidos en el Hospital Universitario de Guayaquil e identificar si existe asociación entre ellas y factores influyentes como la edad y el sexo.

Material y métodos: Se realizó una investigación de tipo descriptiva retrospectiva de Enero a Septiembre del 2016, revisando 1.756 historias clínicas, que correspondieron a todos los pacientes referidos con diagnóstico de colelitiasis a la Consulta Externa de Cirugía General del Hospital Universitario de Guayaquil, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, seleccionándose 1.730 historias clínicas, por tener completos los datos de interés para el estudio. Se identificó edad, sexo, y el índice de masa corporal (IMC), obtenido a través de fórmula: peso Kg/talla (m²). La clasificación del estado nutricional se estableció de acuerdo con los valores determinados por la Organización Mundial de la Salud según IMC: bajo peso un valor menor 18.5; peso normal de 18.5 a 24.9; sobrepeso de 25 a 29.9 y obesidad mayor o igual a 30. El análisis estadístico se realizó por métodos descriptivos, en base de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y de porcentajes para las variables cualitativas. La validación estadística se realizó mediante los modelos de Chi cuadrado. A través del cálculo de Odds Ratio se determinó existencia de asociación y el riesgo, con un intervalo de confianza del 95, considerando un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel 2013 y SPSS versión 22 de IBM.



Resultados: El sobrepeso y la obesidad sumaron el 64% de los casos. La obesidad y colelitiasis fue mayor para el sexo femenino ($p=0.005$). Se encontró asociación significativa en pacientes con obesidad y colelitiasis en el grupo de más de 40 años. ($p=0.000$).

Conclusiones: El sobrepeso y obesidad tienen una alta prevalencia en los pacientes con colelitiasis, sobre todo si son mujeres y mayores de 40 años.

Palabras clave: Colelitiasis, Obesidad, Sobrepeso

Abstract.

Introduction: Biliary lithiasis is a common pathology within the diseases of the digestive system, with multifactorial etiology. Constitutional or unmodifiable risk factors (female gender, age, genetics) and environmental or modifiable risk factors (obesity, diet, hyperlipidemia, weight loss) participate in litogénesis. It is considered a public health problem; More than 80% of the calculations are made up of cholesterol. Its treatment corresponds to cholecystectomy, with laparoscopy being the procedure of choice. It constitutes the second pathology of attention in the outpatient surgery of the university Hospital of Guayaquil.

Objective: To estimate the prevalence of cholelithiasis in overweight and obese patients attended at the university Hospital of Guayaquil and to identify whether there is association between them and influencing factors such as age and sex.

Material and methods: A retrospective descriptive investigation was conducted from January to September 2016, reviewing 1,756 clinical histories, which corresponded to all patients referred with diagnosis of cholelithiasis to the external consultation of General surgery of the University Hospital of Guayaquil, of the Ministry of Public Health of Ecuador, selecting 1,730 clinical Histories, by having complete the data of interest for the study. Age, sex, and body mass index (BMI), obtained through formula: Weight Kg/Size (m²) were identified. The classification of the nutritional status was established according to the values determined by the World Health Organization according to BMI: low weight a lower value 18.5; Normal weight from 18.5 to 24.9; Overweight 25 to 29.9 and obesity greater than or equal to 30. Statistical analysis was performed by descriptive methods, based on averages and standard deviations for quantitative variables, and percentages for qualitative variables. Statistical validation was performed using Chi-squared models. Through the calculation of Odds Ratio was determined existence of association and risk, with a confidence interval of 95, considering a value of p less than 0.05 as statistically significant. For data processing and statistical analysis, the IBM Microsoft Excel 2013 and SPSS version 22 programs were used..

Results: Overweight and obesity amounted to 64% of cases. Obesity and cholelithiasis was higher for the female sex ($p = 0.005$). Significant association was found in patients with obesity and cholelithiasis in the group of more than 40 years. ($p = 0.000$).

Conclusions: Overweight and obesity have a high prevalence in patients with cholelithiasis, especially if they are women and older than 40 years.

Keywords: Cholelithiasis, Obesity, Overweight

Recibido: 9-12-2018

Revisado: 11-12-2018

Aceptado: 13-12-2018

Introducción.

La litiasis biliar (LB) es una patología frecuente dentro de las enfermedades del aparato digestivo, con etiología multifactorial, donde los factores de riesgo constitucionales o inmodificables (género femenino, edad, genética) y los factores de riesgo ambientales o modificables (obesidad, dieta,

hiperlipidemia, pérdida de peso, etc.) participan en la litogénesis (Figueiredo et al., 2017); (Castillo et al; 2016). Está considerado como un problema de salud pública; más del 80% de los cálculos están

formados por colesterol (Li et al., 2017); (Lu, 2017). Su tratamiento corresponde a la

colecistectomía, siendo la laparoscopia el procedimiento de elección, (Oliu et al., 2016). Constituye la segunda patología de atención en la consulta externa de cirugía del Hospital Universitario de Guayaquil.

El aspecto nutricional es de importancia, sobre todo por malos hábitos que favorecen el sobrepeso y la obesidad (Almora et al., 2012); (Calmerly et al., 2017). La ingesta elevada de carnes rojas se asoció con el riesgo de desarrollar cálculos biliares, ya que su consumo inhibió los transportadores de ácidos biliares por la trimetilamina, que indujo a la formación de los mismos. La L-carnitina y la trimetilamina dietéticas abundantes en la carne roja producen N-óxido de trimetilamina que puede inducir la formación de cálculos debido a los transportadores de ácidos biliares inhibidos en los hepatocitos (Koeth et al., 2013). Mientras que las dietas vegetarianas se asocian con menor desarrollo de litiasis biliar (McConnell et al., 2017).

El tipo de cálculos biliares principalmente de colesterol, se determinó que son más comunes por estudios en población europea (Nordenvall et al., 2017). El riesgo de formación de los mismos tiene una asociación negativa con un patrón dietético saludable en mujeres iraníes que incluía alta ingesta de verduras, frutas, productos lácteos bajos en grasa, nueces, granos integrales, jugo de frutas y pescado (Jessri y Rashidkhani 2015). Mientras que el bajo consumo en fibras y ricas en grasas constituyen factores de riesgo para desarrollar la litiasis vesicular (Calmerly et al., 2017).

Un metaanálisis mostró que el consumo de café cafeinado, se asoció negativamente con el riesgo de enfermedad por cálculos biliares en la población occidental, ya que la ingesta de café parece tener un efecto protector al estimular la secreción de colecistoquinina, lo que aumenta la motilidad de la vesícula biliar (Zhang et al., 2015). De igual manera el consumo de hasta 250 ml de té al día se asoció con una reducción del riesgo de presencia de cálculos biliares (Fei-Lin et al., 2018).

Yamanashi et al., (2018). En su estudio afirma que existe asociación entre los hábitos

alimentarios, los niveles plasmáticos de Colesterol, y la frecuencia de colelitiasis, además de otras patologías. La mayoría de los cálculos biliares (más del 80%), su principal componente es el colesterol, ya que su transporte a través de la membrana canalicular del hepatocito está asociado con el transporte de otros lípidos biliares: fosfolípidos y sales biliares. (Xu GQ 2014). La cantidad de colesterol transportada en micelas y vesículas varía con la tasa de secreción de sales biliares, y su incremento se encontró asociada al desarrollo de cálculos biliares en modelos experimentales (Del Pozo et al., 2017).

La incidencia de LB se eleva en forma paralela al incremento del IMC (Kapoor, et al., 2018); (McConnell et al., 2017). Existen factores de riesgo de riesgo para desarrollar cálculos biliares, entre los más importantes sedentarismo, obesidad, edad avanzada e hipercolesterolemia (Yamanashi et al., 2018). Se ha encontrado que los obesos, sintetizan una mayor cantidad de colesterol en el hígado, el cual se secreta en cantidades excesivas, lo que origina sobresaturación de colesterol, además existen otros factores involucrados en la fisiopatología de litiasis vesicular, como son la cristalización/nucleación del colesterol, reacciones de inflamación en la vesícula biliar, alteración en la secreción de mucinas (genes MUC) (Castro-Torres et al., 2014). Otros estudios confirman que la secreción de colesterol biliar está mediada por proteínas expresadas en la membrana canalicular del hepatocito, pero existen otras moléculas que influyen en el metabolismo y transporte del colesterol, expresadas en el hígado y en el intestino (Castro-Torres 2012). También existe agentes pronucleantes que cambian el estado del colesterol de fase líquida a sólida (Castro-Torres y Bermúdez-Camps., 2015).

El riesgo LB es mayor en las mujeres que en los hombres de todas las edades. En las mujeres jóvenes el riesgo alto se relaciona con el embarazo, paridad, tratamiento con anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en la menopausia (Vakhrushev, J y A. Khokhlacheva, N. 2016). Sin embargo en una revisión sistemática con metanálisis se concluyó que existe una asociación positiva de colelitiasis con la terapia de reemplazo hormonal, y que los

anticonceptivos orales no aumentan en riesgo de presentar esta patología (Wang et al., 2017). Es posible que la progesterona también actué como un factor litogénico, dado a que aumenta la saturación biliar del colesterol en humanos y en animales de experimentación.

La LB es una patología que se presenta con un alto porcentaje en mujeres que en hombres y que los factores hormonales, el aumento de peso sumado a los malos hábitos alimentarios contribuye a la formación de los mismos. Por lo que se sugiere, que a los pacientes con más factores de riesgos se les realice un examen de rutina ecográfico con la finalidad de evitar las complicaciones muy frecuentes como son la colecistitis aguda y pancreatitis coledociana (Sánchez et al., 2018).

Reconociendo la situación actual de esta problemática, debe estar orientado el manejo integral y multidisciplinario, con una reducción de peso en base al compartimiento graso, que contribuya a corregir las alteraciones metabólicas frecuentes asociadas al sobrepeso y obesidad y promover hábitos alimentarios saludables que permitan mejorar la calidad de vida de la población.

Objetivos

Estimar la prevalencia de colelitiasis en pacientes con sobrepeso y obesidad atendidos en el Hospital Universitario de Guayaquil e identificar si existe asociación entre ellas y factores influyentes como la edad y el sexo.

Material y métodos

Se realizó una investigación de tipo descriptiva retrospectiva de Enero a Septiembre del 2016, revisando 1.756 historias clínicas, que correspondieron a todos los pacientes referidos con diagnóstico de colelitiasis a la Consulta Externa de Cirugía General del Hospital Universitario de Guayaquil, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, seleccionándose 1.730 historias clínicas, por tener completos los datos de interés para el estudio. Se identificó edad, sexo, y el índice de masa corporal (IMC), obtenido a través de fórmula: peso Kg/talla (m²). La clasificación del estado nutricional se estableció de acuerdo con los valores determinados por la Organización Mundial de la Salud según IMC:

bajo peso un valor menor 18.5; peso normal de 18.5 a 24.9; sobrepeso de 25 a 29.9 y obesidad mayor o igual a 30.

El análisis estadístico se realizó a través de métodos descriptivos en base de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y de porcentajes para las variables cualitativas. La validación estadística se realizó mediante los modelos de Chi cuadrado. A través del cálculo de Odd Ratio se determinó existencia de asociación y el riesgo, con un intervalo de confianza del 95, considerando un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel 2013 y SPSS versión 22 de IBM..

Resultados y discusión

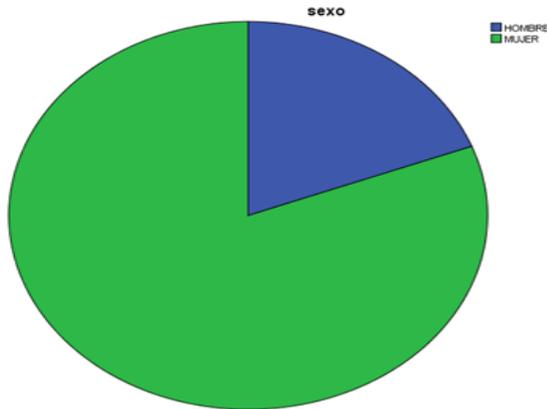
De 1730 pacientes con cuadro de colelitiasis atendidos de enero a septiembre del 2016, en la Consulta Externa del Servicio de Cirugía General, del Hospital Universitario, 1.398 correspondieron al sexo femenino, representando el 81% de los casos, mientras que el sexo masculino apenas llegó 332 casos, el 19%. (Figura 1). La razón de sexo femenino/masculino fue de 4.21. En cuanto a la edad, la media fue de 44.39 años con DE: 15.89, la mínima edad fue 14 años y la máxima 97. (Figura 2).

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido HOMBRE	332	19,2	19,2	19,2
MUJER	1398	80,8	80,8	100,0
Total	1730	100,0	100,0	

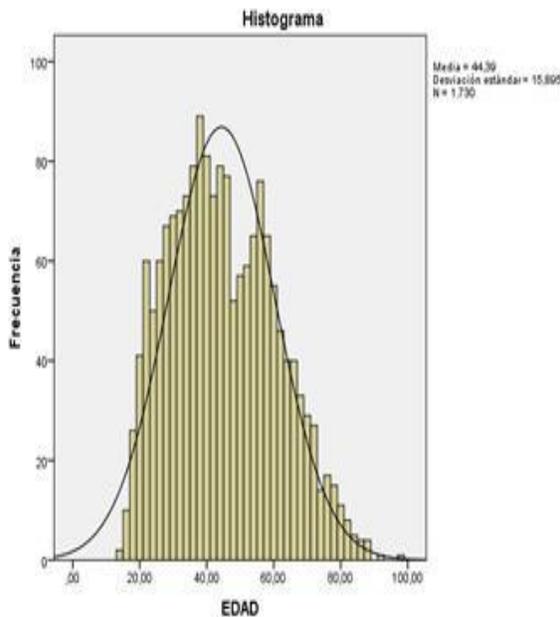
Fuente: Elaboración propia de los autores

Figura 1. Distribución de pacientes con colelitiasis según sexo



Fuente: Elaboración propia de los autores

Figura 2. Histograma de frecuencia de pacientes con colelitiasis según edad

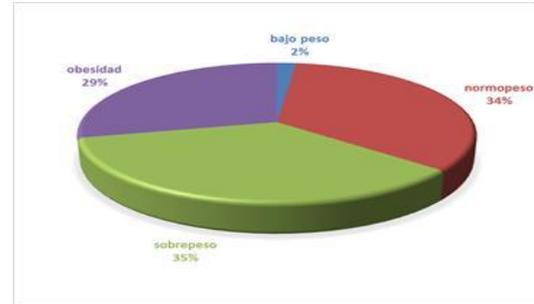


Fuente: Elaboración propia de los autores

La distribución de los casos según el estado nutricional se presentó de la siguiente manera: 31 (2%) con bajo peso, 594 (34%) normopeso, 611(35%) sobrepeso, y 494 (29%) obesidad. El sobrepeso y la obesidad sumaron el 64% de los casos, siendo la razón obesidad y

sobrepeso/normopeso en colelitiasis 1.86. (Figura 3).

Figura 3. Distribución de Colelitiasis según Estado Nutricional



Fuente: Elaboración propia de los autores

En relación a la asociación entre obesidad y colelitiasis de acuerdo al sexo de los pacientes se encontró que el porcentaje fue mayor en el sexo femenino: 30 %, mientras que para el sexo masculino fue de 22% (OR: 1.56; IC: 1.17 - 2.09 p=0.002).

Tabla 2. Estimación de riesgo colelitiasis y obesidad según sexo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para COLELITIASIS (CON / SIN)	1,566	1,171	2,096
Para cohorte SEXO = MUJER	1,080	1,031	1,130
Para cohorte SEXO = HOMBRE	,689	,539	,882



N de casos válidos	1730		
--------------------	------	--	--

Fuente: Elaboración propia de los autores

Se encontró mayor asociación de pacientes con obesidad y coleditiasis en el grupo de edad mayor de 40 años (OR: 2.31; IC: 1.89 - 2.82 p=0.000).

Tabla 3. Estimación de riesgo coleditiasis y obesidad según edad

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para COLELITIASIS (CON / SIN)	2,313	1,891	2,829
Para cohorte EDAD = MAS DE 40	1,559	1,407	1,728
Para cohorte EDAD = MENOS DE 40	,674	,608	,747
N de casos válidos	1730		

Fuente: Elaboración propia de los autores

Discusión

El género femenino predomina sobre el masculino con una razón de 4 a 1, el resultado está dentro los rangos encontrados en otros trabajos, que reportan 3 a 1 (Gaitán y Martínez 2014); (Figueiredo et al., 2017). Otros estudios, describen que la frecuencia

de coleditiasis aumenta con la edad y sobre todo a partir de los 40 años de edad, algo que si se encontró en el presente estudio. (Satendra et al., 2017); (Zamani et al., 2014).

Zamani et al., (2014), menciona que a una edad mayor existe una relación directa de desarrollar coleditiasis debido al mayor tiempo de exposición con otros factores de riesgo. El uso de anticonceptivos orales y la terapia hormonal de reemplazo en pacientes con sobrepeso y obesidad, elevan los niveles séricos de estrógenos, activando la secreción de bilis sobresaturada contribuyendo a la formación de cálculos.

El sobrepeso y obesidad son factores de riesgo asociados a coleditiasis, resultado que también se dio en el presente estudio, y que concuerda con el reportado por otros (Satendra et al., 2017); (Zamani et al., 2014); (Ahmed et al; 2017). La frase “obesa, femenina, fértil y de cuarenta” del inglés fat, female, fertile and forty; resume los mayores factores de riesgo para desarrollar cálculos biliares (Gómez, 2009). Sin embargo Kumar, et al, (2017), consideran que esta tendencia irá cambiando y según su estudio, mostró que la prevalencia se observa mayor en pacientes con sobrepeso y de peso normal, así como la razón hombre/ mujer es de 1 a 2,14, señalando además que está relación en un futuro se reducirá aún más. También en un estudio llevado a cabo en población pakistani, el criterio obesidad no tuvo una asociación significativa con la presentación de coleditiasis (Jaleel, F. et al., 2017). Esta variabilidad puede ser resultado en base a diferencias raciales y étnicas que a su vez reflejan características ambientales distintas, pero que incluso empiezan a preocupar por su incremento. (González-Hita et al., 2005); (Figueiredo et al., 2017); (Ogeng'o, 2017).

Conclusiones:

El factor de riesgo sobrepeso y obesidad, estuvo presente mayoritariamente en los casos de coleditiasis. La presencia de coleditiasis es mayor en el sexo femenino que en el masculino. El sexo femenino tuvo mayor asociación de obesidad con coleditiasis. También el sexo femenino y la edad superior a 40 años fueron los factores relacionados con mayor prevalencia de coleditiasis.

Referencias bibliográficas:

1. Ahmed, Y; Ahmad, F; Abdulrahman, F; Abdullah, A; Assal, S; Saif Abdullah, S; Saleh, A; Hadi, A; Alsuroji, S. (2017). Prevalence and Risk Factors for Gallstones among Population in Riyadh City, KSA 2017. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*; 69 (5):2384-2388.
2. Almora, C., Arteaga, Y., Plaza, T., Prieto, Y., Hernández, Z. (2012). Diagnóstico clínico y epidemiológico de la litiasis vesicular. Revisión bibliográfica. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 16(1), 200-214.
3. Camilleri, M; Malhi, H; Acosta, A. (2017). Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology* ;152(7):1656–70.
4. Castillo, C; Silva, F; Mondéjar, M. (2016). Fisiopatología y Factores de riesgo de la litiasis vesicular. In *Crescendo.Ciencias de la Salud.*; 3(2): 160-165.
5. Castro-Torres, I. (2012). Cholesterol gallstones formation: new scientific advances. *Rev GEN*. 66(1): 57-62.
6. Castro-Torres, I; Bermúdez-Camps, I. (2015). Fisiopatología de cálculos biliares de colesterol: la búsqueda de una diana terapéutica. *Rev Biomed*; 26 (13): 87-97.
7. Castro-Torres, IG., De la O-Arciniega, M., Bravo-Duarte, G., Gallegos-Estudillo, J., Domínguez-Ortíz, M., Martínez-Vázquez, M. (2014). Intestinal and hepatic Niemann-Pick C1L1 proteins: future therapeutic targets for cholesterol gallstones disease? *Eur J Pharmacol*. 728 (1): 77-81.
8. Del Pozo, R; Mardones, L; Villagrán, M; Muñoz, K; Roa, S; Rozas, F; Ormazábal, V; Muñoz, M. (2017). Efecto de una dieta alta en grasas en el proceso de formación de cálculos biliares de colesterol. *Rev Med Chile*, 145: 1099-1105.
9. Fei-Lin, Su; Chung-Hao, Li; Yin-Fan, Chang; Jin-Shang, Wu; Chih-Jen, Chang; Feng-Hwa, Lu; Yi-Ching, Yang. (2018). Moderate, but not heavy, tea drinking decreased the associated risk of gallstones in a Taiwanese population. *European Journal of Clinical Nutrition*. 72,1364–1372.
10. Figueiredo, J; Haiman, C; Porcel, J; Buxbaum, J; 4, Stram, D; Tambe, N; Cozen, W; Wilkens, L; Le Marchand, L; Setiawan, V. (2017). Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterology* , 7:153.
11. Frahat, J; Khalid, R; Nighat, B; Masood, J. (2017). Risk factors for gallstones; is 5 f mnemonic still valid?. *Professional Medical Journal* . 24(11):1675-1679.
12. Gómez, D. (2009). Clasificación y fisiopatología de los cálculos biliares. *Rev. Universidad de Medicina de Bogotá*, 50 (1), 91-97.
13. Jessri M, Rashidkhani B. (2015). Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women. *J Health Popul Nutr*. 33(1):39–49.
14. Julius A. Ogeng'o. (2017). Gallstone disease: a call to awareness in Subsaharan Africa. *Anatomy Journal of Africa*. 6 (2): 914 -915.
15. Kapoor, R., Sharma, R., Hingora, O., Roy, A., Ahmed, F. and Sinha, N. 2018. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. *Journal of Biological Sciences and Medicine*. 4(2):9-18.
16. Koeth, R., Wang, Z., Levison, B., Buffa, J., Org, E., Sheehy, B., et al. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 19(5):576–585. doi: 10.1038/nm.3145.
17. Kumar Satendra, Niranjana Ashutosh, Jagtab R, Rahul. (2017). Population based Study of Risk Factors of cholelithiasis in Delhi-NCR-Noida-Greater Noida Region-A Prospective Analysis. *International Journal of Contemporary Surgery*; 5(1): 42-46.
18. Kumar, P; Kumar, A; Singh, H; Goyal, K; Singh, H; Din, Tansila. (2017). "Epidemiology of gall stone disease in a tertiary care hospital, a changing trend in current perspective." *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, vol. 6(75): 5332.
19. Li, X; Guo, X; Ji, H; Yu, G; and Gao, P. (2018). "Gallstones in Patients with Chronic Liver Diseases," *BioMed Research International*, Article ID 9749802, 8 page.



20. Lu, Q. (2017). Problems needing attention in gallbladder benign diseases. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 16(4):349-354
21. McConnell, T; Appleby, P; Key, T. (2017). Vegetarian diet as a risk factor for symptomatic gallstone disease. *European Journal of Clinical Nutrition*; 71: 731–735.
22. Nordenvall, C., Oskarsson, V., Wolk, A. (2016). Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study of women and men. *Eur J Nutr.* 57(1):75-81
23. Oliu, Hernán, de la Cruz, N; Nazario, A; Domínguez, E. (2016). Criterios actuales sobre el tratamiento laparoscópico en pacientes con enfermedades benignas de la vesícula biliar. *MEDISAN*, 20(11), 2420-2429.
24. Sánchez, I; Vegas, T; Alonso, R; Domínguez, D; Guerrero, F; García, M; López, R; Fernández, V. (2018). Utilidad y fiabilidad de la ecografía clínica abdominal en medicina familiar: hígado, vías biliares y páncreas. *AtenPrimaria*; 50(5):306-315
25. Vakhrushev, J; Khokhlacheva, N. (2016). Gallstone disease: Epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Archive of Internal Medicine.* 6(3):30-35.
26. Wang, S., Wang, Y., Xu, J., Chen, Y. (2017). Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(14), e6556.
27. Xu, G., Xu, C., Chen, H., Liu, S., Teng, X., Xu, G., et al. (2014). Association of caveolin-3 and cholecystokinin A receptor with cholesterol gallstone disease in mice. *World. J. Gastroenterol.* 20(28): 9513-8.
28. Yamanashi, Y; Takada, T; Suzuki, H. (2018). Associations between Lifestyle-Related Diseases and Transporters Involved in Intestinal Absorption and Biliary Excretion of Cholesterol. *Biol. Pharm. Bull.* 41(1): 1-10.
29. Zamani, F; Sohrabi, M; Alipour, A; Motamed, N; Sima, F; Pirzad, R; Abedi, K; Maadi, M; Ajdarkosh, H; Hemmasi, G; Khonsari, M. (2014). Prevalence and Risk Factors of Cholelithiasis in Amol City, Northern Iran: A Population Based Study. *Archives of Iranian Medicine* , 17(11):750-754.
30. Zhang, Y., Li, W., Sun, Y., Zhu, R., Wang, W. (2015). Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 42(6):637–648.