

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά για την συμβολή τους στην εκπόνηση της πτυχιακής αυτής εργασίας:

- Τον Χειρουργό Ιατρό και καθηγητή του Α.Τ.Ε.Ι Σητείας κ. Πλεξουσάκη Μανώλη, για την πολύτιμη βοήθειά του από την έναρξη μέχρι και την ολοκλήρωση των εργασιών της μελέτης, καθώς και για την εισήγησή της.
- Τον τέως επίκουρο καθηγητή του Α.Τ.Ε.Ι Σητείας κ. Πάσσο Μιχαήλ, για την ανάδειξη του θέματος και την βοήθειά του στην πορεία της μελέτης.
- Τον καθηγητή Πληροφορικής του Α.Τ.Ε.Ι Σητείας κ. Δημητροπούλακη Πέτρο για τη βοήθειά του στην στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης.
- Τη Διεύθυνση και την Χειρουργική κλινική του Νοσοκομείου Σητείας, για την ευγενική υποστήριξη των εργασιών της μελέτης.
- Τους ίδιους τους συμμετέχοντες, για την εμπιστοσύνη που μας έδειξαν και την πολύτιμη παρουσία τους στα σχέδια της μελέτης.

*Στους αγαπημένους μου
Ανδρέα και
Κωνσταντίνα*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Α! ΜΕΡΟΣ
(ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

- Εμβρυολογία.....8
- Ήπαρ.....8
- Αγγείωση ήπατος.....8
- Ηπατικοί πόροι.....9
- Χοληδόχος κύστη.....9
- Κυστικός πόρος.....9
- Χοληδόχος πόρος.....10
- Σφιγκτήρας του Oddi.....10
- Αγγείωση χοληφόρων.....10
- Λεμφική αποχέτευση - νεύρωση
χολαγγείων.....10

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ

- Έκκριση και ροή της χολής.....11
- Αποθήκευση της χολής.....11
- Σύσταση της χολής.....12
- Χολικά άλατα.....12
- Φωσφολιπίδια.....13
- Χοληστερόλη.....13
- Ρύθμιση κένωσης της χοληδόχου κύστης.....14
- Σχηματισμός χολόλιθων.....15

3. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΧΟΛΟΛΙΘΩΝ

- Συμπτωματική και ασυμπτωματική χολολιθίαση -
ενδείξεις για χειρουργική
επέμβαση.....16

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Συμπτώματα και σημεία.....17
- Αιματολογικές και βιοχημικές
εξετάσεις.....17
- Απεικονιστικές εξετάσεις.....18
- Διαφορική διάγνωση.....19

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Συντηρητική (μη χειρουργική)
θεραπεία.....19
- Χειρουργική θεραπεία.....20
- Πρόγνωση.....23

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΟΛΟΛΙΘΩΝ

- Χοληστερινικοί - χολερυθρινικοί -
μικτοί.....25

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Παθογεννητικοί μηχανισμοί σχηματισμού χοληστερινικών λίθων.....25
- Παθογεννητικοί μηχανισμοί χολόλιθων χρωστικών ουσιών.....29

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

A. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Εθνικότητα.....30
- Φυλή.....32

B. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

- Φύλο και ηλικία.....33

Γ. ΜΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Λιπίδια ορού.....35
- Γενετική - κληρονομικότητα.....36
- Οιστρογόνα και αριθμός γεννήσεων.....38
- Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ).....40
- Σακχαρώδης διαβήτης.....41
- Ινσουλίνη.....42
- Φάρμακα
 1. Λιπιδαιμικοί παράγοντες.....42
 2. Ceftriaxone sodium.....42
 3. Octreotide.....42
- Στάση του εντέρου.....43
- Βακτηριδιακή μόλυνση.....43
- Άλλες ασθένειες ή επεμβάσεις.....44
- Τραυματισμός του νωτιαίου μυελού.....46

Δ. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Παχυσαρκία.....47
- Αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη.....47
- Δίαιτα και νηστεία.....49
- Λιπαρά διατροφή.....51
- Διαιτητική χοληστερόλη.....51
- Κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....52
- Υδατάνθρακες δίαιτας.....54
- Φυτικές ίνες.....55
- Πρωτεΐνες.....56
- Άλλα διατροφικά στοιχεία57

Ε. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

- Σωματική δραστηριότητα.....59
- Αλκοόλ.....59
- Κατανάλωση καφέ.....60

• Καπνιστική συνήθεια.....	60
4. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗΣ.....	62

Β! ΜΕΡΟΣ (ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ)

1. ΣΤΑΔΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

• Σχεδιάγραμμα σταδίων μελέτης.....	68
• Στάδια ερευνητικού πρωτοκόλλου αναλυτικά:	
1 ^ο στάδιο.....	69
2 ^ο στάδιο.....	69
3 ^ο στάδιο.....	72
4 ^ο στάδιο.....	72
• Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης.....	72
• Προτάσεις.....	74

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

• Δημογραφικά στοιχεία.....	76
• Ανθρωπομετρικά στοιχεία (βάρος – ύψος – ΔΜΣ).....	79
• Κληρονομικό ιστορικό χολολιθίασης.....	83
• Ατομικό ιστορικό (ασθένειες ή/και επεμβάσεις).....	83
• Χρόνια χρήση φαρμάκων.....	84
• Καπνιστική συνήθεια.....	85
• Φυσική δραστηριότητα.....	85
• Αριθμός κυήσεων και λήψη ορμονών (μόνο για γυναίκες).....	86
• Ιστορικό υποθερμιδικής δίαιτας.....	87
• Συμπληρώματα διατροφής.....	87
• Αριθμός γευμάτων / ημέρα – τόπος κατανάλωσης.....	87
• Αλλαγή όρεξης μετά την επέμβαση.....	88
• Αιματολογικές – βιοχημικές εξετάσεις.....	89
• Συμπτώματα από το γαστρεντερικό προ και μετά επέμβαση.....	92
• Διατροφικές συνήθειες.....	95

3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

• Δημογραφικά στοιχεία.....	101
• Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	102
• Κληρονομικό ιστορικό χολολιθίασης.....	104
• Ατομικό ιστορικό (ασθένειες ή/και επεμβάσεις).....	104

• Χρόνια χρήση φαρμάκων.....	105
• Καπνιστική συνήθεια.....	105
• Φυσική δραστηριότητα.....	105
• Αριθμός κυήσεων και λήψη ορμονών (μόνο για γυναίκες).....	106
• Ιστορικό υποθερμιδικής δίαιτας.....	106
• Συμπληρώματα διατροφής.....	107
• Αριθμός γευμάτων / ημέρα - τόπος κατανάλωσης.....	108
• Αλλαγή όρεξης για φαγητό μετά την επέμβαση.....	108
• Εργαστηριακές εξετάσεις.....	109
• Συμπτώματα από το γαστρεντερικό προ και μετά επέμβαση.....	112
• Διατροφικές συνήθειες.....	114
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	119
5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	122

**Γ! ΜΕΡΟΣ
(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)**

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ.....	125
---	------------

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ - ΑΤΟΜΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ.....	128
---	------------

ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΕΡΙΔΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΥΡΑΜΙΔΑ USDA (Ομάδες τροφίμων).....	131
---	------------

ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ (ανάλυση διατροφικών στοιχείων).....	132
--	------------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	134
--------------------------	------------

Α! ΜΕΡΟΣ

(ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Εμβρυολογία

Η διάπλαση του ήπατος και των χοληφόρων αρχίζει την 3^η εμβρυϊκή εβδομάδα. Το ηπατικό εκκόλπωμα σχηματίζεται από το ενδοδερμικό επιθήλιο στα όρια του πρόσθιου και μέσου εντέρου. Ο αυλός του χοληδόχου πόρου εμφανίζεται την 6^η εβδομάδα και επεκτείνεται προοδευτικά προς τα

ενδοηπατικά χοληφόρα, ενώ μέχρι την 12^η εβδομάδα η χοληδόχος κύστη είναι ακόμα συμπαγής.

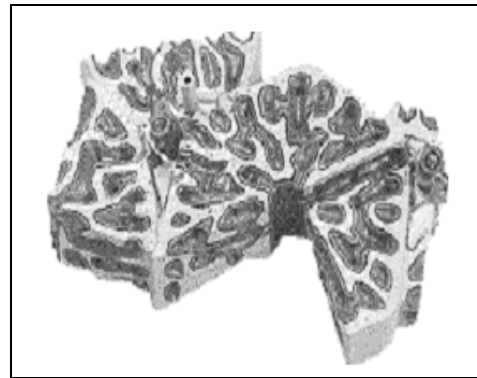
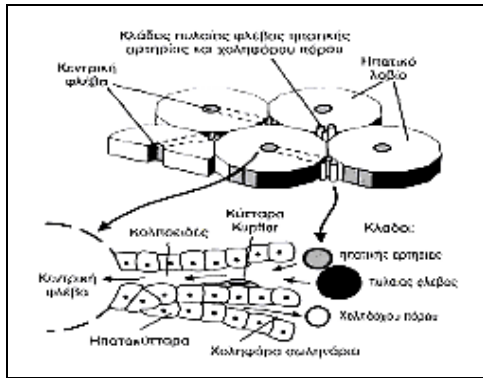
Ήπαρ

Βασική λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λόβιο (εικόνα 1), ένα κυλινδρικό μόρφωμα που έχει διάμετρο 0,8-2 και μήκος μερικά χιλιοστομέτρα. Το ηπατικό λόβιο είναι συγκροτημένο γύρω από μια κεντρική φλέβα και κυρίως αποτελείται από πολλούς ηπατοκυτταρικούς δίσκους (εικόνα 2), οι οποίοι έχουν ακτινοειδή διάταξη γύρω από την κεντρική φλέβα. Συνήθως κάθε ηπατικός δίσκος έχει πάχος δύο κυττάρων. Στα διάκενα των γειτονικών κυττάρων βρίσκονται μικρά χοληφόρα σωληνάκια, που εκβάλλουν στους τελικούς χοληφόρους πόρους, που βρίσκονται στα διαφραγμάτια ανάμεσα στα γειτονικά ηπατικά λόβια. Στα διαφραγμάτια αυτά βρίσκονται και μικρές διακλαδώσεις της πυλαίας φλέβας (που συγκεντρώνεται όλο το αίμα που διέρχεται από έντερο, σπλήνα και πάγκρεας).

Αγγείωση ήπατος

Το ήπαρ παρουσιάζει ιδιαιτερότητα όσον αφορά την αγγείωσή του. Συγκεκριμένα, στα λόβια προσέρχεται αίμα τόσο με την ηπατική αρτηρία, όσο και με την πυλαία φλέβα. Η ηπατική αρτηρία (κλάδος της κοιλιακής αορτής), μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα, ενώ η πυλαία φλέβα μεταφέρει αίμα που προέρχεται από όλο σχεδόν το πεπτικό σύστημα.

Η πυλαία φλέβα στις πύλες του ήπατος χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο. Εντός του ήπατος η πυλαία φλέβα διαμορφώνει ένα σύστημα τριχοειδικού τύπου -τα ηπατικά κολποειδή- όπου το αίμα που μεταφέρεται μπορεί να υποστεί μεταβολικές διαδικασίες. Οι ηπατικές αρτηρίες επίσης τροφοδοτούν τα κολποειδή με οξυγονωμένο αίμα. Το αίμα στη συνέχεια αποχετεύεται προς τις ηπατικές φλέβες, οι οποίες με την σειρά τους εκβάλλουν στη κάτω κοίλη φλέβα. Αυτή η ιδιαίτερη ροή αίματος μέσα από το ήπαρ, επιτρέπει στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα κολποειδή τριχοειδή του ήπατος, να απομακρύνουν μικρόβια και άλλο σωματιδιακό υλικό που μπορεί να έχουν περάσει προς το αίμα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Παράλληλα επιτρέπει στα ηπατοκύτταρα να έρθουν σε στενή σχέση με τις απορροφούμενες από το έντερο ουσίες, ώστε να επιτευχθούν οι απαραίτητες μεταβολικές διεργασίες.



Εικόνα 1: Δομή ηπατικού λοβίου

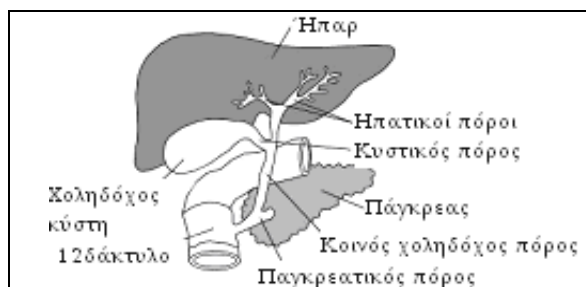
Εικόνα 2: Ηπατοκυτταρικούς δίσκους

Ηπατικοί πόροι

Από τα χοληφόρα τριχοειδή με διαδοχικές συνενώσεις σχηματίζονται δύο αριστεροί και δύο δεξιό χοληφόροι πόροι, που συνενούμενοι στην συνέχεια σχηματίζουν τον αριστερό και τον δεξιό ηπατικό πόρο αντίστοιχα (εικόνα 3). Η συνένωσή τους (0,25–6 cm στις πύλες του ήπατος), σχηματίζει τον κοινό ηπατικό πόρο, ενώ συχνές είναι οι παραλλαγές στην διακλάδωση του ηπατικού δένδρου και ιδιαίτερα του δεξιού ηπατικού πόρου (25% των περιπτώσεων).

Χοληδόχος κύστη

Στα όρια μεταξύ αριστερού και δεξιού λοβού, σε αύλακα της κάτω επιφάνειας του ήπατος, βρίσκεται η χοληδόχος κύστη, ένα σακοειδές μόρφωμα με χωρητικότητα 40–50 cm³. Το σώμα της πριν σχηματίσει τον αυχένα και μεταπέσει στον κυστικό πόρο, παρουσιάζει μια διάταση, το θύλακα του Hartman. Ο βλεννογόνος της αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, που συχνά οι πτυχές του καταδύονται ανάμεσα στις ίνες του μυϊκού χιτώνα (κρύπτες του Luschka). Τα βλεννογόνια κύτταρα του αυχένα εκκρίνουν βλέννη, ενώ οι αδένες του πυθμένα και του σώματος έχουν κυρίως απορροφητική παρά εκκριτική λειτουργία. Η αφθονία ελαστικών ινών του τοιχώματός της, επιτρέπουν την μεγάλη διάταση του οργάνου σε περίπτωση απόφραξης. Η χοληδόχος κύστη έρχεται σε άμεση επαφή με το εγκάρσιο κόλο και την 1^η μοίρα του 12δακτύλου, ενώ συχνές είναι οι ανατομικές παραλλαγές της.



Εικόνα 3:

Ανατομία των χοληφόρων

Κυστικός πόρος

Το μήκος του κυστικού πόρου είναι 1-6 cm και το εύρος του 2-5 mm. Ο βλεννογόνος του παρουσιάζει ελικοειδή πτυχή σχηματίζοντας την βαλβίδα του Heister, πριν την συνένωσή του με τον κοινό ηπατικό πόρο. Ο κυστικός πόρος, ο κοινός ηπατικός και η κάτω επιφάνεια του ήπατος, σχηματίζουν το τρίγωνο του Calot.

Χοληδόχος πόρος

Ο χοληδόχος πόρος αποτελεί την συνέχεια της ένωσης του κοινού ηπατικού πόρου με τον κυστικό πόρο. Το μήκος του ποικίλει από 5-15 cm και το εύρος από 0,5- 1,2 cm με μικρή αύξηση κατά την πρόοδο της ηλικίας. Περιέχει άφθονες ελαστικές ίνες και καθόλου μυϊκό ιστό. Ο χοληδόχος πόρος, διαιρείται σε 4 επιμέρους τμήματα που κατά σειρά από πάνω προς τα κάτω είναι:

- υπερδωδεκαδακτυλικό,
- οπισθοδωδεκαδακτυλικό,
- παγκρεατικό και
- ενδοτοιχωματικό (ενδοδωδεκαδακτυλικό).

Το τελευταίο τμήμα είναι ανατομικά πιο περίπλοκο, καθώς ο χοληδόχος πόρος και ο μείζων παγκρεατικός πόρος (εικόνα 3) συμβάλλουν και διαπερνούν λοξά το τοίχωμα του 12δακτύλου, εμφανίζοντας απότομη μείωση του εύρους και αύξηση του πάχους του τοιχώματός, καταλήγοντας στο φύμα του Vater (μικρή θηλή στο τοίχωμα της 2^{ης} μοίρας του 12δακτύλου).

Σφιγκτήρας του Oddi

Τα τελικά τμήματα του χοληδόχου πόρου και του παγκρεατικού πόρου περιβάλλονται από σύμπλεγμα των μυϊκών ινών του σφιγκτήρα του Oddi, που έχει μήκος 0,6-3 cm και παρουσιάζει 4 μοίρες. Ο σφιγκτήρας αυτός έχει διαφορετική εμβρυολογική προέλευση από τα χοληφόρα όπως και από τον μυϊκό χιτώνα του 12δακτύλου.

Αγγείωση των χοληφόρων

Η αιμάτωση των χοληφόρων γίνεται από την δεξιά ηπατική και την άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Η κυστική αρτηρία (κλάδος της ηπατικής) αιματώνει την χοληδόχο κύστη, τον κοινό ηπατικό και το υπερδωδεκαδακτυλικό τμήμα του χοληδόχου πόρου, ενώ η ηπατική μαζί με την οπίσθια άνω παγκρεατική και τις οπισθοδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες, αιματώνουν το υπόλοιπο τμήμα του χοληδόχου πόρου. Η φλεβική αποχέτευση γίνεται με τις κυστικές φλέβες και ένα επιχοληδοχικό δίκτυο φλεβών, προς τις ηπατικές φλέβες. Στην πυλαία φλέβα καταλήγουν μόνο οι φλέβες από τον κατώτερο χοληδόχο πόρο.

Η **λεμφική αποχέτευση** των χοληφόρων γίνεται από ένα λεπτό δίκτυο λεμφαγγείων, από τα χοληφόρα προς τους

περιχοληδοχικούς αδένες, τους οπίσθιους παγκρεατοδωδεκαδακτυλικούς και τελικά προς τους λεμφαδένες της κοιλιακής αρτηρίας

Νεύρωση των χολαγγείων

Τα χολαγγεία δέχονται τόσο συμπαθητική όσο και παρασυμπαθητική νεύρωση. Οι συμπαθητικές ίνες ξεκινούν από τα κοιλιακά γάγγλια, ακολουθούν την πορεία των ηπατικών αρτηριών και ελέγχονται από τα Θ7 - Θ9 τμήματα του νωτιαίου μυελού, διαμέσου προγαγγλιακών ινών που πορεύονται με το μείζον σπλαχνικό νεύρο. Οι ίνες αυτές μεταβιβάζουν κυρίως το αίσθημα του πόνου.

Ο ρόλος του πνευμονογαστρικού νεύρου συνίσταται σε δευτερεύοντα ερεθισμό της χοληδόχου κύστης, που συνδυάζεται με την κεφαλική φάση της γαστρικής έκκρισης μέσω του παρασυμπαθητικού (έκκριση ορμονών) ή με διάφορα εντερικά αντανακλαστικά, με αποτέλεσμα την πρόκληση ασθενών συσπαστικών κινήσεων στην χοληδόχο κύστη. Εξάλλου είναι γνωστό ότι το πνευμονογαστρικό αυξάνει τον τόνο της χοληδόχου κύστης σε αντίθεση με τα συμπαθητικά νεύρα.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΚΑΙ ΡΟΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ

Έκκριση και ροή της χολής

Στο ήπαρ παράγεται χολή από τα ηπατικά κύτταρα, σε ποσότητα που ποικίλλει από 600-1200 ml /24ωρο. Η χολή εκκρίνεται μέσα στα μικροσκοπικά χοληφόρα σωληνάκια, τα οποία βρίσκονται ανάμεσα στα ηπατικά κύτταρα των ηπατικών δίσκων. Τα χοληφόρα σωληνάκια μέσα στα οποία ρέει η χολή, φέρονται προς την περιφέρεια, στα μεσολόβια διαφράγματα, όπου εκβάλλουν στους τελικούς χοληφόρους πόρους.

Από τους χοληφόρους πόρους η χολή ρέει σε προοδευτικά αυξανόμενους σε μέγεθος αγωγούς και τελικά φτάνει στον κοινό ηπατικό πόρο και τον κοινό χοληδόχο πόρο, από τον οποίο είτε ρέει απευθείας στο 12δάκτυλο είτε εκτρέπεται με τον κυστικό πόρο προς την χοληδόχο κύστη. Κατά τη διαδρομή της χολής από αυτές τις χοληφόρες οδούς, προστίθεται προς την αρχική χολή και μια δευτερεύουσα έκκριση, μέσω διέγερσης από την εκκριματίνη, που αποτελείται από υδατικό διάλυμα ιόντων νατρίου και διττανθρακικών, που σε πολλές περιπτώσεις αυξάνει το ολικό ποσό της χολής ακόμα και κατά 100%.

Αποθήκευση της χολής

Η χοληδόχος κύστη παρά τον μικρό όγκο της (30-60 ml), έχει την ικανότητα αποθήκευσης χολής που εκκρίνεται σε χρονικό διάστημα 12 ωρών. Αυτό οφείλεται στην μεγάλη απορροφητική ικανότητα του βλεννογόνου της (μεγαλύτερη από οποιαδήποτε άλλη επιφάνεια στο ανθρώπινο σώμα), με αποτέλεσμα την συμπύκνωση της συλλεγόμενης χολής. Οι ουσίες που απορροφώνται είναι κυρίως νερό, νάτριο, χλώριο

και ηλεκτρολύτες, ενώ η αρχική ποσότητα σε χολικά άλατα, χοληστερόλη, λεκιθίνη και χολερυθρίνη παραμένει σταθερή. Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης έχει επίσης εκκριτική ικανότητα και συγκεκριμένα εκκρίνει βλέννη σε ποσό 20ml/24ωρο, που αποσκοπεί στο να προστατεύει τον βλεννογόνο της από την λυτική δράση της χολής.

Σύσταση της χολής

Στην χολή που εκκρίνεται αρχικά από το ήπαρ, περιέχονται μεγάλα ποσά χολικών οξέων, χοληστερόλης και άλλων οργανικών συστατικών, ενώ η επιπρόσθετη έκκριση κατά την διαδρομή της στις χοληφόρες οδούς, αποτελείται κυρίως από υδατικό διάλυμα ιόντων νατρίου και διτανθρακικών που αυξάνουν το τελικό ποσό της χολής (έως και 100%). Στον πίνακα που ακολουθεί αναγράφονται τα συστατικά της χολής κατά την αρχική έκκριση από το ήπαρ, καθώς και μετά την συμπύκνωσή της από την χοληδόχο κύστη.

ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ

Ευστατικά χολής	Χολή ήπατος	Χολή χοληδόχου κύστης
Νερό	97,5 gm/100ml	92 gm/100ml
Χολικά άλατα	1,1 gm/100ml	6 gm/100ml
Χολερυθρίνη	0,04 gm/100ml	0,3 gm/100ml
Χοληστερίνη	0,1 gm/100ml	0,3 έως 0,9 gm/100ml
Λιπαρά οξέα	0,12 gm/100ml	0,3 έως 1,2 gm/100ml
Λεκιθίνη	0,04 gm/100ml	0,3 gm/100ml
Νάτριο	145 MEq/L	130 MEq/L
Κάλιο	5 MEq/L	12 MEq/L
Ασβέστιο	5 MEq/L	23 MEq/L
Χλώριο	100 MEq/L	25 MEq/L
Διτανθρακικά	28 MEq/L	10 MEq/L

Πίνακας 1.

Χολικά άλατα

Η σύνθεση των χολικών αλάτων γίνεται από τα ηπατικά κύτταρα με ρυθμό 0,6 gm/24ωρο, με πρόδρομη ουσία την χοληστερόλη. Αναλυτικότερα στο ήπαρ ένα μέρος της χοληστερόλης που προέρχεται είτε από τις τροφές είτε από ενδογενή σύνθεση, υφίσταται υδροξυλίωση (7-α - υδροξυλίωση), σχηματίζοντας χολικό και χηνοδεσοξυχολικό οξύ, σε ίσες περίπου ποσότητες, που αποτελούν το 80% των χολικών οξέων. Τα οξέα αυτά ονομάζονται πρωτογενή και μετά την παραγωγή τους συνδέονται κατά κύριο λόγο με γλυκίνη και σε μικρότερο βαθμό με ταυρίνη (σε αναλογία 3/1). Έτσι προκύπτουν τα χολικά άλατα (γλυκοχολικό, ταυροχολικό κ.λ.π), μορφή με την οποία τελικά εκκρίνονται μέσα στην χολή. Ένα μεγάλο μέρος των χολικών αλάτων επαναρροφάται από την νήστιδα και τον ειλεό προς την

πυλαία φλέβα και το ήπαρ, ενώ το υπόλοιπο διασπάται από τα βακτηρίδια του εντέρου σχηματίζοντας τα δευτερογενή χολικά οξέα (δεσοξυχολικό και λιθοχολικό), η μεγαλύτερη ποσότητα των οποίων επαναρροφάται από το τοίχωμα του εντέρου. Με αυτό τον τρόπο το 94% των χολικών αλάτων επιστρέφουν μέσω της κυκλοφορίας στο ήπαρ (εντεροηπατικός κύκλος), ενώ ένα μικρό ποσοστό χάνεται με τα κόπρανα, αναπληρούμενο από το ήπαρ με νέα σύνθεση.

Ο ρόλος των χολικών αλάτων συνίσταται:

- Στη γαλακτωματοποιητική δράση τους στο λίπος της τροφής, με την οποία επιτυγχάνεται κατάτμηση των σταγονιδίων του λίπους σε μικροσκοπικά σταγονίδια, πάνω στα οποία μπορεί να δράσουν οι λιπάσες που εκκρίνονται με το παγκρεατικό υγρό.
- Στην απορρόφηση των λιπαρών οξέων, μονογλυκεριδίων, χοληστερόλης και άλλων λιπιδίων, μέσω του σχηματισμού μικροσκοπικών συμπλεγμάτων με αυτά που ονομάζονται μικκύλια, μορφή απαραίτητη για την μεταφορά τους προς τον βλεννογόνο του εντέρου όπου απορροφούνται.

Επιπλέον στο ρόλο της χολής και των χολικών οξέων περιλαμβάνονται:

- Η έκκριση ύδατος κατά την είσοδό τους στο παχύ έντερο, προάγοντας έτσι την κάθαρση του οργάνου.
- Η αποβολή φαρμάκων, ιόντων και ενδογενών ενώσεων.
- Η έκκριση πρωτεϊνών σημαντικών στην γαστρεντερική λειτουργία.
- Η έκκριση χολερυθρίνης ως προϊόν αποδόμησης της αίμης των κατεστραμμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η διαθεσιμότητα των χολικών αλάτων, επηρεάζει ανάλογα και το ποσό της χολής που εκκρίνεται από το ήπαρ το 24ωρο, ενώ διάφορες παθολογικές καταστάσεις που παρεμποδίζουν την επαναρρόφησή τους (π.χ. χολικά συρίγγια), αυξάνουν τον ρυθμό σύνθεσής τους από το ήπαρ ώστε η δεξαμενή τους στον οργανισμό να είναι σταθερή.

Φωσφολιπίδια

Τα φωσφολιπίδια και ειδικότερα η λεκιθίνη που αποτελεί το 90% των φωσφολιπιδίων της χολής παράγονται κυρίως στο ήπαρ, ενώ μια σημαντική ποσότητα προσλαμβάνεται και από τις τροφές.

Κατά την αποθήκευση της χολής στην χοληδόχο κύστη, τα φωσφολιπίδια συνδέονται μηχανικά με την χοληστερόλη

και τα χολικά οξέα και σχηματίζουν υπομικροσκοπικά μικκύλια, μέσα στα οποία κάθε ένα από τα τρία αυτά συστατικά βρίσκεται σε συγκεκριμένη εκατοστιαία αναλογία.

Βασική παθοφυσιολογική σημασία έχει το γεγονός ότι από την ποσότητα της λεκιθίνης μέσα στο μικκύλιο εξαρτάται η διαλυτότητα της χοληστερόλης μέσα σε αυτό.

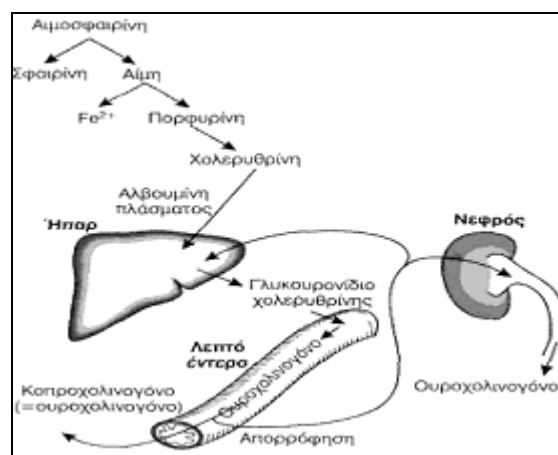
Χοληστερόλη

Είναι το τρίτο βασικό λιπίδιο της χολής και προέρχεται είτε από το ήπαρ όπου συντίθεται, είτε από τις τροφές μέσω απορρόφησής του από τον βλεννογόνο του 12δακτύλου και της νήστιδος. Σε μικρές ποσότητες επίσης προέρχεται από τα αποφολιδοθέντα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου.

Η αναλογία των τριών στοιχείων που περιγράφηκαν μέσα στο μικκύλιο, είναι εξαιρετικά σημαντική για την ποιότητα της χολής. Η ύπαρξη ακόρεστου σε χοληστερόλη μικκυλίου και συνεπώς ακόρεστης σε χοληστερόλη χολής, σημαίνει ύπαρξη ``μη λιθογόνου χολής``.

Από τις υπόλοιπες χημικές ουσίες που περιέχονται στην χολή, σπουδαιότερη φαίνεται να είναι η **χολερυθρίνη**, η οποία αποτελεί ένα από τα κυριότερα τελικά προϊόντα αποδομήσεως της αιμοσφαιρίνης και απεκκρίνεται στη χολή αφού προηγουμένως συνδεθεί στο ήπαρ με γλυκουρονικό οξύ. Στο έντερο διασπάται από τα βακτηρίδια σε κοπροχολινογόνο και αποβάλλεται με τα κόπρανα, εκτός από μια μικρή ποσότητα που απορροφάται και μέσω της κυκλοφορίας φέρεται και αποβάλλεται εν μέρει με τα ούρα (ουροχολινογόνο), ενώ το υπόλοιπο επανεκκρίνεται από την χολή (εικόνα 4).

Εκτός από την χολερυθρίνη από το ήπαρ εκκρίνονται στην χολή και άλλες χρωστικές όπως η βρωμοσουλφοφθαλείνη, το πράσινο της ινδοκυανίνης και το ερυθρό της Βεγγάλης, που όλες μαζί ευθύνονται για το χρώμα της (κιτρινοπράσινο).

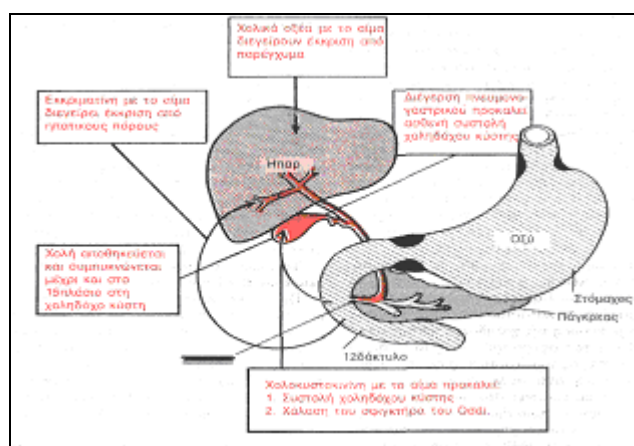


Ρύθμιση κένωσης της χοληδόχου κύστης

Η κινητικότητα και η λειτουργική σύσπαση της χοληδόχου κύστης, καθώς και η προώθηση της χολής διαμέσου του σφιγκτήρα του Oddi προς το 12δάκτυλο, είναι αποτέλεσμα ενός μηχανισμού στον οποίο συμμετέχουν νευρικοί ενδοκρινικοί και μηχανικοί παράγοντες (εικόνα 4). Πιο συγκεκριμένα η παρουσία λίπους στο 12δάκτυλο προκαλεί την έκκριση από το βλεννογόνο του της ορμόνης χολοκυστοκινίνης (CCK), που εισέρχεται στην συστηματική κυκλοφορία προκαλώντας:

- Σύσπαση της χοληδόχου κύστης, δρώντας πάνω σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών, με ταυτόχρονη αύξηση της πίεσεως μέσα στον χοληδόχο πόρο.
- Χάλαση του σφιγκτήρα του Oddi, με αποτέλεσμα να προκαλείται ροή της χολής προς το 12δάκτυλο. Ο μηχανισμός αυτός διευκολύνεται με τα περισταλτικά κύματα του χοληδόχου πόρου λόγω της ρυθμικής συστολής της χοληδόχου κύστης, αλλά πολύ περισσότερο από τις περισταλτικές κινήσεις του ίδιου του 12δακτύλου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι η χολή εισέρχεται στο 12δάκτυλο κατά ώσεις.

Άλλες ορμόνες που προκαλούν κάποια ασθενέστερη συσταλτικότητα, είναι η γαστρίνη και η σερουλεΐνη. Επιπλέον εκτός από την χολοκυστοκινίνη η χοληδόχος κύστη διεγείρεται, σε μικρότερο όμως βαθμό, και από χολινεργικές νευρικές ίνες, τόσο των πνευμονογαστρικών νεύρων, όσο και του εντερικού νευρικού συστήματος.



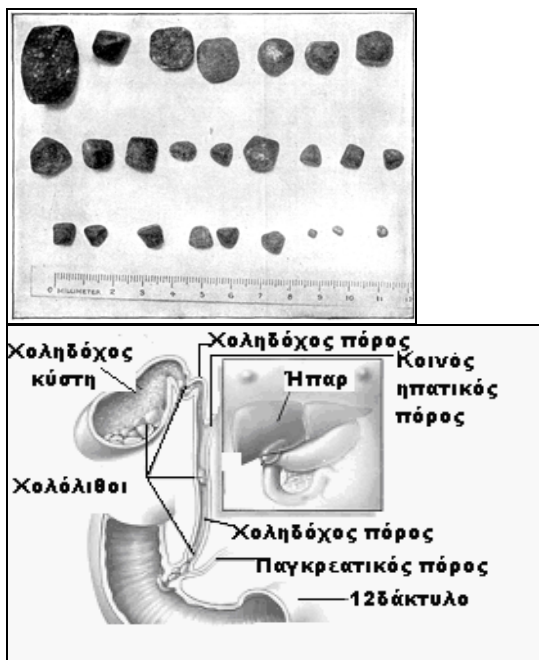
Εικόνα 4: Μηχανισμοί έκκρισης χολής από το ήπαρ και κένωσης χοληδόχου κύστης

Σχηματισμός χολόλιθων

Σε φυσιολογικές καταστάσεις η χολή συμπυκνώνεται στην χοληδόχο κύστη και η χοληστερόλη βρίσκεται σε διαλυτή κατάσταση, λόγω της κατάλληλης αναλογίας της σε σχέση με τα χολικά οξέα και την λεκιθίνη. Σε παθολογικές καταστάσεις όμως, οι ουσίες της χολής μπορεί να υποστούν καθίζηση, σχηματίζοντας πολλούς μικρούς κρυστάλλους, που αποτελούν πυρήνες για την ανάπτυξη των χολόλιθων.

Οι λίθοι που σχηματίζονται μπορεί να είναι μικροί και πολλοί, συχνά όμως συναθροίζονται και σχηματίζουν λίγους και μεγάλους χολόλιθους (εικόνα 5). Ο εντοπισμός των λίθων εκτός από την χοληδόχο κύστη, μπορεί να είναι σε οποιοδήποτε σημείο του χοληφόρου δένδρου, αλλά και έξω από αυτό, σε άμεσα σχετιζόμενα οδούς και όργανα του πεπτικού συστήματος (εικόνα 6).

Επιπλέον στοιχεία σχετικά με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των χολόλιθων, καθώς και για τους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισής τους, αναπτύσσονται στο 2^ο κεφάλαιο της εργασίας.



Εικόνα 5: Διάφοροι ΧΛ

Εικόνα 6: Εντοπισμός λίθων

στο χοληφόρο σύστημα

3. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΧΟΛΟΛΙΘΩΝ

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΧΛΘ παραμένει **ασυμπτωματική** και διαπιστώνεται τυχαία, συνήθως σε απεικονιστικές εξετάσεις που γίνονται για άλλο λόγο. Το ποσοστό ανάπτυξης των συμπτωμάτων ή/και των επιπλοκών από τους ασυμπτωματικούς χολόλιθους είναι χαμηλό (περίπου 5%). Χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται κατά βάση στην

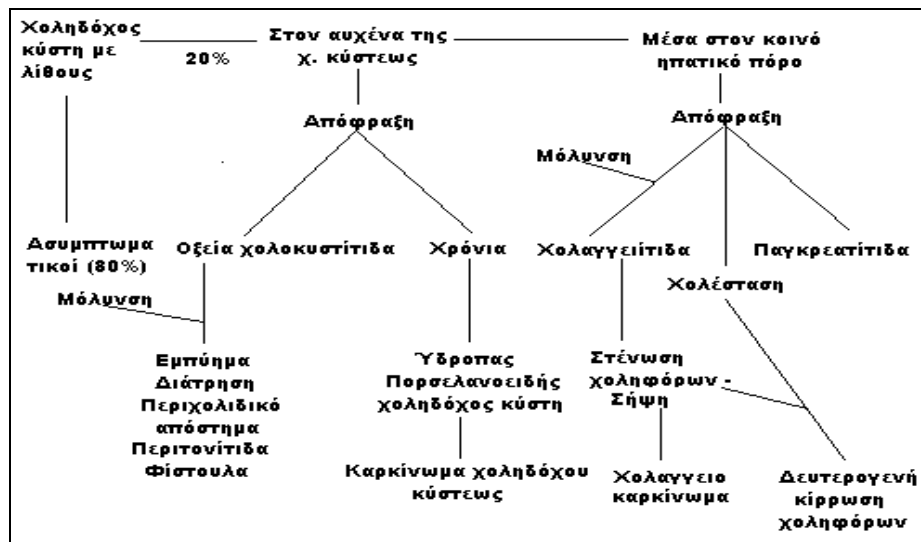
συμπτωματική ΧΛΘ. Παλαιότερα οι ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση σε ασυμπτωματική ΧΛΘ ήταν:

- Όταν οι ΧΛ έχουν διάμετρο $> 2,5\text{cm}$ λόγω αυξημένου κινδύνου για επιπλοκές (εμπύημα, συρίγγιο, ειλεός από χολόλιθο κ.ά)
- Σε επασβεστωμένη χοληδόχο κύστη (πορσελανοειδής κύστη με κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος).
- Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (κίνδυνος δημιουργίας γαγγραινώδους χολοκυστίτιδας).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ανοσοκατασταλτικά, παυσίπονα, ναρκωτικά ή πρόκειται να μεταμοσχευτούν (η χολοκυστίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί ασυμπτωματικά, χωρίς κλινικά ευρήματα και να θέσει σε κίνδυνο την ζωή τους).
- Σε ασθενείς που προγραμματίζονται για μακροχρόνια παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ), λόγω πιθανής χολοκυστίτιδας από χολοκυστατονία.
- Στα πλαίσια λαπαροτομίας για άλλη πάθηση, εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενή και το είδος της επέμβασης το επιτρέπουν.
- Σε ασθενείς που προέρχονται από την φυλή Pima των Ινδιάνων (μεγάλη επίπτωση της νόσου).
- Σε ασθενείς με νευροπάθεια αισθητηριακού τύπου που επηρεάζει το γαστρεντερικό.

Σήμερα, ιδιαίτερα μετά την ανάπτυξη της μεθόδου της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής (αναφορά παρακάτω), όλοι οι ασθενείς συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί συνιστάται να υποβληθούν σε χολοκυστεκτομή, λόγω της αυξημένης πιθανότητας επιπλοκών από τη χολολιθίαση (φλεγμονή, παγκρεατίτιδα ή ακόμα και καρκίνο). Ιδιαίτερη επιφυλακτικότητα υπάρχει μόνο στους υπερήλικες ή σε ασθενείς με συνυπάρχουσες σοβαρές παθήσεις.

Στη **συμπτωματική** ΧΛΘ τα συμπτώματα προκαλούνται συνήθως από χρόνια φλεγμονή του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης (χρόνια χολοκυστίτιδα) και σπανιότερα από οξεία φλεγμονή (οξεία χολοκυστίτιδα). Άλλες επιπλοκές μπορεί να εμφανιστούν, λόγω μετανάστευσης λίθων από την χοληδόχο κύστη στον χοληδόχο πόρο και τα όργανα με τα οποία επικοινωνεί (χοληδοχολιθίαση, οξεία χολαγγειίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα, αποφρακτικός ίκτερος, ενδοηπατική λιθίαση). Η χρόνια φλεγμονή της χοληδόχου κύστης και η παρουσία χολόλιθων, μπορεί να οδηγήσουν σε διάβρωση του τοιχώματός της και την δημιουργία

χολοπεπτικού συριγγίου, ειλεού από χολόλιθο ή χολοπεριτόναιου. Η οξεία φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε γάγγραινα, διάτρηση ή/και σχηματισμό αποστήματος (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Επιπλοκές ΧΛΘ

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διάγνωση

Τα συνήθη κλινικά **συμπτώματα** και **σημεία** που μπορεί να εμφανιστούν, το κάθε ένα χωριστά ή/και σε συνδυασμό μεταξύ τους, στις παθήσεις των χοληφόρων είναι:

- Πόνος στο δεξί υποχόνδριο, που επεκτείνεται προς το επιγάστριο
αντανακλώντας στην δεξιά ωμοπλάτη, διάρκειας από 30 λεπτά έως αρκετές ώρες.
- Ναυτία, τάση προς έμετο, ρεψίματα και δυσπεπτικά ενοχλήματα
κυρίως μετά την λήψη λιπαρής τροφής.
- Ευαισθησία στην εν τω βάθει ψηλάφηση του δεξιού υποχόνδριου, κατά την βαθιά εισπνοή (σημείο Murphy).
- Δεκατική πυρετική κίνηση ή πυρετός.
- Υπίκτερος ή ίκτερος λόγω απόφραξης.

Για το τελευταίο αξίζει να αναφέρουμε ότι, σε περίπτωση στάσης και επιμόλυνσης της χολής, αναπτύσσεται η χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων (τριάδα του Charcot), με πόνο, πυρετό με ρίγος και ίκτερο. Σε βαριές σηπτικές καταστάσεις (σηπτική αποφρακτική χολαγγειίτιδα), στην τριάδα του Charcot επιπροστίθεται η αρτηριακή υπόταση και η διανοητική σύγχυση (πεντάδα του Reynolds).

Στο 50% των περιπτώσεων συμπτωματικής ΧΛΘ στις **αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις** μπορεί να εμφανιστεί λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση (κυρίως

σε οξεία φλεγμονή), αύξηση της χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης (συνήθως σε χοληδοχολιθίαση) και υψηλές τιμές τρανσαμινασών (SGOT, SGPT) και της γ-γλουταριλο Τρανσφεράσης (γGT). Η αμυλάση αίματος ή/και ούρων αυξάνεται όταν συνυπάρχει απόφραξη του παγκρεατικού πόρου. Σε περίπτωση ίκτερου από απόφραξη, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να επηρεαστεί αλλά βελτιώνεται εύκολα με την χορήγηση βιταμίνης Κ. Στην ίδια περίπτωση μπορεί επίσης τα κόπρανα να αποχρωματίζονται και στα ούρα να γίνονται σκοτεινόχρωμα (λόγω του ουροχολινογόνου).

Οι συνήθειες **απεικονιστικές εξετάσεις** για την διάγνωση της ΧΛΘ είναι:

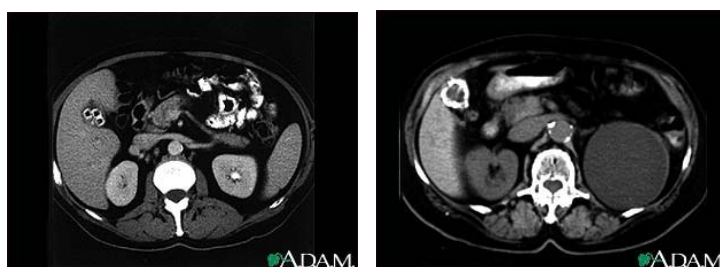
- Απλή ακτινογραφία κοιλίας, όπου μπορεί να φανούν ακτινοσκοικοί λίθοι (με μικρή διαγνωστική ακρίβεια 10-15%).
- Χολοκυστογραφία, όπου εκτός από την σκιαγράφιση των λίθων μπορεί να δοθούν πληροφορίες για την λειτουργική κατάσταση της χοληδόχου κύστης (παλαιότερα ήταν η μέθοδος εκλογής) (εικόνα 8).
- Υπερηχογράφημα χοληφόρων (με διαγνωστική ακρίβεια 95%) (εικόνα 10). Είναι η πιο απλή και ακριβής μέθοδος για την διαπίστωση λίθων. Κατά την ίδια εξέταση ελέγχεται συνήθως και το πάχος του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, η διάταση ή μη των εξωηπατικών χοληφόρων καθώς και της κεφαλής του παγκρέατος.
- Ισοτοπική χολοκυστο-χολαγγειογραφία (HIDA), η οποία χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χορήγηση χολοκυστοκινίνης, για τον έλεγχο της λειτουργικότητας της χοληδόχου κύστης (σύσπαση-ροή χολής).
- Αξονική τομογραφία (εικόνα 9), που παρά την διαγνωστική της ικανότητα σε άλλες νόσους, σπάνια χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ΧΛΘ (υψηλό κόστος και ακτινοβολία και μικρότερη διαγνωστική ικανότητα από ότι το υπερηχογράφημα).
- Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP), με την οποία εκτός από ανίχνευση χολόλιθων στον χοληδόχο πόρο, μπορεί να γίνει και θεραπευτική αφαίρεσή τους. Μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική λύση είναι η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), η οποία εφαρμόζεται σε κάποια κέντρα, χωρίς όμως την δυνατότητα ταυτόχρονης αφαίρεσης χολόλιθων.
- Ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS), για την ακριβή ανίχνευση χολόλιθων στον χοληδόχο πόρο. Στην εξέταση αυτή όπως και στην MRCP δεν

υπάρχει δυνατότητα αφαίρεσης των λίθων.



Εικόνα 8: Απεικόνιση χολόλιθων

με χολοκυστογραφία



Εικόνα 9: Αξονική τομογραφία σε ασθενείς με χολοκυστολιθίαση



Εικόνα 10: Υπερηχογράφημα χοληδόχου κύστης με χολόλιθους

Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από άλλες ενδοκοιλιακές παθήσεις που παρουσιάζουν παρόμοια συμπτωματολογία, κλινική ή/και εργαστηριακή εικόνα, όπως είναι η πρωτοπαθής οξεία παγκρεατίτιδα, το γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, η ιογενής ή αλκοολική ηπατίτιδα και η σκωληκοειδίτιδα. Σπανιότερα, χρειάζεται διαφορική διάγνωση από παθήσεις του θώρακα, όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και την πνευμονία των βάσεων.

Θεραπεία

Η αντιμετώπιση της συμπτωματικής ΧΛΘ περιλαμβάνει τη συντηρητική και τη χειρουργική θεραπεία.

Η **συντηρητική (μη χειρουργική) θεραπεία** χρησιμοποιείται μόνο στην ασυμπτωματική ΧΛΘ και σε ειδικές περιπτώσεις, όταν για λόγους υγείας αντενδείκνυται η εγχείρηση, και μόνο για τους χοληστερινικούς λίθους. Εκτός από τη σύσταση άλιπης

δίαιτας και σπασμολυτικών φαρμάκων, μπορεί να περιλαμβάνει:

- Χορήγηση χολικών οξέων από το στόμα (κυρίως χηνοδεσοξυχολικό και ουρσοδεσοξυχολικό). Η θεραπεία είναι μόνο για μικρούς χοληστερηνικούς λίθους (<1,5cm διάμετρο), μακροχρόνια, ενώ πολλές είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ αλκαλική γαστρίτιδα, διάρροια, ηπατοτοξικότητα).
- Έγχυση διαλυτικού φαρμάκου απευθείας μέσα στην χοληδόχο κύστη (μεθυλικός αιθέρας). Χρησιμοποιείται μόνο για πέτρες χοληστερίνης, ενώ χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή λόγω υψηλής τοξικότητας.
- Εξωτερική λιθοτριψία (ESWL), κατά την οποία με την χρήση κυμάτων υψηλής συχνότητας, οι ΧΛ διασπώνται σε μικρότερους ώστε να μπορούν να περάσουν μέσα από τα χολαγγεία. Η διαδικασία αυτή προκαλεί συνήθως έντονο κολικό πόνο. Συχνά επίσης γίνεται συνδυασμός με θεραπευτική ERCP. Η εξωτερική λιθοτριψία σήμερα όμως να εγκαταλειφθεί λόγω υψηλού ποσοστού αποτυχίας και συχνής νοσηρότητας (πόνος - ίκτερος - παγκρεατίτιδα).

Παράγοντες που περιορίζουν επιπλέον τη χρησιμότητα της συντηρητικής θεραπείας, είναι το υψηλό κόστος, το υψηλό ποσοστό υποτροπής των χολόλιθων και της πιθανότητας επαναδημιουργίας τους, μετά το πέρας της θεραπείας (50-60% των περιπτώσεων).

Η **χειρουργική θεραπεία** της ΧΛΘ (εικόνα 11 και 12), εφαρμόζεται σε συμπτωματική κυρίως ΧΛΘ ή σε επιπλοκές της και συνίσταται στη χολοκυστεκτομή. Είναι από τις πιο συνηθισμένες επεμβάσεις στη γενική χειρουργική, αλλά και από τις πιο επικίνδυνες για διεγχειρητικές κακώσεις, διότι η περιοχή παρουσιάζει πολλές ανατομικές παραλλαγές σε χοληφόρα και αγγεία.

Προς το τέλος της δεκαετίας του 80, ξεκίνησε να εφαρμόζεται η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, αντικαθιστώντας σιγά σιγά την κλασική **ανοικτού τύπου χολοκυστεκτομή**, αποτελώντας σήμερα την επικρατούσα τεχνική παγκοσμίως (95%), σε σχέση με την παραδοσιακή ανοικτού τύπου. Σύμφωνα με αυτή, μετά από γενική αναισθησία στον ασθενή, 4 μικρές οπές ανοίγονται στην κοιλιακή χώρα (εικόνα 12), από όπου ο χειρουργός εισάγει τα απαραίτητα χειρουργικά όργανα, καθώς και μια μικρή τηλεοπτική κάμερα που δίνει το πλάνο των οργάνων και ιστών. Μετά από διοχέτευση διοξειδίου του άνθρακα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ο χειρουργός καθοδηγούμενος από

monitor χωρίζει προσεκτικά τη χοληδόχο κύστη από το ήπαρ, τα χολαγγεία και τα αιμοφόρα αγγεία της περιοχής, ενώ στη συνέχεια αφαιρεί την κύστη κόβοντας τον κυστικό πόρο (εικόνα 13). Η όλη διαδικασία διαρκεί περίπου 60 λεπτά.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης υπάρχει δυνατότητα εκτέλεσης χολαγγειογραφίας, σε περιπτώσεις που απαιτείται προσδιορισμός της ανατομίας των χοληφόρων, αποκλεισμός κακοήθειας, καθώς και διεγχειρητικός προσδιορισμός σε τραυματισμό τους.

Από την αρχή που εφαρμόστηκε η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, έγιναν αντιληπτά τα σημαντικά **πλεονεκτήματά** της. Τα κυριότερα είναι:

- Η θεαματική ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου χωρίς την ευρεία
χρήση αναλγητικών,
- Η ελαχιστοποίηση του χρόνου μετεγχειρητικής νοσηλείας (από 1 έως 3 ημέρες),
- το εμφανώς υπέρτερο αισθητικό αποτέλεσμα,
- Η ταχεία επανένταξη του ατόμου στο κοινωνικό και εργασιακό του περιβάλλον και τέλος
- Η μείωση του κόστους νοσηλείας, παρά την αυξημένη δαπάνη που απαιτεί η φύση της επέμβασης, με ευεργετική επίπτωση στην εθνική οικονομία γενικότερα.

Συνολικά όλα τα παραπάνω πλεονεκτήματα αλλά και άλλα, όπως η ελάττωση του εγχειρητικού stress και του κινδύνου ανάπτυξης μετεγχειρητικής κήλης, η ασφάλεια της μεθόδου και το εύρος των ενδείξεων που συνεχώς μεγαλώνει, ενισχύουν την αξία της και δημιουργούν βάσιμες προσδοκίες για την καθιέρωση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής σαν μέθοδο εκλογής, στην πλειονότητα των χειρουργικών επεμβάσεων στο άμεσο μέλλον.

Μειονεκτήματα της λαπαροσκοπικής μεθόδου υπάρχουν, που με τον χρόνο όμως αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, μέσα από την εξέλιξη της τεχνολογίας και την απόκτηση εμπειρίας. Τα δύο βασικότερα από αυτά σε σχέση με την ανοικτή μέθοδο, είναι η αδυναμία αξιοποίησης της αίσθησης της αφής και το χειρουργικό πεδίο των δύο διαστάσεων. Με τα δύο αυτά μειονεκτήματα σχετίζεται και η πλειονότητα των όποιων επιπλοκών της λαπαροσκοπικής χειρουργικής (π.χ οι κακώσεις του χοληδόχου πόρου). Προβλήματα που έχουν αναφερθεί όπως το οπισθοπεριτοναϊκό εμφύσημα, ο ερεθισμός του φρενικού νεύρου από το διοξείδιο του άνθρακα, η ελάττωση της επιστροφής αίματος στην καρδιά, η εμβολή με διοξείδιο του άνθρακα, το υποδόριο εμφύσημα κ.ά., αντιμετωπίζονται κατάλληλα και σήμερα είναι εξαιρετικά σπάνιο να συμβούν.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αν ο χειρουργός ανακαλύψει οποιοδήποτε εμπόδιο όπως π.χ συμφύσεις από άλλες επεμβάσεις ή μόλυνση, μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει με ανοιχτή επέμβαση για την ασφάλεια του ασθενή, αν και πολλές φορές το εμπόδιο είναι γνωστό εκ των προτέρων και η διαδικασία προγραμματίζεται (λιγότερο από 10% των περιπτώσεων).

Επιπλοκές που συνδέονται με την ίδια την επέμβαση είναι:

- Αιμορραγία (λόγω της πλούσιας αγγείωσης της περιοχής, καθώς και της συχνότητας ανατομικών ανωμαλιών).
- Μόλυνση-ενδοκοιλιακό απόστημα (λόγω έγχυσης υλικού της χολής στο περιτόναιο).
- Τραυματισμός του χοληδόχου πόρου (συνήθως ιατρογενής από

συνδυασμό απειρίας του χειρουργού ή/και ανατομικών ανωμαλιών).

Άλλες επιπλοκές που αναφέρονται είναι ο ίκτερος, το χοληφόρο συρίγγιο, και η οξεία παγκρεατίτιδα.

Οι ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα λιθίαση στη χοληδόχο κύστη και στον χοληδόχο πόρο, αντιμετωπίζονται με ένα από τους ακόλουθους τρόπους που εξαρτάται από την εμπειρία του χειρουργού και την ενδοσκοπική δυνατότητα:

- Προεγχειρητική ERCP με καθαρισμό του χοληδόχου πόρου, που ακολουθείται από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.
- Προεγχειρητική ERCP και καθαρισμό του χοληδόχου πόρου.
- Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και χοληδοχοτομή για μεγάλους χολόλιθους.
- Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή και διερεύνηση του χοληδόχου πόρου, μέσω του κυστικού πόρου για μικρούς λίθους.
- Συνδυασμό λαπαροσκοπικής-ενδοσκοπικής επέμβασης (σφιγκτηροτομή).
- Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή που ακολουθείται από αναμονή και παρατήρηση.
- Ανοικτή χολοκυστεκτομή και διερεύνηση του χοληδόχου πόρου.
- Λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή με ταυτόχρονη ERCP.

Μια νεότερη και λιγότερο επεμβατική τεχνική στην χοληδόχο κύστη, είναι η **διαδερμική χολοκυστοστομία (Percutaneous Cholecystostomy)**. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την διαδερμική τοποθέτηση καθετήρα στον αυλό της χοληδόχου κύστης, κάτω από απεικονιστική καθοδήγηση

και έχει γίνει μια εναλλακτική λύση της χειρουργικής χολοκυστεκτομής. Οι ενδείξεις για διαδερμική χολοκυστοστομία, περιλαμβάνουν χολοκυστίτιδα με ή χωρίς λίθους, χολαγγειίτιδα, χολική απόφραξη και σκλήρυνση των χολικών αγωγών. Παρέχει επίσης μια ασφαλή μέθοδο, κατά την θεραπεία διάλυσης και εξαγωγής των χολόλιθων. Κάτω από άσηπτες συνθήκες και την καθοδήγηση υπερήχων, με την χρήση τοπικής αναισθησίας, η διαδικασία πραγματοποιείται με την χρησιμοποίηση είτε της τεχνικής seldinger, είτε της τεχνικής trocar. Η διαδικασία θεωρείται επιτυχής, όταν δεν υπάρχει διαρροή χολής στο περιτόναιο, το ήπαρ ή στο διάφραγμα, με αξιολόγησή της μέσω χολαγγειογραφίας αρκετές ημέρες μετά την προσθήκη του καθετήρα.

Οι επιπλοκές που συνδέονται με την τεχνική αυτή, εμφανίζονται συνήθως άμεσα ή μέσα σε λίγες ημέρες και περιλαμβάνουν αιμορραγία, παρασυμπαθητικές αντιδράσεις, σήψη, χολική περιτονίτιδα, πνευμοθώρακα, διάτρηση εντέρου, δευτερογενής μόλυνση ή αποικισμό χοληδόχου κύστης ή/και καθετήρα και επαναλαμβανόμενες χολοκυστίτιδες. Η διαδερμική χολοκυστοστομία κάτω από καθοδήγηση με υπερήχους, είναι μία διαδικασία οικονομική, αποδοτική, εύκολη να εκτελεστεί και αξιόπιστη, με χαμηλά ποσοστά επιπλοκών και υψηλά ποσοστά επιτυχίας, αυστηρά για ασθενείς με οξεία χολοκυστίτιδα. Συχνά, η μέθοδος αυτή ακολουθείται από εκλεκτική χολοκυστεκτομή, αν είναι εφικτό, αλλά μπορεί επίσης να αποτελέσει την οριστική αντιμετώπιση, ειδικά στην μη λιθογόνο χολοκυστίτιδα.

Ελπιδοφόρο μήνυμα στην εξέλιξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής δίνει η εκπαίδευση των νέων χειρουργών, η ανάπτυξη νέων εργαλείων και η βελτίωση των ήδη υπαρχόντων. Ήδη σχεδιάστηκαν και βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο, λαβίδες που δίνουν στο χειρουργό τη δυνατότητα παλίνδρομης αίσθησης αφής (force-feedback graspers) και η τεχνολογία δίνει τη δυνατότητα στερεοσκοπικής όρασης, επίτευγμα που ελαχιστοποιεί τα μειονεκτήματα της χειρουργικής μέσω monitor, αφού εξασφαλίζει την τρίτη διάσταση. Σε πειραματικό ακόμη στάδιο, βρίσκεται ένας νέος τομέας της λαπαροσκοπικής χειρουργικής, που υπόσχεται να ανατρέψει άρδην το υπάρχον καθεστώς της εγχειρητικής, η ρομποτική χειρουργική.

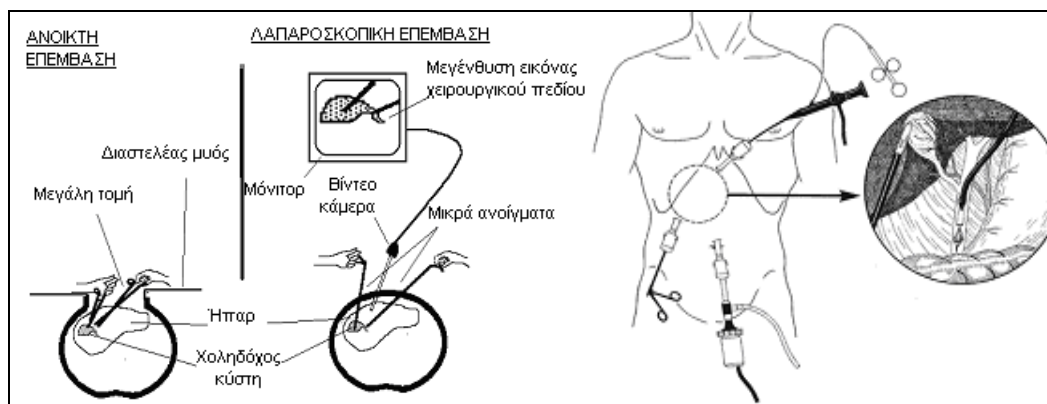
Μετά την χειρουργική αφαίρεση τη χοληδόχου κύστης το ήπαρ συνεχίζει να παράγει αρκετή χολή για την πέψη και την απορρόφηση των λιπών και έτσι δεν χρειάζεται κάποια ειδική διατροφή. Υπάρχει όμως περίπτωση να εμφανιστεί **διάρροια** λόγω υπερβολικής παρουσίας χολικών αλάτων στο παχύ έντερο (συνεχής ροή χολής - απουσία αποθήκευσης), τα οποία μειώνουν την απορρόφηση νερού και λειτουργούν σαν καθαρτικά. Η κατάσταση αυτή συνήθως αντιμετωπίζεται συντηρητικά με κατάλληλη δίαιτα, ενώ όταν η διάρροια επιμένει μπορεί να αντιμετωπιστεί με

αντιδιαρροϊκά φάρμακα, *holestyramine* ή υδροξείδιο του αργιλίου. Αυτά τα φάρμακα συνδέονται με τα χολικά οξέα και αποβάλλονται χωρίς να απορροφηθούν.

Η πυκνότητα της χολής μετά την επέμβαση, είναι μικρότερη σε σχέση με πριν και πιθανόν να εμφανιστούν ήπια **δυσπεπτικά ενοχλήματα**, που συνήθως οφείλονται σε μια μη συγχρονισμένη ροή της στο έντερο. Σε αυτή την περίπτωση, η ημερήσια **δίαιτα** πρέπει να είναι κατανεμημένη σε πολλά μικρά γεύματα και αρχικά φτωχή σε λίπη. Εάν η δυσπεψία οφείλεται σε στάση, θα πρέπει σε αντίθεση να δοθεί χολαγωγική δίαιτα, για να προκληθεί κινητοποίηση των χοληφόρων οδών κυρίως με λιπαρές ουσίες. Θα πρέπει επίσης να αποφευχθούν τροφές που μπορεί να δράσουν ως αλλεργιογόνα και να προκαλέσουν αλλεργίες.

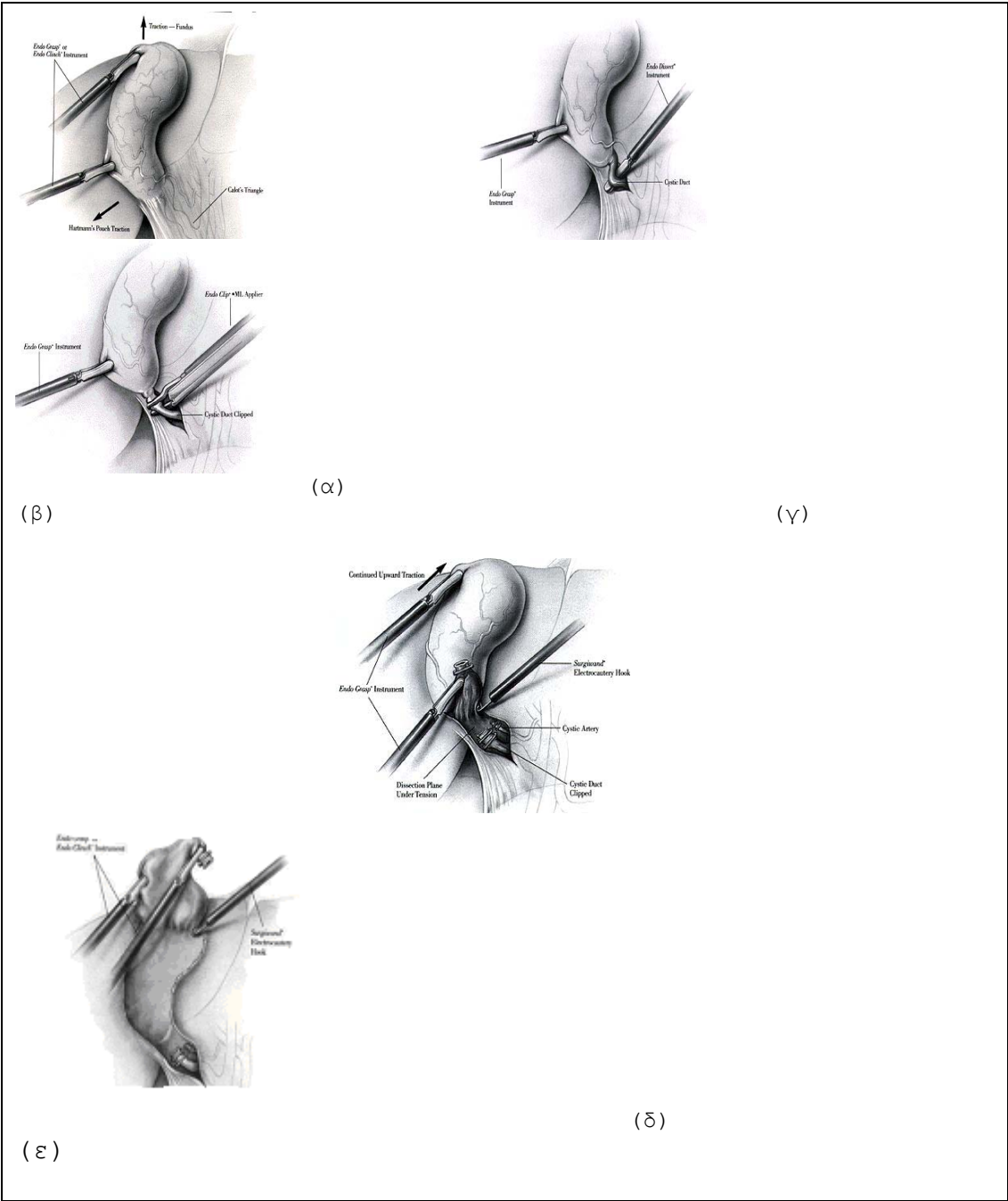
Η **πρόγνωση** της ΧΛΘ είναι άριστη επειδή:

- Στις περισσότερες δυτικές χώρες η πλειοψηφία των περιπτώσεων παραμένει ασυμπτωματική καθόλη την διάρκεια της ζωής των ασθενών.
- Η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή έχει ποσοστό θνησιμότητας 0,1-0,5%.



Εικόνα 11 και 12: Τεχνικές χολοκυστεκτομής





Εικόνα 13: Διαδοχικά βήματα αφαίρεσης της χοληδόχου κύστης, κατά την διαδικασία της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΧΟΛΟΛΙΘΩΝ

Υπάρχουν 2 διαφορετικοί τύποι χολόλιθων (ΧΛ) σύμφωνα με την χημική τους σύνθεση:

1. **Οι χοληστερινικοί** ΧΛ, είναι σκληροί κρυσταλλικοί λίθοι που περιέχουν περισσότερο από 50 - 70% χοληστερόλη, καθώς επίσης ποικίλα ποσοστά πρωτεϊνών και αλάτων ασβεστίου. Είναι γενικά ακτινοσκιεροί και υπερισχύουν (>85%) στον δυτικό κόσμο. Οι ΧΛ χοληστερόλης είναι συνήθως κιτρινωποί και εύθρυπτοι (1).

2. **Οι ΧΛ από χρωστικές ουσίες**, περιέχουν σχετικά υψηλή συγκέντρωση χολερυθρίνης, αδιάλυτα άλατα ασβεστίου που δεν είναι κανονικά συστατικά της χολής, καθώς επίσης λιπαρά οξέα, βλεννίνη και πρωτεΐνες. Οι ΧΛ χρωστικών ουσιών είναι συνήθως μαύροι ή καφέ ενώ το μέγεθός τους είναι μικρότερο και η υφή τους σκληρότερη από ότι οι χοληστερινικοί (2).

Άλλοι διακρίνουν και μια τρίτη ενδιάμεση κατηγορία χολόλιθων, **τους μικτούς λίθους**, οι οποίοι αποτελούνται από μικρότερα ποσοστά χοληστερόλης σε σχέση με τις πρώτες, αλλά αρκετά από τα στοιχεία των χολόλιθων από χρωστικές ουσίες (3).

Οι ΧΛ διαμορφώνονται και εντοπίζονται κυρίως στην χοληδόχο κύστη αλλά και στα εξωηπατικά και ενδοηπατικά χοληφόρα. Η περιοχή που εντοπίζονται μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για τον τύπο τους. Οι χοληστερινικοί λίθοι συνήθως βρίσκονται μέσα στην χοληδόχο κύστη, όπως επίσης και οι

μαύροι λίθοι χρωστικών ουσιών, ενώ οι καφέ βρίσκονται συνήθως στους χοληφόρους αγωγούς (1).

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

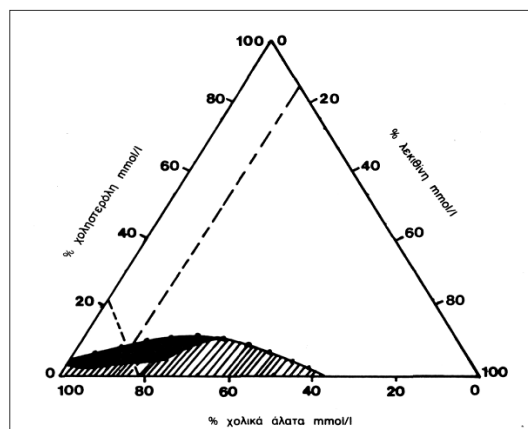
Κάθε τύπος λίθου, έχει μια ιδιαίτερη παθοφυσιολογία και ένα συγκεκριμένο σύνολο καταστάσεων – παραγόντων από την οποία προκαλείται αλλαγή στην ισορροπία και την διαλυτότητα των συστατικών της χολής (4).

Παθογεννητικοί μηχανισμοί σχηματισμού χοληστερινικών λίθων

Ο σχηματισμός χοληστερινικών λίθων, αποτελεί παθολογική κατάσταση, που επηρεάζεται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, οι οποίοι καθορίζουν την ελάττωση του ποσοστού περιεχόμενης χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη (5).

Στην εισαγωγή αναφέρθηκε ο σχηματισμός ‘‘μικκυλίων’’ από τα χολικά άλατα, τη λεκιθίνη και τη χοληστερόλη που διαλύεται μέσα στα δύο πρώτα. Η μοριακή εκατοστιαία αναλογία των τριών αυτών στοιχείων καθορίζει το ποσοστό κορεσμού της χοληστερόλης. Η αναλογία αυτή, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις, απεικονίζεται σε τριγωνική παράσταση (εικόνα 14), όπου οι συντεταγμένες περιεκτικότητας καθορίζουν την λιθογεννητικότητα της χολής (6,7).

Η σύσταση της κανονικής χολής βρίσκεται μέσα στην γκρίζα περιοχή, ενώ η μαύρη περιοχή αντιστοιχεί σε μεταβατική ζώνη υπερκορεσμένης χολής. Είναι φανερό ότι η κατά οποιοδήποτε τρόπο αυξημένη παραγωγή χοληστερόλης ή/και ελαττωμένη παραγωγή χολικών αλάτων, αποτελούν θεμελιώδεις παράγοντες λιθογένεσης.



Εικόνα 14: Τρίγωνο Small (τροποποίηση

Η γραμμή ---- δείχνει τα όρια διαλυτοποίησης της χοληστερόλης.

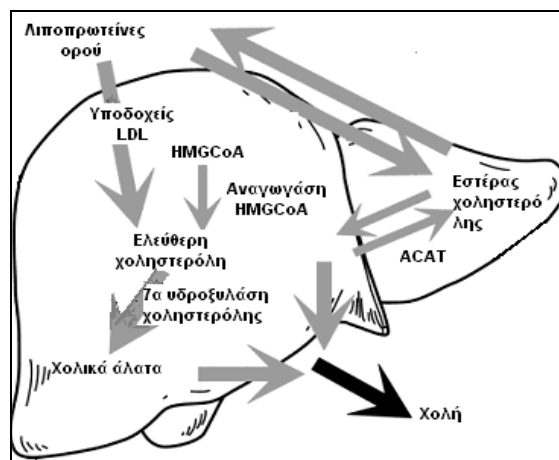
των Admirant και Holzbach).

Η **υπερέκκριση χοληστερόλης** μπορεί να οφείλεται:

1. Σε υπερβολική βιοσύνθεση στο ήπαρ (με την αυξημένη δράση της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταριλ (HMG) συνένζυμο

- A (CoA) αναγωγάσης, η οποία θεωρείται ο κύριος λιθογεννητικός παράγοντας κυρίως σε παχύσαρκους).
2. Σε μειωμένη δραστηριότητα της acyl-CoA ακυλοτρανσφεράσης της χοληστερόλης (ACAT), που εμποδίζει την εστεροποίησή της και οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ελεύθερης χοληστερόλης μέσα στην χολή (εικόνα 15).
 3. Στους μη παχύσαρκους υπερβολική έκκριση χοληστερόλης μπορεί να προκύψει από την ελαττωματική μετατροπή της σε χολικά οξέα, λόγω μιας χαμηλής ή σχετικά χαμηλής δραστηριότητας της 7^α-υδροξυλάσης (ένζυμο απαραίτητο για την σύνθεση χολικών αλάτων) (8).

Πιο συγκεκριμένα σε ασθενείς με χολολιθίαση (ΧΛΘ), βρέθηκε ότι η δραστηριότητα της HMG-CoA-αναγωγάσης του ήπατος ήταν αυξημένη κατά 27%, ενώ της 7^α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης, ήταν μειωμένη κατά 47% (9). Οι μεταβολές της περιεκτικότητας του ήπατος στα παραπάνω ένζυμα μπορεί να οδηγήσουν στη **μειωμένη έκκριση χολικών οξέων** ή/και στην **αυξημένη έκκριση χοληστερόλης** στην χολή, με συνέπεια **υπερκορεσμένη χολή**. Τέλος η διακοπή ή η παρεμπόδιση της εντεροηπατικής κυκλοφορίας των χολικών οξέων κατά την διάρκεια ολονύκτιας νηστείας, οδηγεί σε μια υψηλότερη αναλογία της σχέσης χοληστερόλη/φωσφολιπίδια στην χολή (8).



Εικόνα 15: Μεταβολικοί οδοί στην ομοιόσταση της χοληστερόλης και των χολικών οξέων (ACAT = ακυλ-συνένζυμο A ακυλοτρανσφεράση της χοληστερόλης, HMGCoA = 3-υδροξυ-3μεθυλγλουταρυλ συνένζυμο A, LDL = λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) (8).

Ο υπερκορεσμός της χολής σε χοληστερόλη είναι απαραίτητη προϋπόθεση, αλλά όχι η μοναδική αιτία για τον σχηματισμό χοληστερινικών λίθων. Άλλος κρίσιμος λιθογεννητικός μηχανισμός είναι η ρύθμιση της διαδικασίας κρυστάλλωσης της χοληστερόλης. Αυτή καθορίζεται από την δυναμική **αλληλεπίδραση λιθογεννητικών και μη λιθογεννητικών παραγόντων** μέσα στην χοληδόχο κύστη, όπως η παρουσία ειδικών πρωτεϊνών (γλυκοπρωτεϊνών) και βλέννης

της χοληδόχου κύστης, που καθορίζουν την γλοιότητα της χολής. Πρέπει επίσης να υπάρξει ενισχυμένος (σύντομος) χρόνος για τον σχηματισμό των μικροκρυστάλλων (πυρήνων), την ανάπτυξη τους σε κρυστάλλους και την άθροισή τους σε μικρολίθους και λίθους (6,10).

Λιθογόνες εστίες γύρω από τις οποίες θα καθιζήσουν κρύσταλλοι χοληστερόλης, μπορεί να προκληθούν από βύσματα βλέννης στις κρύπτες του βλεννογόνου της χοληδόχου κύστης, συναθροίσματα βακτηριδίων, παράσιτα ή αποπεπτοκώτα κύτταρα του επιθηλίου της. Πυρήνες επίσης μπορεί να αποτελέσουν μόρια χολερυθρίνης, λιπαρά οξέα, ασβέστιο, λευκώματα και ξένα σώματα. Σχηματισμοί εστιών αυτού του είδους είναι συχνοί, αλλά συνήθως διοχετεύονται με τη χολή στο 12δάκτυλο. Η στάση της χολής στην χοληδόχο κύστη, μπορεί να βοηθήσει σε κατακράτηση τέτοιων εστιών (9,10).

Η **καθυστερημένη κένωση της χοληδόχου κύστης και η στάση της χολής**, θεωρούνται επίσης βασικοί παθογεννητικοί μηχανισμοί στον σχηματισμό ΧΛ και συνήθως οφείλονται σε μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης (4). Συνδέεται με διάφορους διατροφικούς, ιατρικούς, φαρμακευτικούς και μεταβολικούς παράγοντες, οι οποίοι δρουν μέσω ορμονικών ή/και νευρικών διαταραχών.

Η **χολική λάσπη** είναι ένα πρώιμο στάδιο της παραπάνω διαδικασίας. Η λάσπη μπορεί να εξαφανιστεί, να παραμείνει ως έχει ή να μετατραπεί σε ένα ή περισσότερους λίθους (10). Αποτελείται κυρίως από άλατα ασβεστίου με χολερυθρίνη, μικροκρυστάλλους χοληστερόλης, βλεννίνη και σχετίζεται επίσης με καταστάσεις που προκαλούν μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης (2).

Το επόμενο στάδιο είναι η **ανάπτυξη των μικροκρυστάλλων σε μακροσκοπικούς λίθους** και γίνεται με την βοήθεια της βλέννης που εκκρίνεται από το επιθήλιο της χοληδόχου κύστης, η οποία συγκρατεί τους κρυστάλλους χοληστερόλης μεταξύ τους και αποτελεί βάση για την συγκράτηση περισσότερων κρυστάλλων (2). Τα μειωμένα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών I και II επίσης, διευκολύνουν την προσκόλληση των κρυστάλλων χοληστερόλης σε πυρήνες βλέννης. ώστε να αρχίσει η οργάνωσή τους σε λίθους (11). Η φλεγμονή του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης (χολοκυστίτιδα), θεωρείται σημαντικός παράγοντας για το σχηματισμό χολόλιθων, διότι έτσι αυξάνεται η απορρόφηση χολικών αλάτων και διευκολύνεται η καθίζηση της χοληστερόλης, μέσω της δράσης της λυσολεκιθίνης (τοξική ουσία που παράγεται από την λεκιθίνη με την δράση της φωσφολιπάσης A του επιθηλίου της χοληδόχου κύστης), (6,7).

Η διαδικασία της κρυστάλλωσης είναι κρίσιμο και υποχρεωτικό βήμα για τη δημιουργία των χολόλιθων χοληστερόλης. Μπορεί να υποδιαιρεθεί σε 3 διαδοχικά βήματα (1):

1. Σχηματισμός μικροκρυστάλλων

2. Πτώση (κατακρήμνιση) των μικροκρυστάλλων
3. Ανάπτυξη κρυστάλλων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η μειωμένη παραγωγή χολικών αλάτων οδηγεί σε υπερκορεσμένη σε χοληστερόλη χολή. Αυτό μπορεί να προκύψει με απώλειες από τον εντεροηπατικό κύκλο χολικών αλάτων, όπως π.χ σε γαστρεντερικές απώλειες λόγω ασθενειών ή εκτομής του ειλεού, περιοχή όπου γίνεται η επαναρόφησή τους (13). Εκτός από αυτό, τα χολικά άλατα μπορεί να συμβάλουν στην λιθογένεση μέσω της υποβάθμισής τους, όταν διάφορες καταστάσεις (π.χ. αργή εντερική διέλευση), αυξάνουν την σύστασή τους σε δευτερογενή χολικά οξέα (κυρίως δεσοξυχολικού οξέως) (12).

Η **εντερική υποκινητικότητα** έχει αναγνωριστεί πρόσφατα ως τέταρτος βασικός μηχανισμός στην λιθογεννητικότητα της χολής. Η μείωση των γαστρεντερικών ερεθισμάτων (νευρικών - ορμονικών), έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένο περισταλτισμό και διαταραχή στην ροή της χολής στο 12δάκτυλο. Επίσης όπως προαναφέραμε, όταν τα αρχικά χολικά άλατα εκτεθούν μακροχρόνια σε εντερικούς μικροοργανισμούς, αυξάνεται η αναλογία των υδροφοβικών υδροξυλιωμένων δευτερογενών χολικών οξέων (12). Η αύξηση αυτή θεωρείται βασικός παράγοντας περιορισμού του ενζύμου για την βιοσύνθεση των χολικών οξέων (7-α-υδροξυλαση) και κατά συνέπεια ενίσχυσης του υπερκορεσμού της χοληστερόλης.

Συνοψίζοντας μπορούμε να δούμε συνολικά τους παθογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης χοληστερηνικών χολόλιθων καθώς και τις οδούς για την ενεργοποίησή τους στο παρακάτω πίνακα:

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ-ΟΔΟΙ ΠΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΝ ΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ
<ul style="list-style-type: none"> • Υπερκορεσμός χολής σε χοληστερόλη 	<p>Αυξημένη έκκριση χοληστερόλης στην χολή μέσω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένης δράσης του HMG CoA αναγωγάσης • Μειωμένης δράσης ACAT <p>Μειωμένη έκκριση χολικών αλάτων και μείωση της δεξαμενής της πρωτοβάθμιας μορφής τους μέσω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μειωμένης δράσης της 7-α-hydroxylase • Απωλειών από τον εντεροηπατική κύκλο • Βακτηριακής υποβάθμισης (αυξημένη παραγωγή DCA)
<ul style="list-style-type: none"> • Ενίσχυση του σχηματισμού μικροκρυστάλλων 	<p>Αύξηση λιθογεννητικών παραγόντων στην χολή:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Βλέννη, πρωτεΐνες, παράσιτα, βακτηρίδια, χολερυθρίνη, λιπαρά οξέα, ασβέστιο, λευκώματα και ξένα σώματα. • ↓ επίπεδα λιποπρωτεϊνών I και II

	<ul style="list-style-type: none"> Φλεγμονή του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης Στάση της χοληδόχου κύστης
<ul style="list-style-type: none"> Καθυστερημένη κένωση της χοληδόχου κύστης και στάση της χολής 	<p>Μειωμένη κινητικότητα μέσω:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ γαστρεντερικών ερεθισμάτων (νευρικών – ορμονικών)
<ul style="list-style-type: none"> Υποκινητικότητα (αδράνεια) του εντέρου 	<p>↓ γαστρεντερικών ερεθισμάτων (νευρικών – ορμονικών), με αποτέλεσμα μειωμένο περισταλιτισμό και διαταραχή στην ροή της χολής στο 12δάκτυλο</p>

Πίνακας 2.

Παθογεννητικοί μηχανισμοί χολόλιθων χρωστικών ουσιών

Ο μηχανισμός γένεσης των λίθων αυτών, είναι τελείως διαφορετικός από των χοληστερινικών χολόλιθων. Στους ΧΛ από χρωστικές ουσίες το κύριο συστατικό είναι το άλας του ασβεστίου της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης (έμμεση χολερυθρίνη) και συνεπώς για τον σχηματισμό της απαιτείται χολή υπερκορεσμένη σε έμμεση χολερυθρίνη. Για να γίνει αυτό πρέπει, είτε να εκκρίνονται από το ήπαρ στη χολή μεγάλες ποσότητες έμμεσης χολερυθρίνης, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε αιμολυτικές αναιμίες, είτε να υπάρχει λοίμωξη της χοληδόχου κύστης με *E Coli* ή *Ascaris Lumbricoides*, οπότε το ένζυμο β-γλυκουρονιδάση που απαντάται σε αυτούς, αποσυνδέει την διαλυτή στο νερό άμεση χολερυθρίνη και παράγεται αδιάλυτη έμμεση χολερυθρίνη (6,7,14). Στην καθίζηση της χολερυθρίνης σπουδαίο ρόλο παίζει το διττανθρακικό ασβέστιο που συνδέεται με αυτήν και επηρεάζει την ηλεκτροστατική της κατάσταση (1).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι παράγοντες που μπορεί να συμβάλουν, στην ενεργοποίηση παθογενετικών μηχανισμών ανάπτυξης χολερυθρινικών χολόλιθων:

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΟΔΟΙ ΠΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΟΥΝ ΤΟΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΒΑΛΟΥΝ
<ul style="list-style-type: none"> Υπερκορεσμός της χολής σε έμμεση χολερυθρίνη 	<ul style="list-style-type: none"> Αυξημένη σύνθεση και έκκριση στο ήπαρ Αποσύνδεση άμεσης χολερυθρίνης από β-γλυκουρονιδάση βακτηρίων 	<ul style="list-style-type: none"> Χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα Λοίμωξη της χοληδόχου κύστης με μικρόβια ή ιούς

Πίνακας 3.

Η βακτηριακή μόλυνση των χοληφόρων είναι ένας σημαντικός παράγοντας σχηματισμού κυρίως καφέ χολερυθρινικών λίθων (3). Ιδιαίτερα το βακτηρίδιο E Coli, μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα μόλυνσης στις χολής, κυρίως στο επιθήλιο στις χοληδόχου κύστης (πιο συχνά στον αυχένα της). Η παρουσία του βακτηριδίου δεν εξαρτάται από τον τύπο της φλεγμονής (οξεία ή χρόνια) (15).

Οι χολερυθρινικοί λίθοι μπορεί να εμφανιστούν επίσης σε ασθενείς με 12δακτυλικά εκκολπώματα, πιθανά σαν αποτέλεσμα ανιούσας χολικής μόλυνσης (4).

Η χολική χοληστερόλη είναι φυσιολογική σε ασθενείς με μαύρες πέτρες χρωστικών ουσιών, αλλά η κινητικότητα της χοληδόχου κύστης μειώνεται, αν και όχι τόσο όσο σε χοληστερινικούς λίθους (16).

3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά στοιχεία για την συχνότητα εμφάνισης των ΧΛ έχουν απεικονίσει μια τάση για βαθμιαία αύξηση. Τα περισσότερα στοιχεία προέρχονται από μελέτες, οι οποίες βασίστηκαν στους υπέρηχους ως μέθοδο απεικόνισης σε τυχαία επιλεγμένα δείγματα πληθυσμού. Ο υπέρηχος δεν επιτρέπει μόνο την αξιολόγηση της συχνότητας εμφάνισης της ΧΛΘ, αλλά βοηθάει επίσης στην συνέχεια στην αξιολόγηση της επίπτωσης και στον καθορισμό των παραγόντων κινδύνου.

A. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΘΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Εθνικότητα

Η χολολιθίαση (ΧΛΘ) αποτελεί την πιο επικρατούσα διαταραχή του χολικού συστήματος και ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε όλο τον κόσμο (3). Η συχνότητά της ποικίλει μεταξύ χωρών και περιοχών, με υψηλότερη επίπτωση στη Βόρεια Αμερική, όπου εμφανίζεται 6 φορές υψηλότερη από ότι στην Δυτική Ευρώπη (Αγγλία – Γαλλία) και 9 φορές υψηλότερη για ασθενείς κάτω από τα 35 έτη (2,17). Αποτελεί σήμερα την πιο συχνή και δαπανηρή από όλες τις ασθένειες του πεπτικού συστήματος στις Ηνωμένες Πολιτείες, όπου οι ΧΛ εμφανίζονται στο 10-15% του γενικού πληθυσμού (σε 20.000.000 περίπου άτομα), έχοντας ως αποτέλεσμα 700.000 χολοκυστεκτομές και 1.000.000 εισαγωγές σε Νοσοκομεία ετησίως (3,18).

Τα τελευταία χρόνια η αύξηση στις χολοκυστεκτομές, έχει μειώσει σημαντικά στις δαπάνες των ενδονοσοκομειακών ασθενών και το χρόνο αποκατάστασής τους, αλλά αυτή η μείωση του κόστους έχει αντισταθμιστεί από την αύξηση του αριθμού των χολοκυστεκτομών (19). Το ετήσιο κόστος που σχετίζεται με αυτή την κατάσταση έχει υπολογιστεί σε περισσότερα από 5 δις δολάρια (20). Η χολοκυστεκτομή είναι

η 2^η πιο συχνή επέμβαση στον Καναδά, όπου εκτελείται 6-7 φορές συχνότερα από ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο ή στην Γαλλία (2).

Οι ΧΛ εμφανίζονται γενικά συχνότερα σε βιομηχανικές χώρες, σπάνια σε αγροτικές περιοχές αναπτυσσόμενων χωρών, ενώ έχουν γίνει συχνοί στην Ευρώπη τα τελευταία 100 έτη (21). Τα ακριβή στοιχεία για τα τοπικά ποσοστά επιπολασμού και επίπτωσης των ΧΛ δεν είναι διαθέσιμα για κάθε χώρα. Μεγάλες μελέτες στην Ευρώπη βασισμένες παλαιότερα σε νεκροψίες και αργότερα σε υπερηχογραφική διάγνωση ή/και ιστορικό χολοκυστεκτομής, έχουν καθορίσει την επίπτωση των χολόλιθων. Οι περισσότερες από τις μελέτες έχουν διεξαχθεί στην δυτική Ευρώπη (πίνακας 4), σύμφωνα με τις οποίες το μέσο ποσοστό εμφάνισης κυμαίνεται από 5,9% ως 21,9%.

Η επίπτωση των ΧΛ που αξιολογήθηκε πρόσφατα κατά την διάρκεια 10-11 ετών στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ του 0,63-0,93/100 άτομα/έτος (22,23). Στην πολλαπλών κέντρων Ιταλική μελέτη της ΧΛΘ (MICOL), εξετάστηκαν σχεδόν 33.000 άτομα από τον γενικό πληθυσμό και η επίπτωση της ασθένειας βρέθηκε να είναι 18,8% στις γυναίκες και 9,5% στις άνδρες (24). Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν σε άλλη μεγάλη Ιταλική μελέτη (Sirmione), αλλά επιπλέον οι υπέρηχοι επαναλήφθηκαν στους ασθενείς 5 έτη μετά και η συσσωρευτική επίπτωση 10 ετών για νέους χολόλιθους βρέθηκε να είναι 4,6% (25).

Οι Σκανδιναβικοί πληθυσμοί διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο, με περίπου 50% των ατόμων να αναπτύσσουν χολόλιθους γύρω στο 50ό έτος (26). Στην Γαλλία τα ποσοστά πέφτουν στο 13,9% και ακόμα περισσότερο στην Νότια Γερμανία όπου το 7,8% του πληθυσμού εμφανίζεται με ΧΛΘ. Το τελευταίο ποσοστό είναι μάλλον χαμηλό σε σχέση με στις ευρωπαϊκές μελέτες, πιθανόν λόγω χαμηλής ηλικίας των συμμετεχόντων, όπου το 50% ήταν κάτω των 35 ετών (27,28). Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στην Ελλάδα σε σχέση με χώρες στις Ανατολικής και Βόρειας Ευρώπης. εμφανίζεται αρκετά χαμηλότερη (11). Σύμφωνα με παλαιότερα στοιχεία σε μελέτη που βασίστηκε σε νεκροψίες η ΧΛΘ εμφανίζεται στο 6,8% στις γυναίκες και στο 3,5% στους άνδρες.

Σε χαμηλότερα σε σχέση με τις ΗΠΑ, αλλά και πάλι υψηλά επίπεδα σε σχέση με ευρωπαϊκές χώρες, εμφανίζεται η ΧΛ στην Νότια Ζηλανδία (20,8% του γενικού πληθυσμού) (29). Οι ΧΛ είναι σπάνιοι στους κατοίκους της Νότιας Σαχάρας και στις Εσκιμώους, καθώς επίσης και στους Ασιατικούς πληθυσμούς (4).

Υψηλή επίπτωση των ΧΛ βρέθηκε στις γυναίκες στη Χιλή (1,2/100 γυναίκες/έτος) (30). Επιπλέον, στους Χιλιανούς Ινδιάνους και Ισπανούς, τα λιθογεννητικά γονίδια της χοληστερόλης είναι ευρέως διαδεδομένα και αυτό ίσως εξηγεί την υψηλή επίπτωση της ΧΛΘ μεταξύ των Νότιων Αμερικανικών πληθυσμών (31).

Όσον αφορά τον τύπο των χολόλιθων, οι χοληστερινικοί λίθοι βρίσκονται στο 5-30% των πληθυσμών της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης, των Ηνωμένων Πολιτειών, της Αυστραλίας και της Ζηλανδίας και στο 70-90% των ατόμων που πάσχουν από ΧΛΘ (32), ενώ στην Ιαπωνία και στις χώρες της Άπω ανατολής, είναι πολύ αυξημένο το ποσοστό των χολερυθρινικών λίθων, πιθανόν λόγω υψηλού ποσοστού παρασιτικών νοσημάτων των χοληφόρων και φλεγμονών από το κολοβακτηρίδιο (E.Coli) (3,11). Σε ανατολικούς Ασιατικούς πληθυσμούς, η μόλυνση στις χολικής οδού με ηπατικούς τρηματώδης σκώληκες (clonorchis sinensis), είναι ένας πρόσθετος παράγοντας που ευνοεί τον σχηματισμό των λίθων χρωστικών ουσιών και οι καφέ λίθοι είναι ο πιο κοινός τύπος για αυτούς τους πληθυσμούς (33).

Πρόσφατες μελέτες πάντως, έχουν παρουσιάσει αυξητική τάση στην επίπτωση των χοληστερινικών χολόλιθων σε χώρες στις Άπω Ανατολής τις τελευταίες 2 δεκαετίες (4,34) και ιδιαίτερα στις πόλεις (35), πιθανόν λόγω βελτίωσης της θρεπτικής κατάστασης και του βιοτικού επιπέδου ή αλλαγής των διαιτητικών τους συνηθειών.

φυλή

Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ ποικίλει μεταξύ διαφορετικών εθνικών πληθυσμών. Συγκεκριμένες εθνικές ομάδες έχουν υψηλότερο επιπολασμό της ΧΛΘ, όπως για παράδειγμα οι Μεξικάνοι Αμερικανοί, οι Αμερικανοί Ινδιάνοι και ειδικά η φυλή Pima στην Αριζόνα, όπου ο επιπολασμός φθάνει το 70% γύρω στα 25-30 έτη στις γυναίκες, ενώ οι άνδρες επηρεάζονται γύρω στα 60 (36,37). Τέτοια ποσοστά, δίνουν στη φυλή Pima την υψηλότερη τεκμηριωμένη συχνότητα εμφάνισης ΧΛΘ σε όλο τον κόσμο.

Σχεδόν όλες οι έρευνες που βασίστηκαν στην χρήση υπερήχων στην Αμερική πραγματοποιήθηκαν στους Λατινοαμερικάνικους πληθυσμούς. Τα ποσοστά εμφάνισης της ΧΛΘ στους Ισπανούς ήταν υψηλότερα από εκείνα των Ευρωπαϊκών πληθυσμών.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει την συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ σε διάφορες χώρες και φυλές (2,4,38, 39, 40).

Πολύ συχνή (30-70%)	Συχνή (10-30%)	Ενδιάμεση (<10%)	Σπάνια (περίπου 0%)
Βόρεια Αμερική American Indians Mexican Americas	Ηνωμένες Πολιτείες (Λευκοί)	Ηνωμένες Πολιτείες (μαύροι)	Ανατολική Αφρική
Σουηδία	Καναδάς (Λευκοί)	Ιαπωνία	Καναδάς
Χιλή	Ρωσία	Νοτιοανατολική	Ινδονησία

Τσεχοσλοβακία Ηνωμένες Πολιτείες (Ισπανοί)	Ηνωμένο Βασίλειο Αυστραλία	Ασία Βόρεια Ινδία Ελλάδα	Δυτική Αφρική Νότια Ινδία
	Ιταλία, Γαλλία Γερμανία, Ν.Ζηλανδία	Πορτογαλία	Εσκιμώοι

Πίνακας 4.

B. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

Φύλο και ηλικία

Πολλές μελέτες έχουν γίνει μέχρι σήμερα, για την καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης των ΧΛ, σε πολλά μέρη του κόσμου. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν για την υψηλότερη εμφάνιση της ΧΛΘ στο γυναικείο φύλο σε σχέση με το ανδρικό (αναλογία 2-3/1), στους περισσότερους πληθυσμούς (3,10,41,42,43). Η σχέση αυτή αφορά τις ηλικίες μεταξύ εφηβείας και εμμηνόπαυσης, μετά από την οποία η διαφορά στην εμφάνιση μεταξύ των δύο φύλων ελαττώνεται. Στις γυναίκες μεταξύ 20-30 ετών, χολολιθίαση ανευρίσκεται υπερηχογραφικά σε ποσοστό 2,5%, ενώ μετά τα 65 η συχνότητα φθάνει στο 30% στις γυναίκες και στο 20% στους άνδρες, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν αναπτύσσουν επιπλέον λίθους (29,44,45). Στην Ιταλική MICOL μελέτη, 29.739 άτομα ελέγχθηκαν με απεικονιστικές εξετάσεις και ο επιπολασμός βρέθηκε στο 6,5% στους άνδρες, έναντι 10,5% των γυναικών, ενώ όταν προστέθηκαν οι περιπτώσεις προηγούμενης χολοκυστεκτομής ο δείκτης αυξήθηκε σε 9,5% και 18,9% αντίστοιχα (46).

Η επίπτωση της ΧΛΘ σε πληθυσμό της πόλης Sirmione Ιταλίας, εξετάσθηκε με χρήση υπερήχων και τα αποτελέσματα έδειξαν συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στο 6,7% των ανδρών και στο 14,6% των γυναικών 18-65 ετών. Επιπλέον ο δείκτης αυτός βρέθηκε να αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και στα δύο φύλα (47).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ μελετήθηκε σε 11.840 διαδοχικές αυτοψίες από το 1940 έως το 1975 σε Πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Essen Γερμανίας. Η επίπτωση της ΧΛΘ βρέθηκε στο 20,7% του συνόλου, 13,1% για τους άνδρες και 33,7% για τις γυναίκες. Η μη επεξεργασμένη μελέτη για την περίοδο των τριών δεκαετιών, έδειξε μια σημαντική αύξηση εμφάνισης της ΧΛΘ από το 8,2% στο 15% στους άνδρες και από το 25,7% στο 36,3% στις γυναίκες. Η λεπτομερής όμως ανάλυση, έδειξε ότι αυτή η αύξηση συνέβη μόνο στις ομάδες των ηλικιών πάνω των 60 και ήταν συνέπεια του γεγονότος ότι οι αυτοψίες περιείχαν ένα μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών, στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Όταν υπολογίστηκαν η ηλικία και η με βάση το φύλο αναλογία νοσηρότητας για να τυποποιηθούν τα στοιχεία, οι συντάκτες βρήκαν τις ιδιαίτερες διακυμάνσεις στις τρεις

περιόδους ετών από το 1940 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρξε καμία πραγματική αύξηση της επίπτωσης των χολόλιθων τα τελευταία 30 χρόνια (48).

Σε άλλη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ σε μια μεγάλη Ρουμανική πόλη καθορίστηκε από 6275 νεκροψίες, που έγιναν σε διάρκεια 10 ετών (1973-1982). Η μη επεξεργασμένη συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στις γυναίκες ήταν 17,1% και στους άνδρες 6,9%. Η επίπτωση με βάση στανταρισμένες ηλικίες ήταν 8,4% στις γυναίκες και 5% στους άνδρες. Τα ποσοστά αυτά είναι χαμηλότερα σε σχέση με τον επιπολασμό της νόσου στις Βόρειες ή Κεντρικές Ευρωπαϊκές χώρες, αλλά υψηλότερα από αυτά που έχουν βρεθεί σε μερικές Νότιες. Η πρόχειρη (ακατέργαστη) συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στην παραπάνω μελέτη, συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα σε μια παρόμοια μελέτη 10 ετών 100 χρόνια πριν (1873-1882), σε 1538 νεκροψίες που έγιναν στην ίδια πόλη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η επίπτωση των χολόλιθων αυξήθηκε σημαντικά τον τελευταίο αιώνα, από ένα μέσο όρο 1,2% στο 11,3%, κάτι που συμφωνεί με την υπόθεση ότι η ΧΛΘ είναι μία από τις "ασθένειες του πολιτισμού" (49).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στον ανδρικό πληθυσμό στην Ρώμη βρέθηκε 8,2%, αυξανόμενη με την ηλικία από 2,3% στα 20-25 έτη, στο 14,4% γύρω στα 60 με 69 έτη. Τα ποσοστά αυτά βασίστηκαν στην παρουσία χολόλιθων και στο ιστορικό προηγούμενης χολοκυστεκτομής (50).

Ο επιπολασμός της ΧΛΘ στο Maastricht μελετήθηκε με την χρήση υπερήχων, σε ομάδα ασθενών (425 ανδρών και 631 γυναικών). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο δείκτης βρέθηκε να αυξάνεται με την ηλικία και πιο συγκεκριμένα στη γηραιότερη κατηγορία ασθενών (70-79 έτη), το 16% των ανδρών και το 40% των γυναικών είχαν ΧΛΘ. Αυτά τα ποσοστά βρίσκονται στα χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με αποτελέσματα άλλων μελετών σε Δυτικοευρωπαϊκές χώρες (51).

Αντιφατικά σε σχέση με τα προηγούμενα συμπεράσματα ως προς την ηλικία, προκύπτουν από πρόσφατη μελέτη του Kumar, όπου η σχέση γυναικείου προς ανδρικό πληθυσμό βρέθηκε 2/3 (4). Η σχέση αυτή όμως αφορούσε μικρά αγόρια και κορίτσια, στα οποία η χαμηλή ηλικία δεν επιτρέπει την συσσωρευτική λιθογεννητική δράση διαφόρων παραγόντων κινδύνου όπως στους ενήλικες.

Ο κορεσμός της χοληστερόλης στην χολή αυξάνεται με την ηλικία, λόγω ελάττωσης της δραστηριότητας της 7^α υδροξυλάσης της χοληστερόλης (52). Στους ηλικιωμένους η σύνθεση χολικών οξέων μειώνεται, ενώ η παραγωγή και ο κορεσμός της χοληστερόλης της χολής αυξάνεται στους άνδρες και στις γυναίκες (53).

Αν και η ΧΛΘ είναι σπάνια σε ασθενείς μικρότερους των 20 ετών, μπορεί να εμφανισθεί σε παιδιά κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες και παθολογικές καταστάσεις που θα αναλυθούν παρακάτω, όπως αιμολυτικές αναιμίες,

παχυσαρκία, κοιλιακές εγχειρήσεις, ολική παρεντερική διατροφή κ.ά (4). Υπολογίζεται ότι το 0,5% των νεογνών έχουν χολόλιθους ή λάσπη στην χοληδόχο κύστη (54). Ο πρόσφατα αναφερόμενος αυξημένος αριθμός χολοκυστεκτομών στον πληθυσμό αυτό, αφορά κυρίως παχύσαρκα κορίτσια μεγαλύτερα των 16 ετών (55).

Επιδημιολογικά η συχνότητα της ΧΛΘ, εκτός από φύλο, φυλή και εθνικότητα, φαίνεται να σχετίζεται με πλήθος άλλων καταστάσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται διεθνώς ως 'πιθανοί παράγοντες κινδύνου', για σχηματισμό χολόλιθων. Η αιτιολογία της ασθένειας φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, με την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών συνθηκών (11,56).

Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο των πιθανών παραγόντων κινδύνου σε σχέση με την εμφάνιση ΧΛΘ. Τα συμπεράσματα από τις μελέτες αυτές μπορεί να συμφωνούν σε ένα κοινό πεδίο, όμως πολλές φορές είναι αμφισβητούμενα και αντικρουόμενα. Αυτό πιθανόν να οφείλεται σε διαφορές στη σχεδίαση της μελέτης, στις μεθόδους αξιολόγησης των παραμέτρων, καθώς και στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την παρουσία της ασθένειας.

Οι περισσότερες από τις επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιούνται μέχρι σήμερα, αφορούν συγκριτικά στοιχεία ανάμεσα σε ομάδες ασθενών και ομάδες ελέγχου (case control studies). Περιλαμβάνουν συνήθως απεικονιστικές εξετάσεις (κυρίως υπέρηχους), βιοχημικούς δείκτες, καθώς και ερωτηματολόγια που αφορούν διατροφικές συνήθειες, οικογενειακό ιστορικό και συνήθειες τρόπου ζωής (life style). Ένα μικρότερο μέρος των μελετών αφορά πειραματικά μοντέλα (π.χ χάμστερ, σκυλιά κ.ά), των οποίων η συμπεριφορά και η ανταπόκριση κάτω από συγκεκριμένες διατροφικές ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις, μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες στη μελέτη και αξιολόγηση πιθανών παραγόντων κινδύνου.

Στο επόμενο μέρος θα αναλυθούν επιδημιολογικά, καθώς και πιθανά παθογενετικά στοιχεία καταστάσεων και παραγόντων, που έχουν απασχολήσει τους μελετητές στην έρευνα της ΧΛΘ γενικά τα τελευταία χρόνια. Αυτά αφορούν κυρίως στοιχεία γενετικής, ορμόνες, διατροφικές συνήθειες, φάρμακα, παθολογικές καταστάσεις και συνήθειες του τρόπου ζωής.

Γ. ΜΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Λιπίδια ορού

Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να αποδείξουν μια πιθανή σχέση μεταξύ λιπιδαιμικού προφίλ και κινδύνου για σχηματισμό χολόλιθων. Η μελέτη της Barbara και των συνεργατών της (47), βρήκε ότι οι υπερτριγλυκεριδαιμικοί ασθενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο, χωρίς να συμβαίνει το

ίδιο σε υπερχοληστερινικούς ασθενείς. Ο Tandon επίσης, απέδειξε σε μελέτη στην Βόρεια Ινδία (57), ότι άνδρες και γυναίκες με ΧΛΘ είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, ενώ μόνο οι άνδρες είχαν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Σε παρόμοια αποτέλεσμα καταλήγουν και άλλες μελέτες (43, 58). Σε μια Ιταλική μελέτη (59), παρατηρήθηκε ότι οι νεαρές γυναίκες με χολόλιθους, ήταν ελαφρά υπερχοληστερινικές σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Μια Ιαπωνική μελέτη σε ασθενείς με ΧΛΘ (60), δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει καμία σχέση, ούτε θετική ούτε αρνητική μεταξύ τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης ορού, σε σχέση την συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ.

Όσον αφορά τα επιμέρους κλάσματα HDL-C και LDL-C, κυρίως το δεύτερο (LDL-C) βρέθηκε να είναι αυξημένο ταυτόχρονα με την αύξηση των τριγλυκεριδίων, ενώ η HDL-C να είναι μειωμένη σε ασθενείς με χολόλιθους (44).

Οι απολιποπρωτείνες ορού και ιδιαίτερα η apoA1, βρέθηκαν να είναι υψηλές σε ασθενείς με χολόλιθους και αποδείχθηκαν πιο ευαίσθητοι δείκτες, σε σύγκριση με τα λιπίδια ορών (61). Σε πιο αναλυτική μελέτη βρέθηκε ότι διαφορετικοί χημικοί τύποι χολόλιθων αντιστοιχούν σε διαφορετικό λιπιδαιμικό προφίλ λιπιδίων και απολιποπρωτείνων ορού. Πιο συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα LDL-C, apoB και της αναλογίας LDL-C/HDL-C φαίνεται να είναι δείκτες χοληστερινικών λίθων, ενώ υψηλά επίπεδα ορού τριγλυκεριδίων και apoC2, φαίνεται να είναι δείκτες λίθων χρωστικών ουσιών (62).

Συμπεράσματα μελέτης που προσπάθησε να διευκρινίσει τον μηχανισμό που είναι υπεύθυνος, για τον αυξημένο κίνδυνο ΧΛΘ σε άτομα με αυξημένα τριγλυκερίδια ορού, χρησιμοποιώντας μετρήσεις της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης, προτείνουν ότι η εξασθένηση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης που εμφανίζεται στα άτομα αυτά, προκύπτει λόγω μειωμένης ευαισθησίας στην CCK γεγονός το οποίο μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό χολόλιθων (63).

Γενετική - κληρονομικότητα

Η ΧΛΘ θεωρείται μια πολυπαραγοντική νόσος, που επηρεάζεται από τη σύνθετη αλληλεπίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι καθορίζουν τον υπερκορεσμό και την καθίζηση της χοληστερόλης στη χολή της χοληδόχου κύστης (5).

Η πρόσφατη ερευνητική προσέγγιση που εστιάζεται στο γενετικό έλεγχο πολλών βασικών ρυθμιστικών διαδικασιών ομοιόστασης της χοληστερόλης, έχει αρχίσει να διευκρινίζει την σημασία της γενετικής παραλλαγής, στην ευαισθησία σε διάφορες κοινές κλινικές διαταραχές, όπως η υπερλιπιδαιμία, η αθηροσκλήρωση, η απάντηση σε φτωχή διαίτα, ο σχηματισμός χολόλιθων, οι όγκοι του παχέως εντέρου και η μειωμένη διάρκεια ζωής (5). Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, σε πολλούς πληθυσμούς, αν και

περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνονται στην διαδικασία της λιθογένεσης, γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι επίσης πολύ σημαντικοί.

Σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται σε διάφορες μελέτες σχετικά με την οικογενή επίπτωση της ΧΛΘ (42,43,64), καθώς επίσης στις μελέτες σε δίδυμους (65,66). Η διαπίστωση ότι οι ΧΛ είναι συχνότεροι στους μονοζυγωτικούς από ότι στους διζυγωτικούς δίδυμους, υποστηρίζει έντονα τη γενετική συμβολή στον σχηματισμό ΧΛ. Πιο συγκεκριμένα αυξημένος κορεσμός της χοληστερόλης στη χολή και υψηλή συγκέντρωση του χολικού (CA) και δεσοξυχολικού οξέως (DCA), βρέθηκε στους μονοζυγωτικούς σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς δίδυμους (65).

Η γενετική ευαισθησία και το δυσμενές περιβάλλον, φαίνεται να συνδυάζονται στους Ινδιάνους της Βόρειας Αμερικής, δίνοντάς τους την υψηλότερη επίπτωση των χολόλιθων στον κόσμο (37). Στην υπόθεση του γενετικού χαρακτήρα εμφάνισης χολόλιθων, οδηγεί επίσης μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στους Μεξικάνους Αμερικάνους (67), στην οποία οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, δε φάνηκε να δικαιολογούν την υψηλή εμφάνιση της ΧΛΘ, παρά το ότι κανένας γενετικός δείκτης δεν έχει προσδιοριστεί μέχρι τώρα σε αυτούς τους πληθυσμούς. Η έρευνα των NHANES III (68), επιβεβαίωσε την υψηλότερη εμφάνιση της ΧΛΘ μεταξύ των Μεξικανοαμερικανών, σε σχέση με τους μη Ισπανούς λευκούς. Δεδομένου ότι δεν έχουν όλοι οι Ισπανικοί πληθυσμοί που ζούν στις ΗΠΑ υψηλή εμφάνιση των ΧΛ και η συχνότητα που εμφανίζεται η ΧΛΘ στην Ισπανία είναι παρόμοια με αυτή σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, η υπόθεση που εξηγεί αυτά τα συμπεράσματα είναι η έννοια της γενετικής μίξης.

Ο Miquel και οι συνεργάτες του εξέτασαν το ρόλο που έχει η γενετική μίξη στην εξήγηση των παραλλαγών στη συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ μεταξύ εθνικών υποσυνόλων πληθυσμού στην Χιλή, μια χώρα με υψηλή εμφάνιση ΧΛ, που έχει επίσης τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο της χοληδόχου κύστης στον κόσμο (31). Η επικράτηση των ΧΛ ήταν σημαντικά υψηλότερη στα υποσύνολα πληθυσμού (Mapuches, Hispanic Mestizos), με μια υψηλή κληρονομιά της Ινδιάνικης μίξης, που υπολογίστηκε με την ανάλυση του mtDNA.

Άλλα επιδημιολογικά στοιχεία, προτείνουν ότι γενετικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για 30% τουλάχιστον της συμπτωματικής ΧΛΘ. Ωστόσο, ο πραγματικός ρόλος της κληρονομικότητας στην παθογένεση των χολόλιθων, είναι πιθανόν σημαντικότερος, επειδή τα στοιχεία αυτά αφορούν την συμπτωματική ΧΛΘ (69).

Μεγάλη Ιταλική μελέτη (MICOL), καθώς και παρόμοια στην Ν. Ζηλανδία, επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού με την ανάπτυξη χολόλιθων (29,43). Οι κληρονομικές ασθένειες του αίματος, καθώς και

το θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΧΛΘ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (τύπου ΙΙ) (70), συνεισφέρουν επίσης στον γενετικό χαρακτήρα της ΧΛΘ. Το υψηλό ποσοστό εμφάνισης της χολικής λάσπης και των χολόλιθων στα νεογνά (0,5%), καθώς και η εμμονή της παρουσίας τους στο 1/3 από αυτά, αποδίδεται κυρίως στο θετικό οικογενειακό ιστορικό (54).

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η έκκριση και ο μεταβολισμός της χοληστερόλης είναι υπό γενετικό έλεγχο στους ανθρώπους και στα ζώα. Πιο συγκεκριμένα στα ποντίκια το γονίδιο md-2 και στους ανθρώπους το MRD-3 καθορίζουν τον παραπάνω μηχανισμό. Ελλείψει των γονιδίων αυτών δεν υπάρχει ουσιαστικά καμία έκκριση χολικών λιπιδίων στην χολή (71).

Μελέτες που βασίζονται σε εργαστηριακά δεδομένα ασθενών με χολόλιθους σε σχέση με ομάδες ελέγχου, αποδεικνύουν τη γενετική παρέμβαση μέσω του πολυμορφισμού της απολιποπρωτεΐνης E (Apo E). Η Apo E παίζει ρόλο στην διαιτητική απορρόφηση λιπιδίων, την μεταφορά και την διανομή τους στο ήπαρ και στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζεται με τρία αλληλόμορφα γονίδια: ApoE2, ApoE3 και ApoE4. Ο ApoE4 γενότυπος συνδέεται με τον υπερκορεσμό της χοληστερόλης στην χολή, τον γρήγορο σχηματισμό μικροκρυστάλλων, την υψηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη των λίθων, τη γρήγορη διάλυση των χολόλιθων με την λιθοτριψία και υψηλό κίνδυνο επανασηματισμού των χολόλιθων μετά από θεραπεία διάλυσης των λίθων (72). Αυτό το αλληλόμορφο γονίδιο πιθανόν να δρά στο ηπατοκύτταρο και στην έκκριση λιπιδίων χολής ή σαν ένας πρώιμος παράγοντας για δημιουργία μικροκρυστάλλων μέσα στην χολή. Αντίθετα η apo E2 (φαινότυπος E2/2, 2/3 και 2/4), φαίνεται να είναι ένας παράγοντας που παρέχει προστασία ενάντια στην ΧΛΘ στις γυναίκες, σε σχέση με ομάδα ελέγχου χωρίς τους συγκεκριμένους φαινότυπους (73).

Ωστόσο σε μελέτη που έγινε με στόχο να καθοριστεί εάν το E4 αλληλόμορφο γονίδιο της apoE συνδέεται με την ανάπτυξη λάσπης ή/και χολόλιθων στην χοληδόχο κύστη κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεν επιβεβαιώθηκαν τα προηγούμενα αποτελέσματα. Στη μελέτη αυτή η apoE καθορίστηκε από τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αποτελέσματα ελήφθησαν μετά από ρύθμιση άλλων παραγόντων, όπως ηλικία, αριθμός γεννήσεων, BMI, οικογενειακό ιστορικό και λιπίδια ορών. Τελικά το apo E4 γονίδιο, εμφανίστηκε να έχει ελάχιστη ή καθόλου σχέση με τον σχηματισμό νέας λάσπης στην χοληδόχο κύστη, κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (74). Σε αρνητική σχέση επίσης καταλήγει μελέτη σε 2 οικογενείς χολοστατικές ασθένειες (σύνδρομο Alagill και προοδευτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση), όπου ο πολυμορφισμός της apoE δεν φάνηκε να συμβάλει στην δημιουργία χολόλιθων (75).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η διαταραχή των λιπιδίων μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για ΧΛΘ. Αποτελέσματα μελέτης, δείχνουν ότι οι διαταραχές αυτές, μπορεί να συνδέονται με τον πολυμορφισμό του $x+$ αλληλόμορφου γονιδίου της apo B. Πιο συγκεκριμένα, το $x+$ αλληλόμορφο γονίδιο της apo B, χαρακτηρίζεται από υψηλή χοληστερόλη ορού και μπορεί να είναι ένας δείκτης για αυξημένο κίνδυνο για χοληστερινικούς λίθους (76).

Οιστρογόνα και αριθμός κυήσεων

Η αυξημένη συχνότητα της ΧΛΘ στις γυναίκες, πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της ορμονικής κατάστασης. Ο αριθμός των κυήσεων, καθώς επίσης η λήψη ορμονών υπό μορφή αντισυλληπτικών σε νεαρές γυναίκες ή θεραπεία υποκατάστασης (HRT) σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, φαίνεται να είναι παράγοντες κινδύνου (3,18,41,43,70,77). Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των κυήσεων και οι περισσότεροι λίθοι σχηματίζονται το 3^ο τρίμηνο της κύησης (78). Η μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης κατά την διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της κύησης και μια αλλαγή στην λειτουργία του επιθηλίου της χοληδόχου κύστης, μπορεί να ευνοήσουν τον σχηματισμό μικροκρυστάλλων και την ανάπτυξη των λίθων. Τα περιστατικά της χολικής λάσπης αυξάνονται σταθερά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (30–35%), αλλά οι ΧΛ αναπτύσσονται με μια μικρότερη συχνότητα (2–3%). Η χολική λάσπη και οι περισσότεροι ΧΛ εξαφανίζονται αυτόματα σε μερικές εβδομάδες μετά την γέννα (79). Η MICOL και η Sirmione μελέτη (24,25), συμφωνούν για την παραπάνω σχέση και προτείνουν σαν πιθανό μηχανισμό, την ελάττωση της κινητικότητας στη χοληδόχο κύστη κατά την διάρκεια της κύησης, η οποία συμβάλει στην διαδικασία της λιθογένεσης.

Ο Gilat και ο Konikoff (80), υποστηρίζουν ότι οι διαμάχες στο παρελθόν σχετικά με την πραγματική σχέση ανάμεσα στον αριθμό των κυήσεων και στη ΧΛΘ, οφειλόταν κυρίως στην αμέλεια άλλων παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι δημιουργούσαν σύγχυση στα αποτελέσματα. Οι ίδιοι υποστηρίζουν ότι οι συγκρίσεις πρέπει να γίνονται μόνο σε ένα καθορισμένο πληθυσμό, που έχουν παρόμοια γενετικά και περιβαλλοντικά υπόβαθρα, με τον αριθμό σε εγκυμοσύνες να θεωρείται ως η σημαντικότερη μεταβλητή. Το 2000 οι παραπάνω συντάκτες, ανέλυσαν μερικές ακόμα δημοσιεύσεις, οι οποίες είχαν πολύ περισσότερο ομοιόμορφα αποτελέσματα. Αυτές περιελάμβαναν τις μελέτες της GREPCO (ομάδα μελέτης της επιδημιολογίας και της πρόληψης της ΧΛΘ) (81), της Sirmione (47) και μια μελέτης που έγινε στην Δανία (82). Και στις τρεις μελέτες βρέθηκε υψηλότερη πρόχειρη μη επεξεργασμένη επίπτωση των χολόλιθων στις γυναίκες με δύο-τρεις ή περισσότερες κυήσεις, έναντι αυτών που δεν είχαν καμία.

Συμπεράσματα άλλων μελετών, επιβεβαιώνουν επίσης ότι οι πολλαπλές κυήσεις μπορεί να αποτελέσουν ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη χολόλιθων στις γυναίκες. Παρ' όλα αυτά οι συσχετίσεις τους σχετικά με πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες, δεν είναι ομοιόμορφες (38,43,47).

Η μελέτη του Jorgensen (82), επισήμανε επιπλέον σημαντική συσχέτιση της ηλικία εμμηναρχής και του αριθμού των αμβλώσεων με το σχηματισμό χολόλιθων. Σε μελέτη στην πόλη Benha (83), δεν παρουσιάσθηκαν διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες με ΧΛΘ, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, όσον αφορά την ηλικία εμμηναρχής, την διάρκεια τη εμμηνορροϊκής ζωής, την ηλικία της πρώτης κύησης, τις πολλαπλές κυήσεις, καθώς επίσης καμία σχέση σχετικά με την διάρκεια χρήσης αντισυλληπτικών δισκίων.

Ο Pixley με την ομάδα του (84), δεν μπόρεσαν να αποδείξουν σχέση μεταξύ του αριθμού γεννήσεων ή των εξωγενών ορμονών, με τη ΧΛΘ σε χορτοφάγες γυναίκες. Η ομάδα του Wheeler's (85), παρατήρησε ένα υψηλότερο ποσοστό της συσχέτισης της κύησης με τη ΧΛΘ. Η μελέτη αυτή υποθέτει ότι η κύηση, θα μπορούσε να έχει κάποια επίδραση στην διαιτητική λήψη και με αυτόν τον τρόπο στο υποδόριο λίπος, αλλά αυτό παραμένει άγνωστο, δεδομένου ότι οι συμμετέχοντες, δεν ερωτήθηκαν σχετικά με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε ανάλυση μελέτης ασθενών με ΧΛΘ και ομάδας ελέγχου στην Αυστραλία (86), παρατηρήθηκε ότι η χρήση αντισυλληπτικών, αύξησε τον κίνδυνο χολόλιθων σε νέες γυναίκες μόνο. Παρατηρήθηκε επίσης ένας αυξανόμενος κίνδυνος με την αύξηση του αριθμού των κυήσεων, ειδικά μεταξύ των νεαρών γυναικών. Ο κίνδυνος φαίνεται ότι μειώνεται με την προχωρημένη ηλικία της πρώτης κύησης, ανεξάρτητα από τον συνολικό αριθμό των κυήσεων. Οι συντάκτες προτείνουν, ότι πιθανόν υπάρχουν κάποια υποσύνολα του πληθυσμού των γυναικών, ευαίσθητα στον πρόωρο σχηματισμό χολόλιθων, μετά από έκθεσή τους σε αντισυλληπτικά δισκία ή πολλαπλές κυήσεις.

Η πρώτη μελέτη σχετικά με τη χρήση οιστρογόνων, έγινε το 1970, όπου ανέδειξε αυξημένη επίπτωση της ΧΛΘ σε γυναίκες που έπαιρναν αντισυλληπτικά ή θεραπεία οιστρογονικής αποκατάστασης (HRT) με δισκία (87). Σύμφωνα με μετέπειτα μελέτη, βρέθηκε ότι γυναίκες που δεν πήραν ποτέ οιστρογόνα, είχαν ένα σχετικό κίνδυνο σχετιζόμενο με την ηλικία για συμπτωματική ΧΛΘ 2,1 περίπου. Σε αυτές που παίρνουν οιστρογόνα ο κίνδυνος ήταν 2,7 (88), ενώ διαφορές εμφανίζονται σε άλλες μελέτες με διπλάσια επίπτωση της ΧΛΘ στους χρήστες (89), ή με καμία διαφορά στην επίπτωση (90). Ωστόσο οι διαφορές μεταξύ των μελετών, μπορεί να οφείλονται σε διαφορές μεταξύ των δόσεων των οιστρογόνων που χρησιμοποιούνται από τις συμμετάσχουσες και τη μέση

διάρκεια χρήσης τους ή στο μικρό αριθμό των ατόμων που συμμετέχουν στις μελέτες (91).

Τα αποτελέσματα από την μελέτη υγείας των νοσοκόμων παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού χολόλιθων, που σχετίζεται με την χρονική διάρκεια τρέχουσας χρήσης των οιστρογόνων, αλλά έδειξαν μικρή ή καθόλου επίδραση σε ιστορικό παρελθοντικής χρήσης (92). Η ίδια μελέτη έδειξε αυξημένο κίνδυνο με τις μεγαλύτερες δόσεις οιστρογόνων. Τα αποτελέσματα αυτά, συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες, όπου βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος με αυξανόμενη δόση οιστρογόνων (93).

Υπάρχουν διάφοροι θεωρητικοί λόγοι που αναφέρονται στην αιτιολογική σύνδεση μεταξύ οιστρογόνων και ΧΛΘ. Τα οιστρογόνα υποστηρίζεται ότι αυξάνουν τον κορεσμό την χοληστερόλης στην χολή, κι έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος για ΧΛΘ (27,43,78,94,95).

Σε μια μελέτη του D' Amato και των συνεργατών του, συγκρίθηκε η επίδραση της 17-βήτα οιστραδιόλης που δόθηκε με δερματικό αυτοκόλλητο και οιστραδιόλης που δόθηκε από το στόμα, με τα επίπεδα λιπιδίων στην χολή σε μια μετεμνηνοπαυσιακή γυναίκα (96). Ενώ και οι δύο θεραπείες αύξησαν τα επίπεδα χοληστερόλης στην χολή, μόνο η δεύτερη προκάλεσε τον σχηματισμό κρυστάλλων.

Η προσθήκη προγεστερόνης είναι απίθανο να μετριάσει τα οιστρογονοεξαρτώμενα αποτελέσματα στην χοληδόχο κύστη, αφού η προγεστερόνη φαίνεται επίσης να προάγει το σχηματισμό χολόλιθων (97).

Ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΑ)

Η ΟΠΑ συνδέεται συχνά με ηπατοχολικές επιπλοκές, όπως π.χ ηπατική στεάτωση, ενδοηπατική χολόσταση και χολική λάσπη (πιο συχνά). Η χολόσταση είναι πιο συχνή στα παιδιά (98), η στεάτωση στους ενήλικες και η χολική λάσπη και στις δύο ομάδες (99,100), συνήθως μετά από μεγάλες περιόδους με ΟΠΑ. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει λόγω:

- Απουσίας εντερικών ερεθισμάτων για έκκριση χολής (CCK) και μείωση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης (3).
- Ανωμαλιών στο μεταβολισμό των χολικών αλάτων, την παρουσία

σήψης και στην ενδεχομένως μη επιθυμητή επίδραση των επιμέρους συστατικών της ΟΠΑ, συμπεριλαμβανομένου της υπερβολής σε θερμίδες (101).

Οι επιπλοκές, φαίνεται να αποτρέπονται με την ταυτόχρονη κατανάλωση θρεπτικών συστατικών από την εντερική οδό ή/και με την γρήγορη ενδοφλέβια χορήγηση αμινοξέων (IVAA) που παρέχονται καθημερινά στην ΟΠΑ, ώστε να περιοριστεί η στάση και ο σχηματισμός λάσπης της χοληδόχου κύστης (101,102).

Σακχαρώδης διαβήτης

Σύμφωνα με μελέτες οι άνθρωποι που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται να έχουν αυξημένες πιθανότητες για σχηματισμό χολόλιθων (103,104,105) και ιδιαίτερα όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΧΛΘ (64,70). Ο μηχανισμός που ενοχοποιείται γι αυτό παραμένει άγνωστος και πιθανόν να έχει σχέση με τις μεταβολικές ανωμαλίες που συνδέονται με το υπερβολικό βάρος, την παχυσαρκία και τη φυσική αδράνεια όπως π.χ η ινσουλίνη και η αντίσταση σε αυτήν (104,105).

Αν και η λειτουργία της χοληδόχου κύστης είναι εξασθενημένη παρουσία της διαβητικής νευροπάθειας και η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας με ινσουλίνη φαίνεται να αυξάνει τον λιθογενητικό δείκτη, η συσχέτιση των ΧΛ με τον σακχαρώδη διαβήτη αμφισβητείται. Έτσι αρνητικά σε σχέση με προηγούμενα στοιχεία, αποδεικνύονται τα αποτελέσματα από μεγάλη Ιαπωνική μελέτη (106), όπου διάφοροι παράγοντες κινδύνου διερευνήθηκαν σε ασθενείς με ΧΛΘ. Πιο συγκεκριμένα μεταξύ του 1986 και 1990, πραγματοποιήθηκαν απεικονιστικές εξετάσεις (υπερηχογραφήματα) σε 2.756 άνδρες ανωτέρους υπαλλήλους στην Ιαπωνία. Οι παράγοντες κινδύνου διερευνήθηκαν σε 61 από αυτούς που βρέθηκαν με χολόλιθους, και σε 38 με ιστορικό προγενέστερης χολοκυστεκτομής (γενική επίπτωση 3,6%). Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν μπόρεσε να συνδεθεί με την ΧΛΘ στα περιστατικά που μελετήθηκαν.

Η αρχική υποστήριξη από πολλούς ερευνητές ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μια υψηλότερη συχνότητα της ΧΛΘ και είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε χολικές επιπλοκές, οδήγησε μερικούς συντάκτες να συστήνουν προφυλακτική χολοκυστεκτομή σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς (107). Πρόσφατα στοιχεία από μελέτη σε ασθενείς με ασυμπτωματικούς χολόλιθους, δεν δείχνουν καμία διαφορά στην επίπτωση των συμπτωμάτων, επιπλοκών και θνησιμότητας με το πέρασμα του χρόνου, συγκρίνοντας διαβητικούς με μη διαβητικούς ασθενείς (108). Σύμφωνα με άλλους μελετητές, δεν υπάρχει κανένα όφελος από την προφυλακτική χολοκυστεκτομή στους διαβητικούς ασθενείς με ασυμπτωματικούς ΧΛ και οι ασθενείς αυτοί ίσως θα έπρεπε να υποβάλλονται σε χολοκυστεκτομή για τις ίδιες ενδείξεις, όπως ο γενικός πληθυσμός (109).

Ινσουλίνη

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ινσουλίνη περιλαμβάνεται στην παθογένεση των χοληστερηνικών κυρίως λίθων, ακόμα και σε άτομα χωρίς διαβήτη με φυσιολογική γλυκόζη ορού (110,111). Έχει αποδειχθεί ότι όταν η ινσουλίνη χρησιμοποιείται για την θεραπεία διαβητικών, η χολή τους γίνεται υπερκορεσμένη με χοληστερίνη (112,113). Η ινσουλίνη φαίνεται να προάγει την έκκριση της χοληστερόλης στη

χολή, μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων στα κύτταρα του ήπατος, τα οποία μεταφέρουν LDL χοληστερόλη από το αίμα στην χολή (114). Επιπλέον η ινσουλίνη ενεργοποιεί το ένζυμο για την σύνθεση της χοληστερόλης (115) και μπορεί να εμποδίσει τη σύνθεση χολικών οξέων (116). Είναι ενδιαφέρον επομένως ότι η ινσουλίνη του πλάσματος τείνει να είναι αυξημένη στα άτομα με χολόλιθους κατά την νηστεία ή/και μετά από γεύμα (117,118).

Φάρμακα

Εκτός των οιστρογόνων και της προγεστερόνης που αναλύθηκαν ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για σχηματισμό χολόλιθων, άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα που φαίνεται να εμπλέκονται είναι:

1. **Λιπιδαιμικοί παράγοντες** όπως το Etofibrate, Bezafibrate και

Clofibrate (Atromid-S), τα οποία χρησιμοποιούνται για την μείωση των επιπέδων χοληστερόλης ή/και τριγλυκεριδίων στο αίμα. Τα φάρμακα αυτά μπορεί επίσης να προκαλέσουν λιθογενητική χολή, αυξάνοντας την έκκριση της χοληστερόλης στην χολή (αν και σε διαφορετικό βαθμό το κάθε ένα), με αποτέλεσμα να αυξάνουν τον κίνδυνο για σχηματισμό χολόλιθων (119). Η δράση τους αποδίδεται κυρίως στην ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, στην αναστολή της αναγωγάσης του HMG CoA και στην αύξηση του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), (120).

2. Η **Ceftriaxone sodium** (κεφαλοσπορίνη γ' γενιάς). Κατά την

χρήση θεραπείας με Ceftriaxone σε ασθενείς, μπορεί να προκληθούν ιζήματα αλάτων ασβεστίου της κεφτριαξόνης, που συνήθως εξαφανίζονται 2-3 εβδομάδες μετά το τέλος ή την διακοπή της θεραπείας (121,122). Εντούτοις έχουν περιγραφεί 2 περιπτώσεις παιδιών με προκληθείσα ΧΛΘ από Ceftriaxone (123). Σε τέτοιες περιπτώσεις συστήνεται η συντηρητική μη χειρουργική αντιμετώπιση ή/και διακοπή της θεραπείας (124).

3. Η **Octreotide** (sandostatin), είναι φαρμακευτική ουσία που

χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μεγαλακρία, για τη βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, καθώς επίσης για την ανακούφιση των κλινικών συμπτωμάτων γαστρεντεροπαγκρεατικών (ΓΕΠ) ενδοκρινικών όγκων. Η ουσία αυτή, δρα αναστέλλοντας την έκκριση πεπτιδίων του ΓΕΠ ενδοκρινικού συστήματος, της αυξητικής ορμόνης καθώς και της ινσουλίνης (125). Έχει βρεθεί ότι η octreotide είναι λιθογενητική, λόγω της παράτασης διέλευσης των τροφών από το έντερο που προκαλεί, με αποτέλεσμα αύξηση του DCA στον ορό νηστείας (και επαγωγικώς στην χολή) (126). Η επιβαρυντική δράση του φαρμάκου αυτού, μπορεί να

επεκταθεί στη εξασθένιση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης (3,71).

Στάση του εντέρου

Ο ρόλος της ταχύτητας εντερικής διέλευσης, σχετίζεται με τον ρυθμό σύνθεσης και απορρόφησης του DCA, καθώς και με τη στάθμη του στον οργανισμό. Όταν η μετάβαση των κοπράνων διαμέσου του παχέως εντέρου είναι αργή, υπάρχει περισσότερος χρόνος στο DCA να απορροφηθεί και η στάθμη του στην κυκλοφορία αυξάνεται (12). Το χολικό DCA μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί, με την επιβράδυνση ή την επιτάχυνση της διέλευσης του εντέρου αντίστοιχα. Όλα αυτά είναι σχετικά με τον σχηματισμό χολόλιθων επειδή όσο περισσότερο DCA υπάρχει στην χολή, τόσο περισσότερο είναι πιθανό αυτή να κατακρημνίσει κρύσταλλα χοληστερόλης και τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για χολόλιθους (128,129).

Στον γενικό πληθυσμό φαίνεται να υπάρχει μια σχέση μεταξύ χολόλιθων και δυσκοιλιότητας, τουλάχιστον στις μη παχύσαρκες γυναίκες, των οποίων οι ΧΛ είναι ανεξήγητοι (130,131). Κατά συνέπεια οτιδήποτε διαιτητικό ή άλλο μέσο που προκαλεί στάση του παχέως εντέρου, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για χολόλιθους. Ο βακτηριακός σχηματισμός του DCA είναι ΡΗ εξαρτώμενος. Το ΡΗ στρέφεται προς το όξινο, όταν τα βακτηρίδια ζυμώνουν άπεπτους υδατάνθρακες σε μικρής αλυσίδας λιπαρά οξέα. Οτιδήποτε αυξάνει την συγκέντρωση αυτών των οξέων στο παχύ έντερο, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για ΧΛΘ, μέσω της μείωσης των επιπέδων DCA στην χολή.

Ασθενείς με αυτόματη (spontaneous) ΧΛΘ έχουν επίσης παρατεταμένο χρόνο διέλευσης εντέρου, περισσότερα gram θετικά αναερόβια μικρόβια, αυξημένο μεταβολισμό ενζύμων χολικών οξέων και αυξημένο ΡΗ, με αποτέλεσμα αυξημένη σύνθεση και απορρόφηση DCA (71). Θεωρητικά ο εμπλουτισμός της χολής με DCA που φαίνεται να υπάρχει σε ασθενείς με ΧΛΘ, μπορεί να μην οφείλεται σε καταστάσεις του παχέως εντέρου αλλά σε δυσλειτουργία της χοληδόχου κύστης, κατά την οποία τα χολικά άλατα μένουν λίγο χρόνο στο αποστειρωμένο περιβάλλον της χοληδόχου κύστης (132).

Έτσι εκτός από το ``λιθογενές ήπαρ`` και την ``ένοχο χοληδόχο κύστη``, τώρα προστίθεται και το ``αδρανές έντερο`` στον κατάλογο των ενόχων για σχηματισμό χολόλιθων.

Βακτηριδιακή μόλυνση

Η βακτηριδιακή μόλυνση του χοληφόρου συστήματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας στον σχηματισμό χολόλιθων. Τα βακτήρια *Escherichia coli*, *Bacteroides* και *Clostridium* που βρίσκονται συχνά στο χοληφόρο σύστημα, μπορεί να συμβάλλουν στο σχηματισμό λίθων χρωστικών ουσιών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής βήτα

γλυκουρονιδάσης και σχηματισμού ελεύθερης χολερυθρίνης, η οποία στην συνέχεια συνδέεται με το ασβέστιο και οδηγεί στον σχηματισμό λίθων. Η μόλυνση συμβαίνει κυρίως στο επιθήλιο της χοληδόχου κύστης (πιο συχνά στον αυχένα της) και η παραμονή του βακτηριδίου δεν εξαρτάται από τον τύπο της φλεγμονής (οξεία ή χρόνια κατάσταση) (15). Αντίθετα πολύ χαμηλή βακτηριακή επίπτωση συνδέθηκε με χοληστερηνικούς λίθους, όπου τα βακτήρια φαίνεται να παίζουν μικρό ρόλο στον σχηματισμό τους (133).

Άλλες ασθένειες ή επεμβάσεις

Διάφορες γαστρεντερικές κυρίως ασθένειες ή/και επεμβάσεις, φαίνεται να προδιαθέτουν στην ΧΛΘ. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η επίπτωση φθάνει στο 38%, σε ασθενείς μετά από επέμβαση γαστρικού bypass (134) και στο 40% μετά από γαστρική παράκαμψη Roux-en-y, στην μετεγχειρητική περίοδο (13). Ασθενείς με σύνδρομο βραχέως εντέρου, φαίνεται να έχουν επίσης αυξημένη (45%) συχνότητα εμφάνισης των χολόλιθων (135,136).

Υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ κινητικότητας της χοληδόχου κύστης και γαστρεντερικού συστήματος κατά τη διάρκεια νηστείας, καθώς επίσης και στην μετά το γεύμα περίοδο. Μόνο μια μειονότητα των δημοσιεύσεων λαμβάνει αυτήν την σχέση υπόψη, στην περιγραφή της χολικής δυσκινισίας μετά από τις διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις. Οι περισσότερες δημοσιεύσεις εξετάζουν την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, με την υποκίνηση της συστολής της από τα διάφορα προκινητικά φάρμακα ή γαστρεντερικές ορμόνες. Εξασθετισμένη κινητικότητα χοληδόχου κύστης, έχει αποδειχθεί μετά από Billroth II γαστρεκτομή, πυλωροπλαστική και κολεκτομή, αλλά τα επιδημιολογικά στοιχεία όσον αφορά τον κίνδυνο σχηματισμού χολόλιθων σε αυτούς τους ασθενείς είναι λιγοστά και διφορούμενα για να συστήσουν προφυλακτική χολοκυστεκτομή (137).

Ο όγκος της χοληδόχου κύστης των ασθενών με γαστρεκτομή ή άλλες εγχειρήσεις εντέρου, φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένος (138), πιθανό λόγω εξασθένησης της κινητικότητάς της από έλλειψη των απαραίτητων γαστρεντερικών ερεθισμάτων. Η προφυλακτική χολοκυστεκτομή ταυτόχρονα με επέμβαση για την κακοήθη παχυσαρκία είναι συχνά δύσκολη στους παχύσαρκους ασθενείς, ενώ απλουστεύεται αρκετά μετά την απώλεια βάρους. Έτσι η στερεότυπη χολοκυστεκτομή στις επεμβάσεις αυτές δε φαίνεται να είναι δικαιολογημένη (139), σε αντίθεση με την Roux-en-y επέμβαση στην οποία η προφυλακτική χολοκυστεκτομή μπορεί να δικαιολογηθεί (13).

Η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ σε ασθενείς με νόσο του Crohn (ειλεΐτιδα), έχει βρεθεί αυξημένη σε κάποιες μελέτες (140,141), ενώ αλλού βρέθηκε να είναι παρόμοια με αυτή του γενικού πληθυσμού, με μια μικρή υπεροχή των

γυναικών (142). Ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για ΧΛ χρωστικών ουσιών, έχει διευκρινιστεί πρόσφατα από τον Brink και τους συνεργάτες του (143), που προτείνουν την ύπαρξη εντεροηπατικής κυκλοφορίας χολερυθρίνης, η οποία ενισχύεται με την εκτομή του ειλεού και με την αύξηση της συγκέντρωσης χολικών αλάτων στο έντερο. Τα στοιχεία είναι λίγα και διφορούμενα, με συνέπεια να μην δικαιολογείται συγχρόνως προφυλακτική χολοκυστεκτομή κατά την διάρκεια ειλεοκολικής εκτομής για Crohn ειλείτιδα.

Ασθενείς με κυστική ίνωση φαίνεται επίσης να έχουν αυξημένη προδιάθεση για την δημιουργία χολόλιθων (144,145). Στους ασθενείς αυτούς, ο ρόλος της εντερικής διέλευσης και της αυξημένης στάθμης του DCA στην χολή, παίζει πιθανά σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία σχηματισμού χολόλιθων.

Αυξημένη επίπτωση της ΧΛΘ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), βρέθηκε σε πληθυσμό της Σικελίας. Επειδή κανένας άλλος παράγοντας κινδύνου για χολόλιθους εκτός από το BMI δεν βρέθηκε στον πληθυσμό αυτό, η μελετητής υπέθεσαν ότι άλλοι παράγοντες που έχουν σχέση με την παθολογία των νεφρών, πιθανόν να οδηγούν στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της λιθίασης χοληφόρων στους ασθενείς με ΧΝΑ (146).

Χολόλιθοι χρωστικών ουσιών έχουν αναφερθεί στο 58% των ασθενών με ομοζυγωτική δρεπανοκυττάρωση (Hb SS) και σε 17% των ασθενών με ετεροζυγωτικό τύπο αιμοσφαιρινοπάθειας (Hb SC και Hb Sb) (147). Ασθενείς με άλλες αιμολυτικές αναιμίες διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΧΛ, πολλοί από τους οποίους θα γίνουν συμπτωματικοί (148).

Μια σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ του καρκίνου του δεξιού παχέως εντέρου και του ιστορικού προγενέστερης χολοκυστεκτομής, σε 5ετή μελέτη 200 ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του ανιόντος κόλου στο Puerto Rico. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, ο τροποποιημένος μεταβολισμός της χολής που εμφανίζεται μετά την αφαίρεση της χοληδόχου κύστης μπορεί να έχει καρκινογόνο επίδραση στο δεξιό κόλον (149). Σε παρόμοια αποτελέσματα καταλήγει επίσης μελέτη σε 503 ασθενείς με ορθοκολικό Ca στην Κίνα (150), όπου η περίοδος μεταξύ χολοκυστεκτομής και διάγνωσης της ασθένειας κυμάνθηκε από 2,5-23 έτη, με μια υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης στις γυναίκες.

Άλλες μελέτες διαφοροποιήθηκαν ως προς την αξιολόγηση της σύνδεσης μεταξύ του ορθοκολικού Ca και ιστορικού προγενέστερης χολοκυστεκτομής ή ΧΛΘ. Πιο συγκεκριμένα, μετά από ανάλυση σε 11.823 αυτοψίες στην Γερμανία (151), για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης Ca εντέρου στην ΧΛΘ, τα αποτελέσματα ήταν υπέρ μιας θετικής σχέσης μεταξύ των δύο ασθενειών. Σε άλλη μελέτη (152) 333 ασθενών με Ca παχέως εντέρου, η ΧΛΘ βρέθηκε σε ποσοστό 24,9%, έναντι 15,3% της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα

το ποσοστό ιστορικού χολοκυστεκτομής στους ασθενείς αυτούς, δεν παρουσιάστηκε αυξημένο (6,3%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (4,6%), με μια μικρή αύξηση της συχνότητας στις γυναίκες. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα η σχέση που παρατηρήθηκε μεταξύ χολοκυστεκτομής και καρκινώματος παχέως εντέρου, απεικονίζει μόνο μια μη απαραίτητη αιτιολογική σύνδεση μεταξύ ΧΛΘ και καρκίνου εντέρου. Στοιχεία από άλλη σχετική μελέτη (153), υποθέτουν ότι η ΧΛΘ αυξάνει τον γενικό κίνδυνο για καρκίνο του παχέως εντέρου και επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο, ότι κοινοί παράγοντες προκαλούν τη σχέση μεταξύ των δύο ασθενειών.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, σε μεγάλη ιστορική μελέτη (154) που κάλυψε 16.773 περιπτώσεις χολοκυστεκτομηθέντων ασθενών, για διάστημα 11-14 ετών μετά την επέμβαση, παρατηρήθηκε ότι ο αριθμός των περιπτώσεων με ορθοκολικό Ca ήταν χαμηλότερος από τον αναμενόμενο. Ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για την ασθένεια αυτή, βρέθηκε μόνο κατά το διάστημα του 1^{ου} έτους μετά την χολοκυστεκτομή και αυτό θεωρήθηκε ότι οφειλόταν στην άγνοια της παρουσίας του καρκίνου κατά την επέμβαση. Έτσι τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δεν υποστηρίζουν προηγούμενες επιδημιολογικές παρατηρήσεις για αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού Ca, μετά από χολοκυστεκτομή.

Τέλος μια αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης των χολόλιθων εμφανίζεται σε ασθενείς, μετά από **τραυματισμό του νωτιαίου μυελού**. Πιο συγκεκριμένα μελέτη σε νεκροψίες, αποκάλυψε αρχικά υψηλό επιπολασμό της ΧΛΘ, που επιβεβαιώθηκε στην συνέχεια για τους ασθενείς με τραυματισμό στην σπονδυλική στήλη μεταξύ του Θ7 και Θ10 επιπέδου, περιοχή που είναι υπεύθυνη για την συμπαθητική νεύρωση της χοληδόχου κύστης (155). Ο λιθογενητικός κίνδυνος οφείλεται στην υποκινητικότητα της χοληδόχου κύστης και εντέρου που μπορεί να προκαλέσουν τέτοιου είδους τραυματισμοί.

Δ. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει την σχέση μεταξύ διαφόρων διαιτητικών συνηθειών και της ΧΛΘ, συγκρίνοντας ομάδες ασθενών σε σχέση με ομάδες ελέγχου που δεν είχαν λίθους. Τα στοιχεία στις μελέτες αυτές, προκύπτουν είτε από την συμπλήρωση ερωτηματολογίων σχετικά με συνήθειες κατανάλωσης τροφίμων, είτε από εργαστηριακά δεδομένα που αφορούν την απάντηση διαφόρων θρεπτικών ουσιών, στον κορεσμό της χοληστερόλης (156).

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες σχετικά με την επίδραση διατροφικών παραγόντων σε ανθρώπους και σε ζώα. Στα θέματα αυτά αξιολογήθηκε η επίδραση συγκεκριμένων διαιτητικών στοιχείων στην χολή, στα λιπίδια, όπως επίσης στον κορεσμό της χοληστερόλης. Στις μελέτες αυτές, χρειάστηκε να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, σχετικά με την

αλληλεπίδραση παραγόντων που καθιστούν δύσκολη την διαφοροποίηση, όσον αφορά τον ακριβή παράγοντα που ασκεί επίδραση. Για παράδειγμα η λήψη μιας θρεπτικής ουσίας, συμβαδίζει με την μείωση σε μια άλλη, όπως π.χ μια υψηλή πρόσληψη απλών σακχάρων, συμβαδίζει με μειωμένη πρόσληψη σύνθετων υδατανθράκων και διαιτητικών ινών ή η πρόσληψη ζωικού λίπους, συμβαδίζει παράλληλα με την πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης και χοληστερόλης.

Συχνά τα αντικείμενα μελέτης είναι συμπτωματικοί ασθενείς και γνωρίζουν την ασθένειά τους, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών, αφού συχνά αλλάζουν συνήθειες γνωρίζοντας το πρόβλημά τους.

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η αυξημένη λήψη θερμίδων και η υψηλή κατανάλωση διαιτητικής χοληστερόλης και λίπους (ειδικά ζωικής προέλευσης). Οι απλοί υδατάνθρακες φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο, καθώς επίσης η παχυσαρκία και οι αυστηρές υποθερμιδικές δίαιτες. Εντούτοις οι φυτικές πρωτεΐνες, οι φυτικές ίνες και το οινόπνευμα, φαίνεται να έχουν μια αντίστροφη σχέση στην ανάπτυξη χολόλιθων.

Η σημασία των ομάδων ελέγχου βρίσκεται στο γεγονός ότι οι διαιτητικές συνήθειες των αντικειμένων μελέτης (ασθενών), μπορούν να συγκριθούν μεταξύ τους και να παρέχουν μια εικόνα σχετικά με την διαιτητικές διαφοροποιήσεις τους, ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου της ασθένειας που μελετάται.

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί από παλιά με πλήθος μελετών ως ένας βασικός παράγοντας κινδύνου για ΧΛΘ (3,11,16,18,43,45,157,158,159,160, 161). Τα συμπεράσματα τους, δείχνουν ότι η παχυσαρκία αυξάνει 3-7 φορές την πιθανότητα λιθογένεσης. Η καλύτερη τεκμηρίωση για τον παράγοντα αυτό, είναι η τεράστια μελέτη υγείας των Αμερικανών νοσοκόμων (162), που έδειξε μια στενή σχέση μεταξύ αύξησης βάρους στην ενηλικίωση και του κινδύνου για ΧΛΘ (164). Στις γυναίκες, τα συμπεράσματα δείχνουν ότι ο κίνδυνος είναι 7 φορές μεγαλύτερος, όταν ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν μεγαλύτερος από 45, σε σχέση με ΔΜΣ μικρότερο από 24. Σε αυτές με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30, η ετήσια επίπτωση για χολόλιθους ήταν μεγαλύτερη από 1%, ενώ αυτές με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο από 45, είχαν ένα ποσοστό περίπου 2%. Βρέθηκε επίσης ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο περισσότερο στις γυναίκες παρά, στους άνδρες (165) και ιδιαίτερα στις νεώτερες, ενώ παραδόξως δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε ηλικιωμένες (>50 ετών), τουλάχιστον όταν εκφράζεται σαν ΔΜΣ (166). Αύξηση του ΔΜΣ μεγαλύτερη από 5 μονάδες μετά τα 25, συνδέεται με ΧΛΘ στους άνδρες (160). Οι έφηβοι σπάνια

αναπτύσσουν χολόλιθους, αλλά εκείνοι που έχουν είναι σχεδόν πάντα παχύσαρκοι (167).

Έχει αποδειχθεί ότι άτομα με αυξημένο ΔΜΣ, έχουν περισσότερη κατακρήμνιση χοληστερόλης στην χολή. Η παθογένεση των χολόλιθων στην παχυσαρκία, έχει σχέση με τον κορεσμό της χολής σε χοληστερόλη, ενώ η παραγωγή χολικών αλάτων παραμένει σταθερή (11). Φαίνεται επίσης ότι επηρεάζεται από την ολική μάζα λίπους και την τοπική κατανομή του (168). Η κοιλιακή παχυσαρκία (αυξημένη αναλογία περιφέρειας μέσης/ισχίων), εμφανίζεται να είναι παράγοντας κινδύνου στους άνδρες (117) και πιθανόν και στις γυναίκες (169,170,171). Αυτό εξηγείται από το ότι η παχυσαρκία λειτουργεί μέσω μεταβολικών ανωμαλιών που έχουν σχέση με αυτό, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια, δεδομένου ότι αυτές οι ανωμαλίες συνδέονται περισσότερο με την κοιλιακή παρά με την γενική παχυσαρκία.

Αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη

Είναι δύσκολο να γίνει διαφοροποίηση μεταξύ των επιδράσεων της υπερθερμιδικής δίαιτας και της παχυσαρκίας, δεδομένου ότι η παχυσαρκία είναι από μόνη της ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον σχηματισμό χολόλιθων. Σε κάποιες μελέτες οι ασθενείς με ΧΛΘ βρέθηκε να έχουν υψηλή κατανάλωση ενέργειας, αλλά όχι σε όλες (172,173). Πειραματικά αυξάνοντας την λήψη θερμίδων, φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στην χολή (174), αλλά όχι πάντα (175).

Ο Sarles και οι συνεργάτες του (176), παρατήρησαν πρώτοι ότι η ενεργειακή πρόσληψη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε χολολιθιασικούς ασθενείς, σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Δύο μεταγενέστερες μελέτες του ίδιου, επιβεβαίωσαν την σχέση αυτή (177), καταλήγοντας στο συμπέρασμα, ότι η υπερκατανάλωση ενέργειας, κυρίως με τρόφιμα ζωικής προέλευσης, αποτέλεσε ένα παράγοντα κινδύνου στην Γαλλία, ενώ ο λιμός κατά την διάρκεια του 2^{ου} παγκοσμίου πολέμου, ήταν προστατευτικός έναντι της ανάπτυξης χολόλιθων.

Περαιτέρω μελέτες (166), παρατήρησαν ότι η σχέση υψηλής θερμιδικής πρόσληψης και ΧΛΘ ήταν πιο σημαντική στους νεώτερους ασθενείς με ΧΛΘ, από ότι στους μεγαλύτερους και ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών με ηλικία μικρότερη από τα 50 έτη (165). Οι μελέτες των Smith και Bosc για 152 περιπτώσεις ΧΛΘ σε Γαλλικό πληθυσμό (157), με στόχο να καθοριστεί εάν ένας ιδιαίτερος τρόπος διατροφής μπορεί να είναι λιθογεννητικός, παρουσίασαν θετική συσχέτιση μεταξύ της λήψης ενέργειας και της παρουσίας χολόλιθων. Πιο συγκεκριμένα βρήκαν ότι διατροφή πλούσια σε θερμίδες (>2500 Kcal) αυξάνει τον κίνδυνο για ΧΛΘ.

Στη μελέτη υγείας νοσοκόμων (162,164), 88.837 Αμερικανίδες νοσοκόμες ηλικίας 34-59 ετών, ελέγχθηκαν ως προς τις διατροφικές τους συνήθειες, με την χρησιμοποίηση

ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Οι γυναίκες κλήθηκαν επίσης να εκθέσουν πιθανή διάγνωση ΧΛΘ ή χολοκυστεκτομής, μέσω ερωτηματολογίων που στάλθηκαν και απαντήθηκαν ταχυδρομικώς δύο φορές σε διάστημα 2 ετών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η υψηλή λήψη ενέργειας εμφανίστηκε να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για συμπτωματική ΧΛΘ. Αυτή η σχέση αποδεικνύεται επίσης σε μελέτες στην Βόρεια Ινδία (57) και στους Μεξικανούς Αμερικανούς (67).

Η αύξηση της ηπατικής έκκρισης χοληστερόλης, φαίνεται να είναι ο πιθανότερος υπεύθυνος μηχανισμός για τη δημιουργία χολόλιθων που έχουν σχέση με αυξημένη πρόσληψη θερμίδων.

Ωστόσο, σε μελέτη που βασίστηκε στον Δανικό πληθυσμό (178) με υπερηχοδιαγνωσμένη ΧΛΘ από τον Jørgensen και τους συνεργάτες του, δεν βρήκε καμία σχέση αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και ΧΛΘ.

Οι αποκλίσεις που εμφανίζουν οι διάφορες μελέτες, δίνουν έμφαση στις δυσκολίες στην αξιολόγηση οποιασδήποτε διαιτητικής σχέσης με μια μακριά υφιστάμενη ασθένεια όπως η ΧΛΘ, δεδομένου ότι η δίαιτα πριν από την αρχή της ασθένειας είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, ούτε είναι δυνατόν να υπολογιστεί ακριβώς πότε άρχισε η ασθένεια. Όμως όλες οι παραπάνω μελέτες, χρησιμοποιούν μη κατεργασμένες μεθόδους για να καταγράψουν τις ενεργειακές εισαγωγές, χωρίς να εξετάζουν παράλληλα την κατανάλωση ενέργειας. Έτσι είναι πιθανό η ενεργειακή δυσαναλογία να είναι ένας παράγοντας για άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών, αλλά αυτό οφείλεται μερικές φορές όχι μόνο σε υψηλή λήψη ενέργειας, αλλά σε μειωμένη κατανάλωση, εξαιτίας κυρίως της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας.

Δίαιτα και νηστεία

Οι περιορισμένοι περίοδοι νηστείας και η ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης, είναι υγιείς συνήθειες και έχουν ευεργετική επίδραση στην υγεία του ατόμου. Ωστόσο η παρατεταμένη νηστεία και η δραστική μείωση της πρόσληψης θερμίδων, φαίνεται να προδιαθέτει τα άτομα στο σχηματισμό χολόλιθων (165,179).

Μελέτη σε νέες γυναίκες με ΧΛΘ, έδειξε ότι είχαν μεγάλη ολονύκτια περίοδο νηστείας, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πολύ συχνά παρέλειπαν το πρωινό γεύμα (180). Αυτό μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό χολόλιθων με διάφορους τρόπους:

1. Όταν η νηστεία είναι πιο εντατική, η χολή μέσα στην χοληδόχο κύστη γίνεται περισσότερο κορεσμένη.
2. Η νηστεία προκαλεί στάση στη χοληδόχο κύστη που διευκολύνει τους κρυστάλλους χοληστερόλης να σχηματιστούν και να αναπτυχθούν.

3. Παραλείποντας το πρωινό πιθανό να ευνοείται η δυσκοιλιότητα και ο σχηματισμός DCA.

Η μελέτη του Ulm στην Γερμανία (185), δεν παρουσίασε κανένα συσχετισμό μεταξύ του αριθμού των καθημερινών γευμάτων και της συχνότητας εμφάνισης της ΧΛΘ.

Σε μελέτες που εξέτασαν παχύσαρκους ανθρώπους που προσπάθησαν να χάσουν βάρος, ακολουθώντας δίαιτες με πολύ χαμηλές θερμίδες (VLCD), είναι χαρακτηριστική η αυξημένη επίπτωση στην ΧΛΘ (18,181). Για παράδειγμα, μια μείωση βάρους 16,5 κιλά, οδηγεί σε σχηματισμό χολόλιθων στο 25% των παχύσαρκων συμμετεχόντων μετά από 8 εβδομάδες τήρησης αυστηρά υποθερμιδικής δίαιτας (500Kcal/ημέρα) (182). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνει η μελέτη του Yang (183), όπου σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, ΧΛ βρέθηκαν στο 11% των ανθρώπων που λάμβαναν 520 Kcal ημερησίως, για διάστημα 16 εβδομάδων και ειδικά σε αυτούς που ήταν πολύ παχύσαρκοι όταν άρχισαν την δίαιτα ή /και σε αυτούς που έχασαν το περισσότερο βάρος. Η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι όχι μόνο η περίοδος της δίαιτας αλλά ο βαθμός παχυσαρκίας και απώλειας βάρους, καθώς και η συγκέντρωση τρυγλυκεριδίων πλάσματος, αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη χολόλιθων.

Χαρακτηριστική επίσης, είναι η περίπτωση μελέτης (184) που αξιολόγησε την επίπτωση του σχηματισμού χολόλιθων σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε διατροφή χαμηλών θερμίδων (925 Kcal/ ημέρα). Την 17^η εβδομάδα 6 στις 47 γυναίκες ανέπτυξαν ΧΛΘ (διαγνωσμένη υπερηχογραφικά). Σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, αυτές οι 6 γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης ορού και ένα σημαντικό ποσοστό απώλειας βάρους. Το συμπέρασμα που προκύπτει, είναι ότι διατροφές ίδιας χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες, δεν αρκούν από μόνες τους στη δημιουργία ΧΛΘ και ότι η επίπτωση αυτής της κατάστασης πρέπει να αξιολογηθεί στα πρόσωπα που ακολουθούν τέτοιες δίαιτες (ρυθμός απώλειας, λιπιδαιμικό προφίλ κ.ά).

Η μελέτη του Jorgensen's και των συνεργατών του (178), βρήκε κάποια σχέση της ΧΛΘ με πρακτικές αδυνατίσματος στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες.

Τα άτομα με μεγαλύτερο BMI πριν την απώλεια βάρους και αυτοί που χάνουν βάρος πιο γρήγορα φαίνεται να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο (186). Μια Ολλανδική μελέτη βρήκε μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του κινδύνου για χολόλιθους, παρά μεταξύ δίαιτας και χολόλιθων (187). Φαίνεται επίσης να υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στην ανακύκλωση βάρους των ατόμων (απώλεια - επανάκτηση) και στον κίνδυνο για ΧΛΘ (181,188). Επιπλέον η αύξηση σωματικού βάρους μεγαλύτερη από 5 μονάδες BMI φαίνεται να συνδέεται με ΧΛΘ (160).

Στη μελέτη υγείας νοσοκόμων (158), παρατηρήθηκε ότι το να κάνει κανείς δίαιτα, έχει περισσότερο από μια μέτρια επίδραση στον κίνδυνο συμπτωματικής ΧΛΘ. Η επίδραση της παχυσαρκίας (↑ ΔΜΣ) σαν παράγοντας κινδύνου, ήταν εμφανώς υψηλότερη, από ότι η επίδραση του να κάνει κανείς δίαιτα. Ο πιθανός μηχανισμός που ευθύνεται για τις επιπτώσεις της αυστηρής δίαιτας στον οργανισμό, είναι ότι κατά την διάρκεια απώλειας βάρους η λιθογεννητικότητα της χολής ενισχύεται περισσότερο. Η ακολουθία γεγονότων που παράγουν τον σχηματισμό των χολόλιθων στους παχύσαρκους που ακολουθούν VLCD είναι:

1. Η μείωση του χρόνου σχηματισμού μικροκρυστάλλων χοληστερόλης στην χοληδόχο κύστη
2. Το χολικό αραχιδονικό οξύ μέσω της μετατροπής του σε προσταγλανδίνες προάγει την χολική σύνθεση και την έκκριση γλυκοπρωτεϊνών
3. Οι γλυκοπρωτεΐνες της χολής προάγουν τον σχηματισμό μικροκρυστάλλων
4. Η αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης χολής (189)

Το τελευταίο πιθανόν συμβαίνει επειδή αυξάνεται η έκκριση χοληστερόλης, συνέπεια της μείωσης της σύνθεσης και στάθμης των χολικών οξέων στον οργανισμό, καθώς και της γρήγορης μετακίνησης της, από τις αποθήκες του λιπώδη ιστού. Σε περίπτωση σοβαρής αποχής από το διαιτητικό λίπος, ο σχηματισμός χολόλιθων ευνοείται επιπλέον με την στάση της χοληδόχου κύστης. Σε αντίθεση VLCD με επαρκή περιεκτικότητα σε λίπος, διατηρεί επαρκή κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, μέσω της δράσης της χολοκυστοκινίνης CCK, ενώ θεωρείται οικονομικότερη και πιο φυσιολογικά αποδεκτή από ότι οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή (190). Έτσι στην παχυσαρκία κατά την διάρκεια γρήγορης απώλειας βάρους με VLCD, μια σχετικά υψηλή πρόσληψη λίπους 12,2 gr/ημέρα, θα μπορούσε να αποτρέψει τον σχηματισμό χολόλιθων, πιθανόν με τη διατήρηση επαρκούς κένωσης της χοληδόχου κύστης, αντισταθμίζοντας έτσι τους λιθογεννητικούς μηχανισμούς (191).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η σχέση ΧΛΘ με δίαιτες διάφορων θερμίδων και διάφορες περιεκτικότητες σε λίπος:

Βιβλιογραφία	Θερμίδες	Λίπος %	Δίαιτα (εβδομάδες)	Αριθμός ασθενών	Μελέτη (εβδομάδες)	% νέοι λίθοι	% συμπτώματα
(182)	500	<2	8	51	8	26	6
(183)	520	<2	16	248	16	10,9	2
(191)	535	3	6	11	;	6	0

Πίνακας 5.

Λιπαρά διατροφής

Η άμεση επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης λιπών στα λιπίδια της χολής και στην επίπτωση των χολόλιθων στους ανθρώπους, δεν είναι ξεκάθαρη. Μελέτες που ασχολήθηκαν με το ερώτημα για το πώς το διαιτητικό λίπος έχει επίδραση στον σχηματισμό χολόλιθων, εξέτασαν από την μια την επίδραση του ποσού του ολικού διαιτητικού λίπος και από την άλλη την επίδραση ειδικών λιπαρών οξέων και ειδικά του ποσοστού των πολυακόρεστων (PUFA). Στις περισσότερες από τις μελέτες που εξέτασαν την επίδραση του ολικού λίπους στα λιπίδια της χολής, το λίπος αντικαταστάθηκε με υδατάνθρακες. Επειδή όμως τα ποσοστά λίπους και υδατανθράκων αλλάζουν ταυτόχρονα, είναι δύσκολο να διευκρινιστεί πιο από τα δύο θρεπτικά στοιχεία, είναι υπεύθυνο για την αλλαγή στη σύνθεση των χολικών λιπιδίων.

Αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος στην διατροφή, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη απώλεια χολικών οξέων στα κόπρανα και μείωση της στάθμης τους, προωθώντας τον υπερκορεσμό της χολής. Στην πρώτη μελέτη που έγινε το 1968 από τον Malhotron (192), εμφανίζεται μια πιθανή σχέση μεταξύ του σχηματισμού χολόλιθων και του αυξημένου διαιτητικού λίπους. Στην συνέχεια μια σειρά από κλινικές έρευνες και μελέτες σε περιπτώσεις ασθενών και ομάδων ελέγχου, έχουν παρουσιάσει αξιόλογα αποτελέσματα.

Ο Sarley και οι συνεργάτες του (177), βρήκαν σημαντικό συσχετισμό μεταξύ της κατανάλωσης συνολικών λιπιδίων (>125gr/d), και της ΧΛΘ. Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώθηκαν από την μελέτη του BOSCO (157), καθώς επίσης από άλλες μικρότερες (41,157). Ωστόσο η MICOL μελέτη (193) δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ συνολικής πρόσληψης λιπών και ΧΛΘ. Οι μελέτες του Jorgensen (178) στην Δανία και των Poxley και Manu (173) στην Αγγλία, δεν ανίχνευσαν επίσης ιδιαίτερο συσχετισμό μεταξύ της ΧΛΘ και της συνολικής κατανάλωσης λιπιδίων. Γεγονός είναι πάντως ότι τα αντιπαραβαλλόμενα αυτά αποτελέσματα, είχαν σχέση κυρίως με την συμπτωματική ΧΛΘ και πιθανόν να απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον ρόλο των λιπαρών στη χολολιθογένεση.

Διαιτητική χοληστερόλη

Μέχρι σήμερα ο ρόλος της διαιτητικής χοληστερόλης στον σχηματισμό χολόλιθων είναι αμφισβητούμενος. Τα αποτελέσματα μελετών που έχουν γίνει είναι ασυμβίβαστα μεταξύ τους και τα στοιχεία ότι η

αυξημένη κατανάλωση χοληστερόλης δημιουργεί ΧΛΘ δεν είναι πειστικά (172).

Μελέτες σε ανθρώπους που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη, δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής χοληστερόλης και κορεσμού της χολής σε χοληστερόλη (194). Άλλες μελέτες ασθενών με ΧΛΘ, δεν έδειξαν σαφείς ενδείξεις για συσχέτισμό μεταξύ χολόλιθων και διαιτητικής χοληστερόλης (195) και ιδιαίτερα στις νέες γυναίκες (166).

Παραδόξως, μερικές μελέτες έδειξαν ότι η πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης, πραγματικά μπορεί να προστατεύει από τον σχηματισμό ΧΛ στους ανθρώπους. Πιο συγκεκριμένα σε μια πρόσφατη μελέτη, ο κίνδυνος για σχηματισμό ΧΛ φάνηκε να μειώνεται όταν η πρόσληψη χοληστερόλης αυξήθηκε (197). Η εξήγηση γι αυτό το παράδοξο, μπορεί να αποδοθεί στην υπόθεση ότι το ήπαρ συνθέτει λιγότερη χοληστερόλη, καθώς η διαιτητική χοληστερόλη αυξάνει.

Σε άλλες μελέτες ωστόσο, η αυξημένη κατανάλωση της διαιτητικής χοληστερόλης συνδέθηκε με αύξηση του κορεσμού της στην χολή (198). Χαρακτηριστική είναι επίσης η μελέτη που έγινε σε άτομα που ακολούθησαν ειδική διατροφή, περιεκτικότητας 750gr χοληστερόλης την ημέρα, η οποία οδήγησε σε σημαντική αύξηση στα επίπεδα πλάσματος και στον κορεσμό της χολικής χοληστερόλης (199). Ωστόσο σε μια πιο τυποποιημένη διατροφή, η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων χοληστερόλης, δεν αύξησε τα επίπεδα χοληστερόλης χολής (200).

Σε πειραματόζωα όπως τα χάμστερ και τα σκυλιά των λιβαδιών, είναι εύκολο να δημιουργηθούν ΧΛ όταν ταΐζονται με τροφές πλούσιες σε χοληστερόλη, αλλά αυτά δεν μπορούν να θεωρηθούν λογικά πρότυπα για την ασθένεια στους ανθρώπους. Εξάλλου τα επίπεδα χοληστερόλης ορού σε ανθρώπους και σε ζώα, μετά από διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη δεν ταυτίζονται (201,202).

Κορεσμένα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λίπη

Τα στοιχεία για την σχέση πολυακόρεστων λιπών (PUFA) και ΧΛΘ είναι συγκρουόμενα, ενώ η σύνδεση της ασθένειας με τα μονοακόρεστα λίπη (MUFA) δεν έχει διερευνηθεί πλήρως.

Στην μελέτη MICOL (193), δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ΧΛΘ και πρόσληψης κορεσμένων (SFA), MUFA και PUFA. Η μελέτη του Framingham (71), έδειξε ότι σε πληθυσμό που δόθηκαν αυξημένες ποσότητες PUFA, ανέπτυξαν την ασθένεια των στεφανιαίων πολύ λιγότερο συχνά από ότι αναμενόταν, αλλά ο πληθυσμός αυτός υπέστη διπλάσια αύξηση στα περιστατικά ΧΛΘ σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Σε μια ιταλική μελέτη (203), δεν βρέθηκε κανένα στοιχείο σύνδεσης μεταξύ των πολυακόρεστων και κινδύνου για ΧΛΘ.

Αντίστροφη σχέση ωστόσο, βρέθηκε σε μελέτες με παχύσαρκους που ακολούθησαν VLCD, όπου τα ω3 PUFA βρέθηκε ότι πιθανόν να οδηγούν σε πρόληψη του σχηματισμού χολόλιθων (162,204). Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, τα ω3 PUFA διατηρούν τον δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (CSI) και του χρόνου σχηματισμού μικροκρυστάλλων στις παχύσαρκες γυναίκες κατά την διάρκεια γρήγορης απώλειας βάρους, κάτι το οποίο πιθανόν να οδηγεί στην πρόληψη του σχηματισμού χολόλιθων χοληστερόλης.

Όπως είναι γνωστό το διαιτητικό λίπος ψαριών είναι πλούσιο σε ω3 PUFA και στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μειωμένα ποσοστά χολόλιθων σε πληθυσμούς που καταναλώνουν διατροφή πλούσια σε αυτά. Οι μηχανισμοί για αυτό δεν είναι εντελώς ξεκάθαροι. Σε μελέτη με σκυλιά λιβαδιών σχετικά με την επίδραση του λίπους ψαριών στην σύνθεση της χολής και στην μείωση της χοληστερόλης, τα σκυλιά ταΐστηκαν με λιθογενετική διατροφή, ενώ στα μισά από αυτά προστέθηκε επιπλέον στην διατροφή τους ιχθυέλαιο. Μετά από 14 ημέρες τα σκυλιά που δεν έπαιρναν συμπλήρωμα ιχθυελαίου, ανέπτυξαν κρυστάλλους χοληστερόλης, ενώ στα υπόλοιπα που το ιχθυέλαιο προστέθηκε στην διατροφή τους, εμποδίστηκε η στερεή καθίζηση των κρυστάλλων και ο σχηματισμός χολόλιθων. Ταυτόχρονα, μειώθηκε σημαντικά το ασβέστιο και η συγκέντρωση πρωτεϊνών στην χολή. Οι μικροσκοπικοί υγροί κρύσταλλοι χοληστερόλης ήταν εμφανείς στη χολή των σκυλιών αυτών, αλλά το λίπος ψαριών παράτεινε σημαντικά τον χρόνο δημιουργίας κρυστάλλων χοληστερόλης. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, το διαιτητικό λίπος ψαριών φαίνεται να ασκεί μια ισχυρή αντιλιθογενετική επίδραση στη χοληδόχο κύστη και μπορεί να προκαλεί μια σταθερή κρυσταλλική φάση, καθυστερώντας το σχηματισμό κρυστάλλων (205).

Το φυτικό λίπος θεωρείται μια πλούσια πηγή PUFA και σύμφωνα με μελέτες (84,162), ασκεί προστατευτική επίδραση στον σχηματισμό χολόλιθων, σε αντίθεση με το ζωικό που ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της πρόσληψης (206).

Η σύνδεση μεταξύ MUFA και του κινδύνου για ΧΛΘ δεν έχει πλήρως ερευνηθεί. Τα MUFA όπως όλα τα λίπη έχει αποδειχθεί ότι έχουν ισχυρή επίδραση στο ρυθμό κένωσης της χοληδόχου κύστης (207). Ωστόσο η επίδραση είναι διαφορετική από αυτήν των κορεσμένων λιπών, επειδή τα MUFA αυξάνουν την αναλογία HDL/LDL χοληστερόλη (208) και επομένως έχουν σημαντικό προστατευτικό αποτέλεσμα στο σχηματισμό χολόλιθων.

Οι μελέτες των Linos και Misciagna (197,206), βρήκαν προστατευτική επίδραση των MUFA στον σχηματισμό χολόλιθων, ενώ αντίθετα η μελέτη του Bosc (157) σε Γαλλικό πληθυσμό, δεν βρήκε καμία τέτοια σχέση, συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου, το οποίο είναι το

πλουσιότερο σε αυτά. Όσον αφορά τα κορεσμένα λίπη (SFA), η ίδια μελέτη βρήκε ότι αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου σχηματισμού ΧΛ. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται από πλήθος άλλων μελετών (77,188,197).

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συνολικά οι επιπτώσεις στον σχηματισμό ΧΛ, από την διαιτητική λήψη διάφορων τύπων λιπαρών:

ΤΥΠΟΣ ΛΙΠΟΥΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
Σύνολο λιπαρών	-Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αυξημένη πρόσληψη λίπους -Δεν βρέθηκε επίδραση	(41,157,177,192) (173,178,193)
Ζωικό λίπος	-Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αυξημένη πρόσληψη ζωικού λίπους	(206)
Φυτικό λίπος	-Προστατευτική επίδραση του φυτικού λίπους	(84)
Κορεσμένα λιπαρά (SFA)	-Ο κίνδυνος αυξάνεται με αυξημένη πρόσληψη SFA -Καμία επίδραση των SFA	(77,157,188,197) (193)
Πολυακόρεστα λιπαρά (PUFA)	-Ο κίνδυνος αυξάνεται με υψηλή πρόσληψη PUFA (ειδικά στους άνδρες) -Ο κίνδυνος μειώνεται με την υψηλή πρόσληψη PUFA -Καμία επίδραση των PUFA (ειδικά στις γυναίκες)	(71) (162,204,205) (193,203)
Μονοακόρεστα λιπαρά (MUFA)	-Προστατευτική επίδραση των MUFA -Καμία επίδραση των MUFA	(197,206,208) (157,193)
Διαιτητική χοληστερόλη	-Αύξηση του κορεσμού της χολικής χοληστερόλης -Καμία επίδραση μέσω της διαιτητικής χοληστερόλης	(172,198,199,197) (194,200,166,195)

Πίνακας 6.

Υδατανθρακες δίαιτας

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η υπερβολική κατανάλωση υδατανθράκων αυξάνει τον κίνδυνο για ΧΛΘ. Επιπλέον οι αυξημένες θερμίδες σε ασθενείς με ΧΛΘ συχνά οφείλονται σε υπερβολική πρόσληψη απλών σακχάρων (209).

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η αυξημένη κατανάλωση απλών σακχάρων, αυξάνει τον κίνδυνο για χολόλιθους (157,173,178,188,210,211). Ο Tandon και οι συνεργάτες του στην Βόρεια Ινδία, παρατήρησαν υψηλή κατανάλωση απλών υδατανθράκων στις γυναίκες με ΧΛΘ, ενώ η συνολική πρόσληψη υδατανθράκων ήταν υψηλή και στα δύο φύλα, σε σύγκριση με ομάδες ελέγχου (57). Ωστόσο μια διατροφή πλούσια σε απλά σάκχαρα

είναι συνήθως φτωχή σε σύνθετους υδατάνθρακες και ίνες. Επομένως εάν τα απλά σάκχαρα και οι ίνες έχουν ανεξάρτητο αποτέλεσμα στον κίνδυνο σχηματισμού χολόλιθων, είναι κάτι που πρέπει να διευκρινιστεί πλήρως. Μια υψηλή πρόσληψη ραφίναρισμένης ζάχαρης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για σχηματισμό χολόλιθων, λόγω της επακόλουθης αύξησης στην σύνθεση χοληστερόλης στο ήπαρ, με συνέπεια τον υπερκορεσμό της χολής σε χοληστερόλη και αύξηση της λιθογενητικότητας της χολής (209) και δευτερευόντως λόγω αύξησης της ινσουλίνης (112,118,212,213).

Οι Ισραηλινοί πληθυσμοί έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ από ότι οι Παλαιστίνιοι. Αυτό έχει αποδοθεί στην μεγαλύτερη κατανάλωση ζάχαρης και των διαιτητικών παραγώγων της (214). Ο Scragg και οι συνεργάτες του (166) έχουν καταγράψει διπλασιασμό του κινδύνου για συμπτωματική ΧΛΘ, όταν καταναλώνονται 40 gr υδατανθράκων από μια διατροφή πλούσια σε σουκρόζη. Στην μελέτη του Bosc επίσης (157), παρατηρήθηκε σημαντικός κίνδυνος για ΧΛΘ σε άτομα που καταναλώνουν περισσότερο από 55 gr απλών σακχάρων την ημέρα.

Η μελέτη υγείας νοσοκόμων (162), καθώς επίσης μελέτη σε χορτοφάγους, δεν μπόρεσαν να αποδείξουν καμία σχέση μεταξύ συνολικής πρόσληψης υδατανθράκων και ΧΛ. Στην MICOL μελέτη (193), βρέθηκε μια μικρή θετική συσχέτιση της ΧΛ με το σύνολο των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων στους άνδρες και στις γυναίκες. Έτσι αν και η επιδημιολογική σχέση της ΧΛ με την ζάχαρη και τα προϊόντα της είναι μη αποδεδειγμένη, η υποψία παραμένει υψηλή.

Πειραματικά η προσθήκη 100gr ζάχαρης σε μια καθημερινή δίαιτα σε ανθρώπους με χολόλιθους, αυξάνει τα τριγλυκερίδια πλάσματος σε νηστεία (175). Αυτό ενισχύεται από το γεγονός, ότι η ζάχαρη που προστίθεται σε ένα γεύμα ενισχύει την απάντηση στην ινσουλίνη του πλάσματος (215) και από το γεγονός ότι η υψηλή λήψη σακχάρων δημιουργεί υπερινσουλιναίμια νηστείας σε 20% περίπου των υγιών ανθρώπων (216). Αν η υπερινσουλιναίμια πράγματι προάγει το σχηματισμό χολόλιθων, τότε άλλοι αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες όπως το άμυλο στο λεπτοαλεσμένο αλεύρι και στις μαγειρευμένες πατάτες μπορεί να είναι τόσο σημαντικά όσο και η ζάχαρη ή και περισσότερο. Σύμφωνα με τα παραπάνω γυναίκες με χολόλιθους στην Αθήνα βρέθηκε να καταναλώνουν πατάτες ή προϊόντα δημητριακών περισσότερο συχνά από ότι η ομάδα ελέγχου (217).

Φυτικές ίνες

Οι μειωμένες σε ίνες δίαιτες συνδέονται επιδημιολογικά με ΧΛΘ (165,218). Στη MICOL μελέτη (193), παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη ινών ασκεί μικρή προστατευτική επίδραση, περισσότερο στις γυναίκες. Οι

μελέτες των Sama (219) και του Smith (220), εκθέτουν επίσης την προστατευτική επίδραση των φυτικών ινών.

Επιδημιολογικές μελέτες σε Αγγλία (84), Γαλλία (157) και Γερμανία (185), βρήκαν αρνητική σχέση της ΧΛΘ με την χορτοφαγία και την υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, διατροφές χαρακτηριστικές στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε φυτικές ίνες. Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήγουν παρόμοιες μελέτες (22,210,217), ενώ αποδεικνύεται επίσης η μειωμένη επίπτωση της χολοκυστεκτομής σε γυναίκες που μακροπρόθεσμα αυξάνουν την κατανάλωση φυτικών ινών και ιδιαίτερα αδιάλυτων φυτικών ινών (221).

Αποτελέσματα μελέτης (222), προτείνουν την ευεργετική επίδραση μιας λογικής διατροφής με συμπληρώματα ινών, για την πρόληψη ανάπτυξης ΧΛΘ σε παχύσαρκους ασθενείς, που θα περιλαμβάνονταν σε ένα πρόγραμμα μείωσης βάρους. Υπάρχουν κάποιες συστάσεις για ιδιαίτερη προστατευτική επίδραση από τα φασόλια (201,202). Αυτό όμως είναι παράδοξο διότι οι Μεξικανοί που τρώνε πολλά φασόλια είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε χολόλιθους (223) και μια υψηλή κατανάλωση σε αυτά πράγματι αυξάνει τον κορεσμό της χοληστερόλης στην χολή (224).

Ο κύριος μηχανισμός στον οποίο αποδίδεται ο προστατευτικός ρόλος των φυτικών ινών, είναι η γρήγορη εντερική διέλευση που προκαλούν. Κατά συνέπεια υπάρχει λιγότερος χρόνος για τα βακτηρίδια του παχέως εντέρου να παράγουν δευτεροβάθμια χολικά οξέα, όπως το DCA από το χολικό οξύ και λιγότερο DCA απορροφάται από το έντερο (12,225). οι φυτικές ίνες θεωρούνται υποχοληστερινικοί παράγοντες και μπορούν να εμποδίσουν την ΧΛΘ με την μείωση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης (226). Σύμφωνα με αυτό, έχει αποδειχθεί ότι προσθέτοντας πίτουρο σιταριού σε άτομα με υπερκορεσμένη χολή που ακολουθούν δυτικού τύπου δίαιτα, η χολή τους γίνεται λιγότερο κορεσμένη σε χοληστερόλη μέσω μείωσης του DCA που απορροφάται από το έντερο (227).

Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες σε περιπτώσεις ασθενών με ΧΛΘ, τα συμπεράσματα των οποίων είναι γενικώς αρνητικά ως προς την προστατευτική επίδραση των φυτικών ινών (166,173,178,211). Χαρακτηριστικές είναι μελέτες που περιέλαβαν μετρήσεις στην λήψη δημητριακών ινών, σε μία από τις οποίες δεν φάνηκε καμία διαφορά σε σχέση με ομάδα ελέγχου (210), ενώ σε μια άλλη η προσθήκη πίτουρου στην διατροφή ατόμων που οι χολόλιθοί τους είχαν διαλυθεί ιατρικά, δεν πρόλαβε τον επανασχηματισμό τους (228).

Πρωτεΐνες

Σχετικά με την διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την σχέση τους με ΧΛΘ. Μελέτες σε χορτοφάγους και μη έγιναν, ώστε να διερευνηθεί η επίπτωση από την πρόσληψη συγκεκριμένης ποιότητας

πρωτεϊνών (φυτικής ή ζωικής προέλευσης), στο σχηματισμό χολόλιθων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι χορτοφάγοι είχαν μόνο τη μισή επίπτωση σε ΧΛΘ από τους μη χορτοφάγους (84). Η Fiona με τους συνεργάτες της (229), παρατήρησε χαμηλή πρόσληψη πρωτεΐνης φυτικής προέλευσης στους μη χορτοφάγους οι οποίοι φάνηκε να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χολόλιθων. Αντίθετα σε άλλη μελέτη, η πρωτεϊνική πρόσληψη δεν βρέθηκε να είναι διαφορετική σε ασθενείς με ΧΛΘ, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου (57,166).

Η MICOL μελέτη, έδειξε μια μικρή θετική σχέση που είχε να κάνει με την συνολική πρωτεϊνική πρόσληψη, μόνο στους άνδρες (193), ενώ η μελέτη του Maclure (162), καθώς επίσης και του Ulm (185), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης ασκούν προστατευτική επίδραση στον κίνδυνο για συμπτωματική ΧΛΘ, χωρίς όμως να έχει διαφοροποιηθεί ακριβώς η δράση αυτή, από την ταυτόχρονη επίδραση αυξημένης κατανάλωσης φυτικού λίπους ή/και φυτικών ινών.

Μελέτη στην Χιλή (224), έδειξε ότι η διαιτητική πρόσληψη όσπριων, αυξάνει σημαντικά τον κορεσμό της χοληστερόλης στη χολή, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι κατανοητός. Αντίθετα σε μια άλλη μελέτη, η αυξημένη κατανάλωση φυτικής πρωτεΐνης, στα πλαίσια μιας ισορροπημένης ενεργειακά δίαιτας, μπόρεσε να μειώσει τον κίνδυνο για χολοκυστεκτομή στις γυναίκες (230).

Επιδράσεις πρωτεϊνικής δίαιτας (καζεΐνη, σόγια, βαμβακόσπορος) στον σχηματισμό χολόλιθων μελετήθηκε στα χάμστερ (231). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η καζεΐνη παρήγαγε χολόλιθους στο 100% των ζώων, ενώ η σόγια και ο βαμβακόσπορος στο 32% και στο 0% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι ζωικές πρωτεΐνες φαίνεται να είναι περισσότερο λιθογεννητικές από τις φυτικές, ενώ διαιτητική τροποποίηση αντικατάστασης της ζωικής πρωτεΐνης με φυτική, μπορεί να μειώσει την χοληστερόλη ορού και κατ' επέκταση να μειώσει την χοληστερίνη χολής και το σχηματισμό χολόλιθων στα χάμστερ.

Άλλα διατροφικά στοιχεία

Μία από τις αιτίες του υπερκορεσμού της χοληστερόλης χολής, είναι ο μειωμένος καταβολισμός της, σαν αποτέλεσμα χαμηλού ποσοστού της 7-άλφα-υδροξυλάσης που περιορίζει τη μετατροπή της σε χολικά άλατα.

Η ανάλυση μελέτης 9.000 ατόμων από την 2^η εθνική και διατροφική έρευνα (NHANES II), έδωσε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων ορού ασκορβικού οξέος (**βιταμίνη C**) και της συχνότητας εμφάνισης της ΧΛΘ στις γυναίκες. Τα χαμηλότερα και υψηλότερα επίπεδα του ασκορβικού συνδέθηκαν με την χαμηλότερη και υψηλότερη επίπτωση της ΧΛΘ αντίστοιχα. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή η βιταμίνη C φαίνεται να επηρεάζει την δραστηριότητα της 7^α

υδροξυλάσης στην χολή και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον λιθογεννητικό κίνδυνο στους ενήλικες (232).

Σε πειραματική μελέτη που έγινε σε ασθενείς που παίρνουν βιταμίνη C (500mg 4 φορές ημερησίως) για 4 εβδομάδες πριν από προγραμματισμένη χολοκυστεκτομή, βρέθηκε σημαντική αύξηση των φωσφολιπιδίων (PL), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου τα οποία θεωρούνται σημαντικός αντιλιθογεννητικός παράγοντας (233). Το περισσότερο σημαντικό εύρημα ήταν ότι χρειάστηκε 7 ημέρες, για την χολή των ασθενών που ήταν υπό θεραπεία με βιταμίνη C, να σχηματίσει κρυστάλλους χοληστερόλης, έναντι μόνο 2 ημερών της ομάδας ελέγχου.

Μελέτες που διερεύνησαν τις διατροφικές συνήθειες ασθενών με ΧΛΘ σε σχέση με ομάδες ελέγχου, με την χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και 24ωρης ανάκλησης, βρέθηκε εκτός των άλλων ότι πολλά μικροθρεπτικά στοιχεία όπως οι βιταμίνες και τα μέταλλα μπορούν να διαδραματίσουν ένα σημαντικότερο ρόλο στην ανάπτυξη ΧΛ, από ότι τα μακροθρεπτικά στοιχεία όπως τα λίπη και οι υδατάνθρακες. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα άτομα με μειωμένη αντιοξειδωτική πρόσληψη, ειδικότερα της **βιταμίνης E**, του **μαγνησίου (Mg)** και της **Μεθειονίνης (Met)** είχαν μεγαλύτερη επίπτωση της ΧΛΘ. Μια πιο αδύνατη συσχέτιση βρέθηκε με τα αντιοξειδωτικά **β-καροτίνη, κυστεΐνη (Cys), σελήνιο (Se), βιταμίνη C** και **ψευδάργυρο (Zn)**. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι το οξειδωτικό stress μέσα στο ήπαρ, οδηγεί σε δυσμενείς αλλαγές στην σύσταση της χολής, που προάγουν την κατακρήμνιση της χοληστερόλης και της χολερυθρίνης (ευνοώντας έτσι τον σχηματισμό χολόλιθων χοληστερόλης και χρωστικών ουσιών αντίστοιχα) (234, 235). Σε άλλες μελέτες το **ασβέστιο (Ca)** εμφανίζεται να συνδέεται επίσης αντίστροφα με την εμφάνιση των ΧΛ (143,188). Σύμφωνα με αυτές, το διαιτητικό Ca φαίνεται να μειώνει τον κορεσμό της χοληστερόλης στην χολή, με την παρεμπόδιση της επαναρρόφησης των δευτεροβάθμιων χολικών οξέων στο παχύ έντερο.

Ο **σίδηρος (Fe)** παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των ενζύμων του ήπατος. Σε μελέτη που έγινε σε σκυλιά των λιβαδιών με ιστορικό πολλαπλών κυήσεων, έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της ανεπάρκειας σιδήρου, σε σχέση με μεταβολές στον ηπατικό μεταβολισμό της χοληστερόλης, που μπορεί να ενισχύσουν το σχηματισμό χολόλιθων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, διατροφή ανεπαρκής σε Fe αλλάζει το μεταβολισμό του ενζύμου που αυξάνει την χοληστερόλη χοληδόχου κύστης, προωθεί το σχηματισμό των κρυστάλλων της και κατά συνέπεια των χολόλιθων (236).

Σχετικά με την **λεκιθίνη**, η οποία αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά της χολής και διατηρεί την χοληστερόλη σε διάλυση, θεωρείται ότι η διαιτητική μορφή της μπορεί να παρεμποδίσει την καθίζηση της χοληστερόλης στην χολή (238). Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι τόσο λίγο όσο

300mg λεκιθίνη την ημέρα μπορούν να βελτιώσουν τα επίπεδα λεκιθίνης στη χολή (237).

Τέλος θα ήταν παράλειψη να μην αναφέρουμε διάφορα **βότανα** που χρησιμοποιούνται αιώνες τώρα, για την πρόληψη εμφάνισης των ΧΛ, αλλά και στην διαχείριση των συμπτωμάτων σε ασθενείς. Τα παραδοσιακά χολαγωγικά και χολοεκκριτικά είναι βότανα που βοηθούν στο να αυξηθεί η παραγωγή και η ροή της χολής. Μερικά από αυτά είναι το berbery (*berbery vulgaris*), burdock (*arctium lappa*), dandelion root (*taraxacum officinale*), fumitory (*fumaria officinalis*), globe artichoke (*cynara scolymus*), goldenseal (*hydrastis Canadensis*), greater celandine (*chelidonium majus*), milk thistle (*silybum marianum*), oregon grape (*berberis aquifolium*) και peppermint (*mentha x piperita*) (239).

Από τα παραπάνω βότανα μόνο λίγα έχουν λάβει προσοχή στην ιατρική βιβλιογραφία. Το milk thistle (γαιδουράγκαθο) για παράδειγμα, έχει βρεθεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη σύσταση της χολής. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι 420 mg/ημέρα silymarin (το ενεργό φλαβονοειδές συστατικό του γαιδουράγκαθου) για 30 ημέρες, μείωσε τη συγκέντρωση χοληστερόλης στην χολή σε μια ομάδα 10 ατόμων. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι το silymarin μπορεί να εμποδίζει το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση, που είναι αρμόδιο για την σύνθεση της χοληστερόλης (240).

Τσως το περισσότερο μελετημένο βότανο στην υποστηρικτική θεραπεία των ΧΛ είναι το peppermint (μέντα). Το peppermint ανήκει σε μια κατηγορία ενώσεων που αποκαλούνται τερπένια, τα οποία για δεκαετίες έχουν μελετηθεί στην υποστηρικτική θεραπεία των ΧΛ. Οι μελέτες προτείνουν ότι τα τερπένια αποτρέπουν τον σχηματισμό κρυστάλλων στην χολή (241) και ότι μπορεί ακόμα και να διαλύσουν τους υπάρχοντες λίθους (242). Ένα μίγμα τερπενίων που προέρχεται από καθαρισμένα φυτικά αιθέρια έλαια γνωστά ως Rowachol έχει χρησιμοποιηθεί στην Ευρώπη από τα μέσα της δεκαετίας του 50 για την αντιμετώπιση των ΧΛ. Ο Michael Murray στην Εγκυκλοπαίδεια της Φυσικής Ιατρικής (έκδοση Prima, 1998), προτείνει ότι το enteric-coated peppermint, μπορεί επίσης να ενεργήσει σαν κατάλληλο φαρμακευτικό υποκατάστατο (243).

E. ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα, μπορεί να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της συμπτωματικής ΧΛΘ στους ανθρώπους, εκτός από το όφελός της στον έλεγχο του βάρους. Έχει αποδειχθεί επίσης, ότι μη διατήρηση καλής φυσικής κατάστασης, δημιουργεί παρόμοιες μεταβολικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία (244). Τα αποτελέσματα από

σχετικές μελέτες δείχνουν ότι 34% των περιπτώσεων της συμπτωματικής ΧΛΘ, θα μπορούσαν να αποτραπούν με άσκηση διάρκειας 30 min για 5 φορές την εβδομάδα (170). Η αντίστροφη αυτή σχέση επισημαίνεται επίσης από τα συμπεράσματα του Kato (245), καθώς και πλήθος άλλων μελετών (1,188,246,247). Στη μελέτη υγείας νοσοκόμων, η ψυχαγωγική δραστηριότητα βρέθηκε να σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο για χολοκυστεκτομή, ενώ η στατική συμπεριφορά αφορούσε ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (248). Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να παίζουν ρόλο στη σχέση αυτή, συμπεριλαμβανομένης μιας άμεσης επίδρασης στην κινητικότητα του παχέως εντέρου (249), καθώς και δευτεροβάθμιων μηχανισμών μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη (250).

Άλλες μελέτες ωστόσο που εστίασαν περισσότερο στην συμπτωματική ΧΛΘ, δεν βρήκαν καμία σχέση με την σωματική δραστηριότητα (160,176,177,251).

Αλκοόλ

Το οινόπνευμα έχει αποδειχθεί ότι ασκεί προστατευτική επίδραση ενάντια στην ΧΛΘ (166,217,252,253,254,255). Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες όπως η Micol (193), και η Bosc (157), παρουσίασαν θετική επίδραση της κατανάλωσης οινοπνεύματος στην πρόληψη της ΧΛΘ. Η προστασία αυτή μάλιστα, ήταν μεγαλύτερη με την μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (20-40gr/d) (157). Τα αποτελέσματα αυτά στηρίζονται στην υπόθεση, ότι το οινόπνευμα προστατεύει από τον σχηματισμό χολόλιθων, με την αύξηση των επιπέδων HDL χοληστερόλης ορού.

Στην ανάλυση της μελέτης υγείας των νοσοκόμων (162), οι ερευνητές βρήκαν ότι η πρόσληψη 5gr αλκοόλ την ημέρα, επέφερε 40% μείωση του κινδύνου για ΧΛ στις παχύσαρκες γυναίκες. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι ελαφρά χαμηλότερος σε αυτές που κατανάλωναν μπύρα, σε σχέση με αυτές που κατανάλωναν κρασί και/ή άλλα αλκοολούχα ποτά, όμως και οι τρεις κατηγορίες είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο (163). Σε άλλη μελέτη (164) οι καταναλωτές κρασιού εμφανίσθηκαν να έχουν 20-30% μειωμένο κίνδυνο, ενώ οι καταναλωτές μπύρας 20% μείωση σε σχέση με αυτούς που δεν έπιναν καθόλου.

Σε μια 10ετή μελέτη (1986-1996) 46.008 εργαζομένων ανδρών σε ιατρικές υπηρεσίες στις Ηνωμένες Πολιτείες (256) χωρίς ιστορικό για ΧΛ, έγινε αξιολόγηση εκτός των άλλων και της κατανάλωσης αλκοόλ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κατανάλωση οποιουδήποτε ποσού αλκοόλ 5-7 ημέρες την εβδομάδα, συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο για συμπτωματική ΧΛΘ, σε σχέση με τη μη πρόσληψη. Αντίθετα σπάνια κατανάλωση (μέχρι 2 φορές την εβδομάδα), δε συνδέθηκε με τον κίνδυνο.

Οι παθεγεννητικοί μηχανισμοί που πιθανόν να έχουν σχέση με την ευεργετική επίδραση της μέτριας λήψης αλκοόλ

στην ΧΛΘ, είναι η μείωση της έκκρισης χοληστερόλης στην χολή, με αποτέλεσμα την μείωση του κορεσμού της (257) και η αύξηση της HDL χοληστερόλης που γίνεται ιδιαίτερα προστατευτική ενάντια στους χολόλιθους (258). Αντίθετα λιγότερο από 1 ποτό ημερήσιας κατανάλωσης αποτελεί παράγοντα κινδύνου (157).

Υπάρχουν ωστόσο στοιχεία από μελέτες που δε συμφωνούν με την ευεργετική επίδραση της χρήση αλκοόλ στην ΧΛΘ. Η μελέτη του Ulm (185) στην Γερμανία και του Singh's (38) στην Ινδία, δεν έδειξαν καμιά σχέση μεταξύ ΧΛΘ και της κατανάλωσης αλκοόλ.

Κατανάλωση καφέ

Ο καφές και τα συστατικά του, επιδρούν στις διάφορες μεταβολικές διαδικασίες που περιλαμβάνονται στη λιθογεννητικότητα της χοληστερόλης. Στην 10ετή μελέτη των επαγγελματιών υγείας, αξιολογήθηκε η πρόσληψη καφεΐνης (259). Μετά από ρύθμιση γνωστών ή πιθανών παραγόντων κινδύνου, βρέθηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν 2-3 φλιτζάνια καφέ την ημέρα έχουν 40% μειωμένο κίνδυνο για να αναπτύξουν ΧΛΘ, σε σχέση με αυτούς που δεν πίνουν συστηματικά καφέ, ενώ οι άνδρες που πίνουν 4 ή περισσότερα φλιτζάνια καφέ/ημέρα (>800mg/ημέρα), έχουν 45% μειωμένο κίνδυνο για συμπτωματική ΧΛΘ, σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν μικρές ποσότητες (≤ 25 gr/ημέρα), ή καθόλου. Όλοι οι μέθοδοι παρασκευής καφέ έδειξαν μειωμένο κίνδυνο, σε αντίθεση με τον ντεκαφεινέ. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η καφεΐνη εμποδίζει την κρυστάλλωση της χοληστερόλης, μειώνει την απορρόφηση υγρών στη χοληδόχου κύστη και αυξάνει την ηπατική ροή της χολής. Επίσης ο καφές προάγει την απελευθέρωση CCK, αυξάνει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης και πιθανόν και την κινητικότητα του εντέρου. Ποτά που έχουν μικρές ποσότητες καφεΐνης δεν φάνηκε να έχουν ευεργετική επίδραση στην ΧΛΘ. Αντίθετα άτομα με ΧΛΘ δεν φαίνεται να ευνοούνται από την λήψη καφέ, αλλά απεναντίας σε αυτούς μπορεί να προκληθεί επεισόδιο οξείας χολοκυστίτιδας

Η ανάλυση του NHANES III (68), δεν βρήκε καμιά σχέση μεταξύ της ΧΛΘ και του καφέ, αλλά όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε προηγούμενη διαγνωθείσα ΧΛΘ, εντοπίστηκε προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης καφέ. Η Δανική μελέτη (160) και η Γερμανική μελέτη (185), δε βρήκαν οποιοδήποτε συσχετισμό μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της επίπτωσης των χολόλιθων.

Καπνιστική συνήθεια

Οι πιθανές συνέπειες της καπνιστικής συνήθειας στην αιτιολογία της ΧΛΘ, παραμένουν αμφισβητήσιμες. Ο Jorgensen και οι συνεργάτες του (160), συμπεραίνει ότι η χρήση νικοτίνης, αυξάνει ελαφρά την επίπτωση των χολόλιθων. Άλλες μελέτες έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα

(245,260,261,262,263), ενώ στη μελέτη υγείας νοσοκόμων, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που καπνίζουν από 35 τσιγάρα και πάνω την ημέρα, είχαν ένα σχετικό κίνδυνο για ΧΛΘ 1,5% πάνω και το κάπνισμα βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.

Σε μελέτη στην Αυστραλία (164), παρατηρήθηκε ότι οι τρέχοντες καπνιστές είχαν ένα αυξημένο κίνδυνο έναντι των μη καπνιστών, με σχέση 1,3 στις γυναίκες και 1,6 στους άνδρες. Περαιτέρω αποδείχτηκε ότι οι γυναίκες μικρότερες των 35 ετών που είναι καπνίστριες, είχαν αυξημένο κίνδυνο 3,5 και οι γυναίκες που ήταν στο παρελθόν καπνίστριες για 1-8 έτη, έναν αυξημένο κίνδυνο 2,8. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα, ο σχετικός κίνδυνος του καπνίσματος ήταν μεγαλύτερος αμέσως μετά την πρώτη έκθεση, κάτι το οποίο ίσως αποτελεί ένδειξη ότι οι παράγοντες έκθεσης μπορεί να είναι διαφορετικοί μεταξύ των περιπτώσεων (πρώιμη και όψιμη εμφάνιση).

Ωστόσο η μελέτη του Ulm στην Γερμανία (185), καθώς και του Singh (38), δεν παρουσίασαν κανένα θετικό συσχετισμό μεταξύ της κατανάλωσης καπνού και της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της ΧΛΘ.

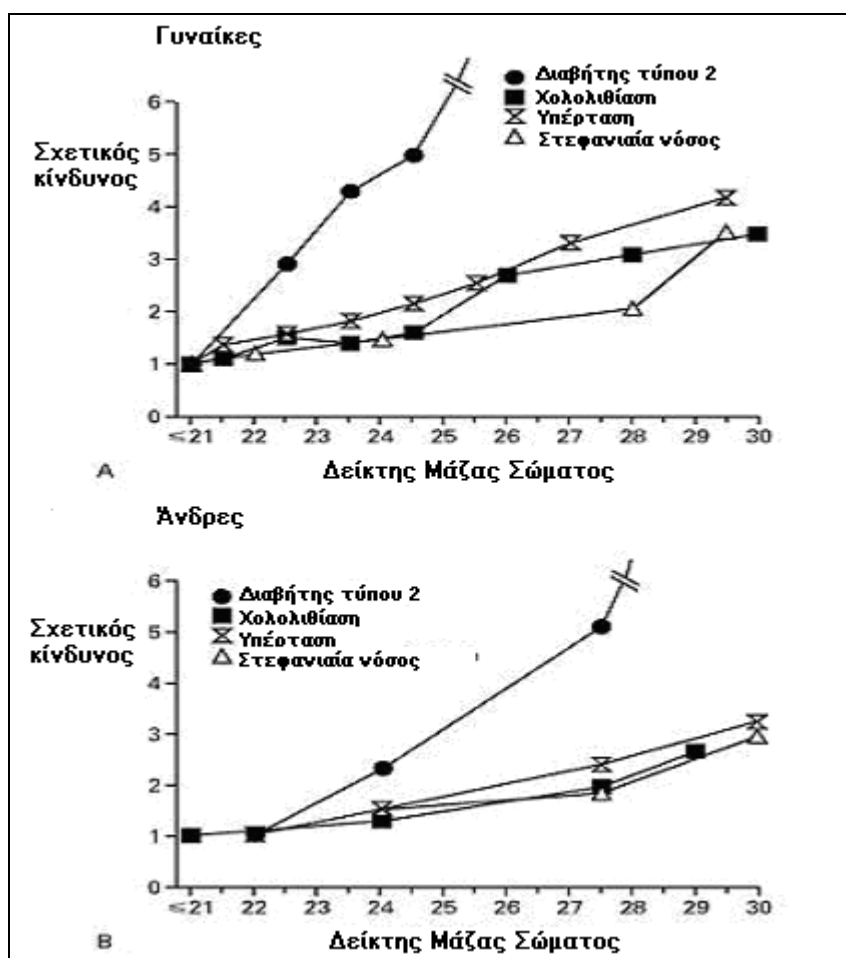
Σε άλλη μελέτη (206), βρέθηκε το κάπνισμα να είναι προστατευτικός παράγοντας για σχηματισμό ΧΛ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με την αυξημένη κινητικότητα του παχέως εντέρου μετά το κάπνισμα.

Μια εξήγηση αυτών των αντιφατικών συμπερασμάτων, μπορεί ίσως να βρεθεί στην δόσοεξαρτώμενη επίδραση της νικοτίνης.

5. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗΣ

Οι ΧΛ είναι ιδιαίτερα συχνοί στις περισσότερες δυτικές χώρες. Παρότι η συμπτωματική μορφή τους και οι επιπλεγμένες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν λιγότερο από 20% του συνόλου, οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα, επιπλοκές και υψηλές δαπάνες υγείας, που καθιστά την πρόληψη τους απαραίτητη.

Από τα στοιχεία για την επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην εμφάνιση της ΧΛΘ, φαίνεται ότι οι θρεπτικοί παράγοντες μπορούν να διαδραματίσουν ένα σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της ασθένειας και ότι οι περισσότεροι από αυτούς έχουν αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία άλλων χρόνιων παθήσεων όπως τα καρδιαγγειακά (265) και ο καρκίνος (266). Συνεπώς η ασθένεια των ΧΛ είναι μία από τις ασθένειες που χαρακτηρίζουν τις εύπορες κοινωνίες με πιθανούς κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.



Εικόνα 16: Αποτελέσματα της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ μέχρι το 30 και του σχετικού κινδύνου για διαβήτη τύπου 2, υπέρταση, στεφανιαίες παθήσεις και ΧΛΘ στη μελέτη υγείας των νοσοκόμων σε γυναίκες ηλικίας 30-55 ετών, που συνεχίστηκε για 18 έτη και της μελέτης επαγγελματιών υγείας σε άνδρες 40-45 ετών, που συνεχίστηκε για 10 έτη (272).

Με την αύξηση της ηλικίας οι πιθανότητες για μια ή περισσότερες χρόνιες παθήσεις αυξάνονται. Στη μελέτη

υγείας των νοσοκόμων καθώς και στη μελέτη των επαγγελματιών υγείας, οι μέσης ηλικίας γυναίκες και οι άνδρες που πήραν 5-10 κιλά μετά από την ηλικία των 20, ήταν μέχρι τρεις φορές πιθανότερο να αναπτύξουν καρδιακές παθήσεις, υψηλή πίεση αίματος, διαβήτη τύπου 2 και ΧΛΘ από εκείνους που πήραν 2,5 κιλά ή λιγότερο. Εκείνοι που πήραν περισσότερο από 10 κιλά είχαν ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτές τις ασθένειες. (164, 267, 268). Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας (ΧΛΘ, καρδιαγγειακά, σακχαρώδης διαβήτης και υπέρταση), αυξάνουν παράλληλα με τον ΔΜΣ και γίνονται επικίνδυνες όταν αυτός ξεπερνάει το 30kg/m² (269). Η θνησιμότητα αυξάνει όταν ο ΔΜΣ ξεπερνάει το 30, ενώ η χαμηλότερη θνησιμότητα παρατηρείται μεταξύ 18 και 25. Η σχέση επίσης ΔΜΣ και θνησιμότητας, επηρεάζεται επιπλέον από την ύπαρξη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας (269, 270, 271).

Δυστυχώς δεν είναι δυνατόν να αποφευχθούν όλοι οι παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα οι ΧΛ, είναι περισσότερο συχνοί σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας, αλλά η ηλικία και το φύλο δεν μπορούν να αλλάξουν. Ωστόσο οι διατροφικοί παράγοντες και πολλές καθημερινές συνήθειες που έχουν βιβλιογραφικά εκτεθεί σαν πιθανοί παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσαν να αλλάξουν. Ιδιαίτερα όσον αφορά την παχυσαρκία, όλα τα επιστημονικά δεδομένα συνηγορούν ότι συνοδεύεται από σοβαρές μεταβολικές και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Επίσης ο τρόπος ζωής επηρεάζει τις διατροφικές συνήθειες και τη σωματική δραστηριότητα, ενώ η εκβιομηχάνιση και η αστυφιλία αυξάνουν την ενεργειακή και μειώνουν τη θρεπτική κατανάλωση. Η οργάνωση της σχολικής απασχόλησης αφήνει ελάχιστο χρόνο για σωματική δραστηριότητα και η εξέλιξη των τρόπων διατροφής, κατευθύνει προς μείωση της κατανάλωσης σύνθετων υδατανθράκων, λαχανικών, φρούτων και αύξηση των ζωικών λιπαρών στην διατροφή. Οι αλλαγές αυτές συμβάλλουν στην αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας, και κατά συνέπεια της ΧΛΘ και πρέπει να αποτελούν στόχο της πρόληψης και της θεραπευτικής διαχείρισης των συγκεκριμένων παθήσεων.

Η ελάττωση του βάρους σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, βελτιώνει πολλούς παραμέτρους που συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με τους παθογεννητικούς μηχανισμούς της ΧΛΘ. Για παράδειγμα η μείωση βάρους κατά 10kg έχει τα εξής αποτελέσματα σύμφωνα με την παγκόσμια οργάνωση υγείας (269):

- Θνητότητα:
 - > 20% μείωση της συνολικής θνητότητας.
 - > 30% μείωση στους σχετιζόμενους με διαβήτη θανάτους.
 - > 40% μείωση στους σχετιζόμενους με την παχυσαρκία θανάτους από καρκίνο
- Αρτηριακή υπέρταση:

Μείωση κατά 10 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Μείωση κατά 20 mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

- Σακχαρώδης διαβήτης:
Μείωση κατά 50% της γλυκόζης νηστείας.
- Λιπίδια:
Μείωση κατά 10% της ολικής χοληστερόλης.
Μείωση κατά 15% της LDL χοληστερόλης.
Μείωση κατά 30% των τριγλυκεριδίων.
Αύξηση κατά 8% της HDL.

Με βάση την παρούσα επιδημιολογική γνώση μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει τρόπος για ουσιαστική παρέμβαση στην πρόληψη των ΧΛ. Η αρχική κίνηση πρέπει να αφορά την παρεμπόδιση του σχηματισμού λίθων, σε άτομα που είναι θεωρητικά υγιή. Η πρόληψη θα μπορούσε να απευθυνθεί σε όλο τον πληθυσμό με συστάσεις για ένα υγιή τρόπο ζωής, όμως πιο αποδοτικά θα μπορούσε να στραφεί σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο, όπως π.χ. οι παχύσαρκες, πολύτοκες γυναίκες, με θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ενέργειες προς αυτήν την κατεύθυνση είναι απαραίτητες λόγω της σημασίας συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην επίπτωση της ΧΛΘ.

Η στρατηγική για την πρόληψη των ΧΛ, πρέπει να στοχεύει στην αποφυγή των βασικών παθογεννητικών μηχανισμών, όπως ο υπερκορεσμός της χολής με χοληστερόλη, η επιτάχυνση του χρόνου σχηματισμού μικροκρυστάλλων, η εξασθενημένη κένωση της χοληδόχου κύστης και η υποκινητικότητα του εντέρου.

Πρώτα από όλα **ο υπερκορεσμός της χολής σε χοληστερόλη** προκαλείται κυρίως με την παχυσαρκία κι έτσι πρέπει να προσεγγιστεί με την μείωση του ΔΜΣ στα παχύσαρκα άτομα και την ελάττωση των τριγλυκεριδίων ορού. Η γρήγορη απώλεια βάρους στους παχύσαρκους, πρέπει να αντικατασταθεί με βαθμιαία απώλεια σε μεγαλύτερο διάστημα. Η συνεχής ανακύκλωση του βάρους πρέπει να αποφευχθεί, δεδομένου ότι κάθε προσπάθεια για απώλεια βάρους, αναγκάζει την χοληστερόλη από τον λιπώδη ιστό να εκκριθεί στην χολή. Ο αυξανόμενος κορεσμός της χοληστερόλης στην χολή, θα μπορούσε να αποτραπεί με την αύξηση του ποσοστού των υδρόφιλων χολικών οξέων στην χολή. Η χορήγηση χηνοδεοξυχολικού οξέος ή ουρσοδεοξυχολικού οξέος, θα ήταν μια πάρα πολύ καλή και ακριβή προσέγγιση, που θα μπορούσε να συστηθεί εκτός από μικρές ομάδες κινδύνου (π.χ. νοσηρά παχύσαρκες γυναίκες) και κατά την διάρκεια γρήγορης απώλειας βάρους (186,190). Η μείωση του ποσοστού των υδροφοβικών χολικών οξέων όπως το δεοξυχολικό οξύ, θα μπορούσε να επιτευχθεί με την υποκίνηση της εντερικής κινητικότητας και μια

διατροφή πλούσια σε ίνες, ιδιαίτερα σε άτομα με δυσκοιλιότητα.

Η επιτάχυνση του σχηματισμού μικροκρυστάλλων (μειωμένος χρόνος σχηματισμού πυρήνων) και η έκκριση βλέννας της χολής, μπορεί να μειωθεί με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες σύνθεσης προσταγλαδινών (PG), όπως είναι η ασπιρίνη (275). Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκαν αυξημένα ποσά PG2 σε υπερκορεσμό της χοληδόχου κύστης, με αποτέλεσμα χαλάρωση, μειωμένη κινητικότητα και επιτάχυνση του σχηματισμού μικροκρυστάλλων. Βραχυχρόνια λήψη ασπιρίνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις σε ασθενείς με ΧΛΘ, φαίνεται να διορθώνει την εξασθενημένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης. Αυτό μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμο στην δευτεροβάθμια προφύλαξη μετά από μη χειρουργική θεραπεία για ΧΛΘ (276). Επίσης χορήγηση ασπιρίνης σε δόση 4 tab/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπει τον σχηματισμό ΧΛ σε ασθενείς που χάνουν απότομα βάρος. Όμως δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι άτομα που παίρνουν τακτικά ασπιρίνη έχουν χαμηλότερη επίπτωση των ΧΛ, κάτι που καθιστά αμφισβητήσιμο αν ``μία ασπιρίνη την ημέρα κρατά τους ΧΛ μακριά`` (273).

Η στάση της χοληδόχου κύστης πρέπει να προσεγγιστεί με ένα κανονικό (φυσιολογικό) σχέδιο κατανάλωσης τροφίμων, αποφεύγοντας τις μεγάλες περιόδους μεταξύ των γευμάτων. Ένα πρόχειρο φαγητό μπορεί να μειώσει την ολονύκτια νηστεία ενώ μικρά λιπαρά γεύματα κατά την διάρκεια γρήγορης απώλειας βάρους, μπορούν να διατηρήσουν επαρκή κένωση της χοληδόχου κύστης.

Η υποκίνηση της εντερικής κινητικότητας και η πτώση του Ρh μπορεί να μειώσει τον μεταβολισμό των πρωτοβάθμιων χολικών οξέων σε δευτεροβάθμια. Μια δίαιτα υψηλή σε ασβέστιο και ίνες, καθώς επίσης η λακτουλόζη ή προκινητικά όπως το cisapride, θα μπορούσαν επομένως να αποτρέψουν τον σχηματισμό ΧΛ στην δυσκοιλιότητα.

Η διατροφική εκπαίδευση πρέπει να ξεκινάει από το σχολείο και να στοχεύει ειδικά σε ομάδες πληθυσμού, που επιδεικνύουν αυξημένη εμφάνιση ΧΛΘ (παχύσαρκοι, θετικό οικογενειακό ιστορικό, υπερλιπιδαιμικοί κ.ά.)

Η συνολική θερμιδική εισαγωγή πρέπει να υπολογιστεί σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά, ανάλογα τις ανάγκες και να περιοριστεί στους παχύσαρκους. Η διατροφή πρέπει να περιέχει περίπου 10-15% πρωτεΐνες, 30% λίπη (κυρίως φυτικά που περιέχουν αυξημένο ποσοστό MUFA και PUFA) και 55-60% υδατάνθρακες (κυρίως σύνθετους). Η λήψη ενέργειας από τους εύκολα απορροφήσιμους υδατάνθρακες και τα ζωικά λίπη πρέπει να περιοριστεί, έτσι ώστε να διατηρηθεί το ιδανικό βάρος σώματος. Επιπλέον το διατροφικό σχέδιο πρέπει να αποτελείται από επαρκές ποσό ανόργανων αλάτων

και βιταμινών (κυρίως αντιοξειδωτικών), ενώ η κατανάλωση ινών πρέπει να αυξηθεί σε 30-40gr/ημέρα. Οι καθημερινές συνήθειες (κάπνισμα, καφές, πρόσληψη αλκοόλ) και δραστηριότητες μπορούν να αλλάξουν, οι διατροφές να τροποποιηθούν και να τηρηθεί ένα κανονικό σχέδιο κατανάλωσης με μικρά και συχνά γεύματα, αποφεύγοντας τη μακροχρόνια ολονύκτια νηστεία ώστε να περιοριστεί η επίπτωση των ΧΛ (274).

Οι δίαιτες μειωμένων θερμίδων συνεπάγονται μείωση του μεταβολικού ρυθμού. Για το λόγο αυτό οι διαιτητικές συμβουλές και οι οδηγίες σωματικής δραστηριότητας είναι απαραίτητες στα άτομα που πρόκειται να τις ακολουθήσουν. Φυσικά κανένας δεν θα πρότεινε να αλλάξει το οικογενειακό μέγεθος με την διαμόρφωση του αριθμού των γεννήσεων. Μια μέτρια πρόσληψη οινοπνεύματος, θα μπορούσε να είναι προστατευτική, αλλά δεν θα έπρεπε να συσταθεί σε άτομα που δεν πίνουν. Η διακοπή του καπνίσματος είναι ενδεδειγμένη, καθώς επίσης και μια συνεχής σωματική δραστηριότητα ακόμα και με ένα μικρό βιαστικό περίπατο 30min για 5 φορές την εβδομάδα. Στην πραγματικότητα τα προληπτικά μέτρα ενάντια στον σχηματισμό χολόλιθων, αναπαράγουν εκείνα που έχουν ήδη συστηθεί για πρόληψη καρδιαγγειακών ασθενειών και πρέπει να προταθούν τουλάχιστον στα άτομα υψηλού κινδύνου.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συνοπτικά τα μέτρα για την πρόληψη των ΧΛ.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΛ
<p>Πρόληψη υπερκορεσμού της χολής σε χοληστερόλη</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μείωση ΔΜΣ στους παχύσαρκους με σταδιακή μείωση βάρους, αποφεύγοντας την ανακύκλωση βάρους. Μείωση της ολονύκτιας νηστείας • Αύξηση της σύστασης της χολής σε υδρόφιλα χολικά οξέα (χηνοδεοξυχολικό οξύ, ουρσοδεοξυχολικό αξύ) • Μείωση της σύστασης της χολής σε υδρόφοβα οξέα (δίαιτα υψηλή σε ίνες, ασβέστιο, φυσιολογική εντερική διέλευση, αντιβιοτικά κ.λ.π) • Φυσική δραστηριότητα
<p>Πρόληψη της επιτάχυνσης του σχηματισμού μικροκρυστάλλων και έκκρισης βλέννας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Λήψη αντεφλεγμονωδών και μη στεροειδών: ασπιρίνη;
<p>Πρόληψη της στάσης στην χοληδόχο κύστη.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Φυσιολογικές συνήθειες κατανάλωσης, αποφυγή μεγάλων περιόδων ανάμεσα στα γεύματα • Μικρά λιπαρά γεύματα κατά την διάρκεια απότομης μείωσης βάρους
<p>Πρόληψη εντερικής υποκινητικότητας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τακτική εντερική διέλευση (πολλές ίνες, δίαιτα υψηλή σε ασβέστιο, cisapride) • Χαμηλό εντερικό Ph (lactulose)

Πίνακας 6

Τέλος θα πρέπει να τονίσουμε ότι για την ανάπτυξη της προληπτικής και θεραπευτικής στρατηγικής, είναι

απαραίτητη η συνεργασία και συνεισφορά διαιτολόγων – διατροφολόγων, ιατρών όλων των ειδικοτήτων, νοσηλευτών, καθώς επίσης σχολιάτρων και ιατρών εργασίας. Η καθοδήγηση στην τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς και αλλαγών σε καθημερινές συνήθειες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο, μπορεί πραγματικά να προλάβει την ανάπτυξη χολόλιθων και των δυσάρεστων επιπλοκών τους. Ταυτόχρονα η ίδια προληπτική καθοδήγηση, μπορεί να προφυλάξει από άλλα πιθανόν σοβαρότερα νοσήματα της σημερινής εποχής. Παράλληλα σημαντική είναι και η ανάπτυξη της εκπαίδευσης στην διατροφή και τα νοσήματα που σχετίζονται με αυτή, τόσο κατά την διάρκεια ιατρικών και παραϊατρικών σπουδών, όσο και στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης εκπαίδευσης.

B! ΜΕΡΟΣ

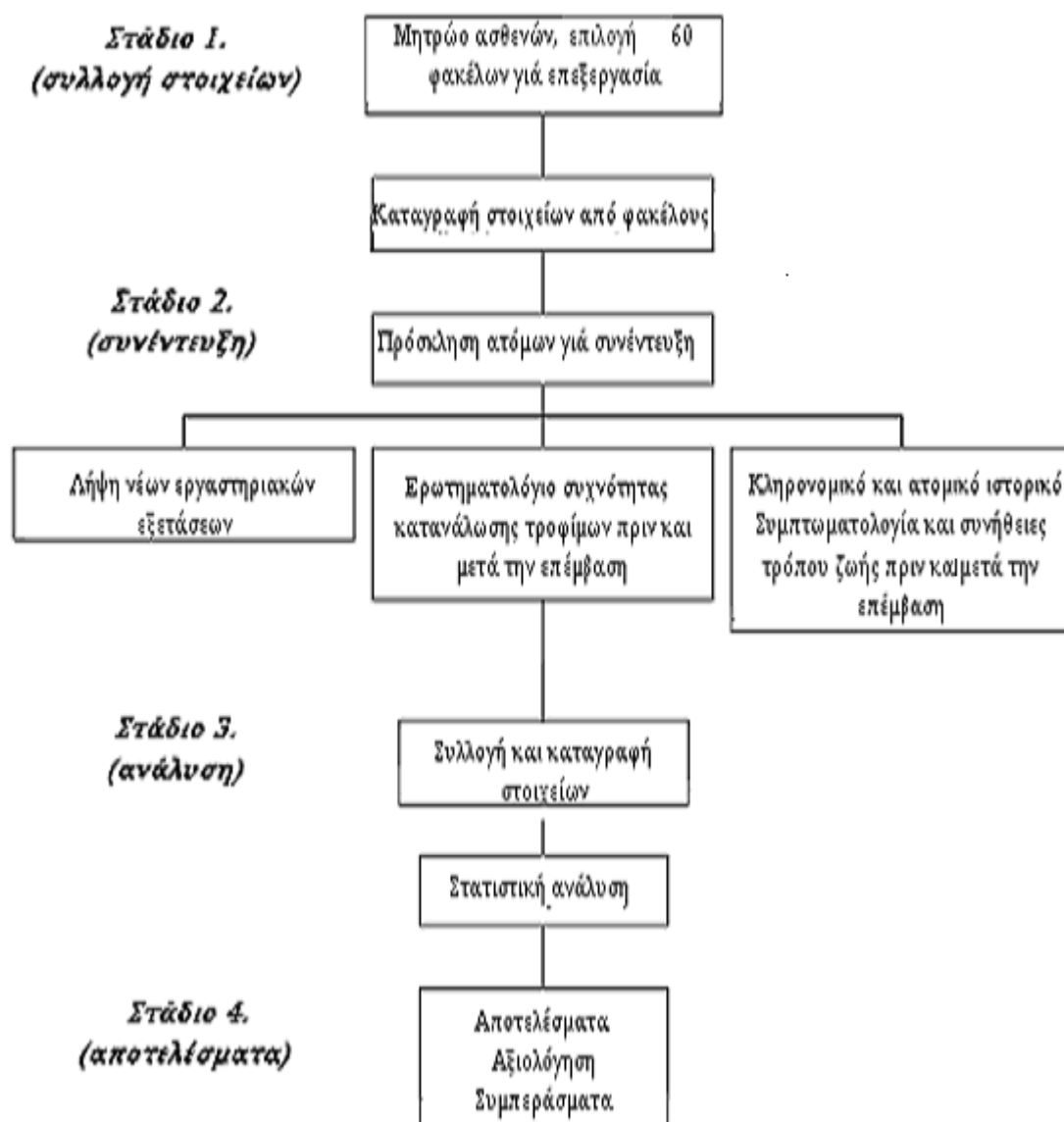
(ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΣΤΑΔΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο Σητείας και τα άτομα που περιέλαβε κατάγονταν από την ευρύτερη περιοχή της Σητείας. Η λήψη των εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και η διεξαγωγή της συνέντευξης, έγινε στην Χειρουργική κλινική, μετά από σύμφωνη γνώμη του διευθυντή της κλινικής και της διευθύντριας του νοσοκομείου. Οι αναλύσεις των βιοχημικών και εργαστηριακών εξετάσεων έγιναν στο μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου.

ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΣΤΑΔΙΩΝ ΜΕΛΕΤΗΣ



Στάδια ερευνητικού πρωτοκόλλου αναλυτικά:

- **1^ο στάδιο:** Συλλογή στοιχείων από φακέλους.

Τα προς μελέτη άτομα επιλέχθηκαν από το μητρώο της Χειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου Σητείας. Πιο συγκεκριμένα καταγράφηκαν όλες οι περιπτώσεις ασθενών που είχαν υποβληθεί σε χολοκυστεκτομή, από τον Απρίλιο του 2002 έως τον Οκτώβριο του 2003 (60 άτομα). Οι φάκελοι των περιπτώσεων αυτών διερευνήθηκαν προσεκτικά και έγινε λεπτομερής καταγραφή όλων των στοιχείων που περιείχαν (αιματολογικές-βιοχημικές, απεικονιστικές εξετάσεις, ιατρικές εκτιμήσεις, ανθρωπομετρικά στοιχεία κ.ά). Όλα τα παραπάνω αφορούσαν δεδομένα των ασθενών πριν και αμέσως μετά την επέμβαση (χολοκυστεκτομή). Τα στοιχεία εκτιμήθηκαν από την ομάδα εργασίας και επιλέχθηκαν εκείνα που αφορούσαν τη συγκεκριμένη μελέτη. Τα στοιχεία

εισήχθηκαν για επεξεργασία σε πίνακα του excel. Πιο συγκεκριμένα έγινε καταγραφή :

1. Προσωπικών στοιχείων των εξεταζομένων (ηλικία, φύλο, επάγγελμα, τόπος καταγωγής και βάρος πριν την επέμβαση).
2. Αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων (κυρίως U/S).
3. Είδος επέμβασης (λαπαροσκοπική ή ανοιχτή).
4. Αποτελέσματα αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων (γενική αίματος - ούρων, ηπατικά - παγκρεατικά ένζυμα, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, χρόνοι ροής - πήξεως, ηλεκτρολύτες, σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ομάδα αίματος).
5. Μετρήσεις συστολικής και διαστολικής πίεσης.

Ιδιαίτερα **κριτήρια αποκλεισμού** των ατόμων που θα συμμετείχαν στην μελέτη δεν τέθηκαν, εκτός από την προϋπόθεση όλοι οι συμμετέχοντες να είναι ενήλικες και να κατάγονται από την ευρύτερη περιοχή της Σητείας, ώστε να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια του δείγματος, ως προς την επιρροή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

2^ο στάδιο: Συνέντευξη - συλλογή νέων δεδομένων.

Τα άτομα που επιλέχθηκαν στο πρώτο στάδιο, αφού πρώτα ενημερώθηκαν για την μελέτη που θα γίνει, κλήθηκαν για εθελοντική προσέλευση και επανεκτίμηση, όσον αφορά σωματομετρικά στοιχεία, εξετάσεις αίματος και ούρων, καθώς και για συμπλήρωση διαιτολογικού ιστορικού, ερωτηματολόγιου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και συνηθειών τρόπου ζωής (life style).

Τα **κίνητρα** για την αποδοχή της πρόσκλησης συμμετοχής στην μελέτη των ατόμων που επιλέχθηκαν αρχικά, συνδυάστηκαν με την διαβεβαίωση ότι η έρευνα που γίνεται, αποτελεί μια συμβολή στην αντιμετώπιση ενός προβλήματος που αφορά σε κάποιο βαθμό όλους τους ανθρώπους. Επιπλέον ήταν μια ευκαιρία για τους ίδιους, τουλάχιστον για ένα εργαστηριακό τσεκ-απ μετεγχειρητικά.

Από τα 60 άτομα που επιλέχθηκαν και καταγράφηκαν αρχικά, ανταποκρίθηκαν τα 50, που μετά από προσωπική ειδοποίηση προσήλθαν τμηματικά στο νοσοκομείο, για την διενέργεια των παραπάνω εξετάσεων και διαδικασιών συνέντευξης.

Το στάδιο αυτό είχε αρκετές δυσκολίες δεδομένου ότι η μέση ηλικία των εξεταζομένων ήταν μεγάλη (62 έτη) και η μετακίνηση για πολλούς δύσκολη από τα γύρω χωριά που διέμεναν. Κάτι που επίσης δυσχεραίνει τέτοιου τύπου συνεντεύξεις ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα, είναι το γεγονός ότι διατροφικές συνήθειες κατά το παρελθόν είναι δύσκολο να διερευνηθούν. Επίσης η αξιολόγησή τους υπόκειται συχνά στο σφάλμα της σύγχυσης και της προκατάληψης, μετά τη γνώση της ασθένειας και της

ιδιαίτερης διατροφικής σύνδεσης με αυτήν, καθώς και με την παρουσία σχετικών διατροφοεξαρθώμενων συμπτωμάτων. Συχνά τα άτομα που συμμετέχουν σε μια μελέτη είναι συμπτωματικοί ασθενείς και γνωρίζουν την ασθένειά τους, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών, αφού συχνά αλλάζουν συνήθειες γνωρίζοντας το πρόβλημά τους.

Κατά την προσέλευση των συμμετεχόντων για συνέντευξη, κατά σειρά προτεραιότητας έγινε λήψη εργαστηριακών εξετάσεων, εκ νέου εκτίμηση ανθρωπομετρικών στοιχείων και δεικτών (βάρος, ύψος, ΔΜΣ) και στην συνέχεια λήψη ιατρικών πληροφοριών και διατροφικών συνηθειών, μέσω του οικογενειακού και ατομικού ιστορικού και του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και τρόπου ζωής. Οι ερωτήσεις για τις παραπάνω πληροφορίες συχνά επαναλαμβάνονταν, ώστε να εξασφαλιστεί η κατά το δυνατόν ακρίβεια των στοιχείων. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν:

1. Έντυπο ερωτηματολόγιο (υπόδειγμα στο παράρτημα σελ. 128), που περιείχε εκτός από τα νέα ανθρωπομετρικά στοιχεία των συμμετεχόντων (βάρος, ύψος, ΔΜΣ), ερωτήσεις που αφορούσαν παράγοντες, οι οποίοι έχουν επισημανθεί επιδημιολογικά σαν πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ΧΛΘ. Τέτοιοι παράγοντες είναι το κληρονομικό ιστορικό για την ασθένεια, το ατομικό αναμνηστικό διαφόρων ασθενειών, η χρήση φαρμάκων, ο αριθμός των κυήσεων και η χρήση ορμονών στις γυναίκες, το ιστορικό λήψης προγενέστερης αυστηρά υποθερμιδικής δίαιτας, καθώς και σειρά ερωτήσεων σχετικά με καθημερινές συνήθειες και τρόπο ζωής (φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, αριθμός γευμάτων κ.ά). Το έντυπο αυτό περιείχε επίσης πίνακα με τα πιο συνήθη συμπτώματα από το πεπτικό, με κλιμάκωση της έντασής τους σε χαμηλή μέτρια και υψηλή, πριν την επέμβαση καθώς και μικρό διάστημα μετά, ώστε να αξιολογηθούν:

- το ποσοστό των συμπτωματικών ασθενών.
- ποια είναι τα συνήθη συμπτώματα και η έντασή τους σε κλίμακα.
- συμπτώματα που συνήθως παραμένουν μετά την χολοκυστεκτομή, καθώς και
- νέα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν μετά από την επέμβαση, που πιθανόν να έχουν ή όχι σχέση με αυτή.

2. Έντυπο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (υπόδειγμα στο παράρτημα σελ. 125), που περιέλαβε πάνω από 70 τρόφιμα από όλες τις ομάδες τροφίμων, προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες διατροφικές συνήθειες της περιοχής (εθνικές-τοπικές). Από το ερωτηματολόγιο δεν εξαιρέθηκαν τρόφιμα και παρασκευάσματα, που παρότι δεν

ανήκουν στην παραδοσιακή μας διατροφή, καταναλώνονται πλέον συστηματικά τη σημερινή εποχή και σηματοδοτούν τη νέα ελληνική διατροφική κουλτούρα.

Ο ενήλικος πληθυσμός είναι γνωστό ότι αλλάζει τις διατροφικές του συνήθειες για την υγεία του και για άλλους λόγους. Επίσης επειδή μια μακριά περίοδος έκθεσης σε ένα διατροφικό παράγοντα, αναμένεται να είναι μεγάλης βιολογικής σπουδαιότητας, το ερωτηματολόγιο συχνότητας σχεδιάστηκε έτσι ώστε να αξιολογηθούν οι τρέχουσες αλλά και μακροπρόθεσμες διαιτητικές συνήθειες (έως 10 έτη πριν), ώστε να υπάρχει η δυνατότητα αξιολόγησης πιθανών τροποποιήσεων μετά από την χολοκυστεκτομή. Κατά συνέπεια λήφθηκαν πληροφορίες για τις συνήθειες κατανάλωσης, σε δύο διαφορετικά χρονικά πλαίσια: συνήθειες κατανάλωσης του παρελθόντος και διαφοροποίησή τους μετά την επέμβαση (τρέχουσες συνήθειες).

Σχετικά με τα τρόφιμα κάθε συμμετέχοντα κλήθηκε να περιγράψει:

- την συχνότητα κατανάλωσης, σύμφωνα με την καθημερινή, εβδομαδιαία ή μηνιαία πρόσληψη.
- το μέγεθος περίπου της μερίδας σε τυποποιημένες μεζούρες (κουτάλι, φλιτζάνι, ποτήρι κ.λ.π).

Προκειμένου να γίνει η ανάλυση ευκολότερη, οι μεζούρες μετατράπηκαν σε ισοδύναμα ομάδων τροφίμων και οι εβδομαδιαίες ή μηνιαίες προσλήψεις μετατράπηκαν σε ημερήσιες προσλήψεις κατά προσέγγιση, ώστε να διαμορφωθεί μια πυραμίδα κατανάλωσης τροφίμων για να διευκολυνθεί η σύγκριση με πρότυπες πυραμίδες τροφίμων. Ορισμένα τρόφιμα είναι διαθέσιμα μόνο ορισμένες εποχές και η αξιολόγηση κατανάλωσής τους έγινε υπολογίζοντας το μέσο διάστημα από το αναφερόμενο.

Η συγκέντρωση πληροφοριών για τις συνήθειες κατανάλωσης και για τα δύο χρονικά πλαίσια, έδωσε την ευκαιρία να καθοριστεί εάν η χολοκυστεκτομή έχει επιπτώσεις στις συνήθειες αυτές, καθώς επίσης και εάν οι προηγούμενες συνήθειες θα μπορούσαν να συσχετιστούν με την έκβαση της ασθένειας. Οι χολόλιθοι πιθανόν χρειάζονται χρόνο να αναπτυχθούν και οι διαιτητικοί παράγοντες μπορεί να χρειάζονται πολλά χρόνια για να προκαλέσουν την επίδρασή τους.

Μια ανάλυση διαιτητικής πρόσληψης με τη χρήση ερωτηματολογίου 24ωρης ανάκλησης ή εβδομαδιαίας καταγραφής τροφίμων, δε θα ήταν χρήσιμη στην συγκεκριμένη μελέτη, αφού η αναφορά στην πρόσληψη θα περιοριζόταν σε μία ημέρα ή εβδομάδα αντίστοιχα, μη λαμβάνοντας υπόψη την εποχικότητα και τους μήνες ή τα έτη πριν την διάγνωση της ΧΛΘ. Το διαιτητικό ιστορικό και το ερωτηματολόγιο συχνότητας απαιτούν από τους συμμετέχοντες να θυμηθούν τις συνηθισμένες διαιτητικές προσλήψεις για μια χρονική περίοδο. Αυτοί οι μέθοδοι υιοθετούνται συχνά για να υπολογιστεί η πρόσληψη τροφίμων διάφορων ομάδων, σύμφωνα

με την συχνότητα κατανάλωσης παρά για να παρέχουν ένα ποσοτικό μέτρο της πραγματικής πρόσληψης.

Η αξιοπιστία των διαιτητικών ερωτηματολογίων όσον αφορά αναφορές σε προηγούμενες συνήθειες κατανάλωσης, έχει αξιολογηθεί σε προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες για την διατροφή και τον καρκίνο (277,278). Επίσης τα ερωτηματολόγια συχνότητας, έχουν αποδειχθεί χρήσιμα εργαλεία για να ελεγχθούν ποιοτικές αλλαγές στην διατροφή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μεγάλους πληθυσμούς, δίνοντας έγκυρες πληροφορίες στην εκτίμηση των διαιτητικών τους προσλήψεων (279,280).

- **3^ο στάδιο:** Συλλογή και καταγραφή στοιχείων - στατιστική ανάλυση.

Τα στοιχεία από το 2^ο στάδιο συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο πίνακα του excel για στατιστική ανάλυση. Χρησιμοποιήθηκε το SPSS λογισμικό, για τον έλεγχο συσχέτισης ο συντελεστής ``pearson`` και για τον μη συσχετισμένο έλεγχο η μέθοδος ``t test``. Τα αποτελέσματα σε πίνακες και διαγράμματα συγκεντρώθηκαν για παραπέρα εκτίμηση, αξιολόγηση και διεξαγωγή συμπερασμάτων, στο 4^ο και τελευταίο στάδιο της μελέτης.

- **4^ο στάδιο:** Αποτελέσματα - αξιολόγηση - συμπεράσματα.
Στο στάδιο αυτό, μετά την στατιστική ανάλυση των στοιχείων στο 3^ο

στάδιο, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα σε πίνακες και διαγράμματα και στη συνέχεια έγινε αξιολόγησή τους σε σχέση με το συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού, καθώς και με βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουν ήδη εκτεθεί στην βιβλιογραφική ανασκόπηση της μελέτης. Μετά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, έγινε καταγραφή των συμπερασμάτων που προκύπτουν από όλη την διαδικασία. καθώς και οδηγιών (τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς και τρόπου ζωής), προς τον γενικό πληθυσμό και προς τις ομάδες αυξημένου κινδύνου ειδικότερα, για την πρόληψη σχετικών παθολογικών καταστάσεων (χολολιθίαση - επιπλοκές).

Πλεονεκτήματα - μειονεκτήματα της μελέτης

Τα **πλεονεκτήματα** που παρουσιάζει η συγκεκριμένη μελέτη αφορούν τα παρακάτω:

- ⊙ Σχετικά ανέξοδη.
- ⊙ Συγκεκριμένα στοιχεία σε κάθε φάκελο.
- ⊙ Μελέτη σπάνιων πληροφοριών σχετικά με το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό των συμμετεχόντων.
- ⊙ Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εύχρηστα και απλά στην ανάλυση.
- ⊙ Η συνέντευξη διεξήχθη στο νοσοκομείο, όπου υπήρχε η δυνατότητα για ταυτόχρονη λήψη νέων εργαστηριακών εξετάσεων, στο ίδιο αιματολογικό εργαστήριο που είχαν γίνει οι εξετάσεις πριν την επέμβαση.

© Το ερωτηματολόγιο συχνότητας που χρησιμοποιήθηκε δίνει αρκετές ποιοτικές πληροφορίες για τα τρόφιμα που συνήθως καταναλώνονται (είδη τροφίμων - συχνότητα κατανάλωσης).

Μειονεκτήματα της μελέτης θα μπορούσαν να θεωρηθούν τα παρακάτω:

□ Οι πληροφορίες για έκθεση σε παράγοντες κινδύνου κατά το παρελθόν, είναι πρωτίστως βασισμένες στη συνέντευξη και μπορεί να υπάρχει σύγχυση ή προκατάληψη.

□ Η επικύρωση των πληροφοριών για την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου είναι δύσκολη, ελλιπής ακόμα και αδύνατη.

□ Η ερμηνεία σε κάποια από τα αποτελέσματα είναι δύσκολη και πιθανόν ανακριβής (πιθανότητα ελλιπή έλεγχου άλλων μεταβλητών).

□ Το ερωτηματολόγιο συχνότητας που χρησιμοποιήθηκε προσδιορίζει κυρίως τη συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων (που ενδιαφέρουν κυρίως τη συγκεκριμένη μελέτη), ενώ ως προς την εκτίμηση της ποσότητας των τροφίμων που καταναλώνονται είναι ελλιπές, λόγω του ημιποσοτικού του χαρακτήρα. Έτσι το αποτέλεσμα είναι να μην μπορεί να γίνει εκτίμηση ενεργειακής πρόσληψης (kcal), καθώς και των ποσοτήτων (gr) των μακροθρεπτικών συστατικών που αφορούν την πρόσληψη αυτή.

□ Δεν υπήρχε η δυνατότητα χρησιμοποίησης ομάδος ελέγχου, ή οποία θα λειτουργούσε ως μέτρο σύγκρισης, τουλάχιστον για διατροφικές συνήθειες, τρόπο ζωής και εργαστηριακά δεδομένα κατά το προ χολοκυστεκτομής χρονικό πλαίσιο.

□ Δεν υπήρχε η δυνατότητα επανάληψης των εργαστηριακών εξετάσεων (τουλάχιστον 4 δείγματα), ώστε να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων και να καθοριστούν στατιστικά σημαντικοί ή μη παράμετροι, με χαμηλή πιθανότητα λάθους.

□ Για τα άτομα που μελετήθηκαν δεν είχε προσχεδιαστεί κάποιο ιδιαίτερο πλάνο πριν την επέμβαση, ώστε να συμπεριληφθούν στον έλεγχό τους εργαστηριακά στοιχεία και πληροφορίες, που θα ήταν χρήσιμα για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης, στα δύο χρονικά πλαίσια που μελετώνται (π.χ. λευκώματα προ επέμβασης).

□ Οι δυνατότητες για επιπλέον έλεγχο θρέψης των ατόμων που συμμετείχαν στην μελέτη, ήταν περιορισμένες στο συγκεκριμένο νοσοκομείο (έλλειψη διαιτητικών οργάνων για πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της θρεπτικής κατάστασης, π.χ. δερματοπτυχόμετρο).

Ωστόσο η συγκεκριμένη μελέτη, όπως και οποιαδήποτε άλλη που γίνεται με τη συνεργασία ενός εκπαιδευτικού ιδρύματος και ενός μικρού επαρχιακού νοσοκομείου όπως είναι αυτό της Σητείας, θα πρέπει να εκτιμηθεί κάτω από

το πρίσμα των ιδιαιτεροτήτων που χαρακτηρίζουν τον τόπο (επιφυλακτικότητα των υποψηφίων για το λόγο και σκοπό της μελέτης), το χώρο (έλλειψη απαραίτητου εξοπλισμού και εγκαταστάσεων) και την δυνατότητα συνεργασίας των ατόμων που εμπλέκονται άμεσα ή έμμεσα με την μελέτη (φόρτος εργασίας του προσωπικού κλπ).

Οι απαιτήσεις της συγκεκριμένης μελέτης (λήψη προσωπικών δεδομένων, καταγραφή συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και εργαστηριακές εξετάσεις), ικανοποιήθηκαν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο και την καλύτερη δυνατή συνεργασία με το προσωπικό (ιατρικό, διοικητικό, και νοσηλευτικό) του νοσοκομείου Σητείας. Ωστόσο οι αδυναμίες που παρουσιάζει εμποδίζουν την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της, τον καθορισμό στατιστικά σημαντικών ή μη δεδομένων και την σύγκρισή τους με αντίστοιχα επιστημονικά στοιχεία από άλλες μελέτες. Έτσι η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, αναγκαστικά περιορίζεται σε ορισμένες μόνο πληθυσμιακές επισημάνσεις και συσχετίσεις, για κάθε παράγοντα που εξετάζεται. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που οδηγούν στο παραπάνω αποτέλεσμα, είναι:

1. Η αδυναμία συνύπαρξης παράλληλα με την ομάδα των συμμετεχόντων, κατάλληλης ομάδας ελέγχου, με την οποία θα μπορούσαν να γίνουν οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων σε όλα τα επίπεδα που εξετάζονται (διατροφικές συνήθειες, ατομικό ιστορικό, τρόπος ζωής, εργαστηριακές αναλύσεις).

2. Το οριακό αριθμητικά δείγμα των εξετασθέντων.

Για τη συλλογή και αξιολόγηση επιπλέον στοιχείων και δεδομένων, τα οποία πιθανό να διόρθωναν κάποια από τα μειονεκτήματα που εκτέθηκαν παραπάνω, που θα αφορούσαν και οποιαδήποτε άλλη μελέτη που πρόκειται να γίνει στο μέλλον, θα ήταν χρήσιμα ή/και απαραίτητα (**προτάσεις**):

- Η λειτουργία οργανωμένου διαιτολογικού γραφείου μέσα στο νοσοκομείο (συνεργασία με συναδέλφους όλων των κλάδων, εξασφάλιση απαραίτητου χώρου και εξοπλισμού για την συνέντευξη και την διαιτητική εκτίμηση των συμμετεχόντων).
- Η εξασφάλιση συνεργασίας με τα απαραίτητα εργαστηριακά τμήματα, για την διεξαγωγή αιματολογικών ή/και απεικονιστικών εξετάσεων, που απαιτούνται για την γνωμάτευση της ύπαρξης ή μη θετικών ευρημάτων σχετικά με την νόσο που εξετάζεται (καθορισμός ομάδων ασθενών και ομάδων ελέγχου), καθώς και για τον καθορισμό στατιστικά σημαντικών ή μη παραμέτρων από τις εργαστηριακές αναλύσεις.
- Η δυνατότητα για εύκολη πρόσβαση στα αρχεία ασθενών (ηλεκτρονική καταχώρηση, συνεργασία με την ιατρική και διοικητική υπηρεσία του νοσοκομείου).

- Ο κατάλληλος προσχεδιασμός οργανογράμματος για διαιτητικές μελέτες που πιθανόν να διεξαχθούν στο μέλλον με την συνεργασία του ΤΕΙ και του νοσοκομείου, ώστε να καθοριστούν δεδομένα (εργαστηριακά - διατροφικές πληροφορίες) που θα πρέπει να συμπεριληφθούν κατά την κλινική ή/και εργαστηριακή εξέταση ασθενών. Στα ίδια πλαίσια θα μπορούσε να οργανωθεί και η πρωτοβάθμια περίθαλψη που παρέχεται από το κέντρο υγείας του νοσοκομείου και τα αγροτικά ιατρεία της γύρω περιοχής.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διάγνωση της ασθένειας για όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη (όπως προκύπτει από τους φακέλους ασθένειας) και ο τελικός προγραμματισμός για χολοκυστεκτομή, έγινε μετά από συναξιολόγηση συμπτωμάτων και εργαστηριακών εξετάσεων (απεικονιστικών - αιματολογικών), από τους ιατρούς της χειρουργικής κλινικής και μετά από εξέταση και σύμφωνη γνώμη ειδικού αναισθησιολόγου και καρδιολόγου. Για τα περιστατικά με ιστορικό πνευμονολογικής νόσου έγινε επιπλέον εκτίμηση από ειδικό πνευμονολόγο, πριν τον προγραμματισμό για χειρουργείο.

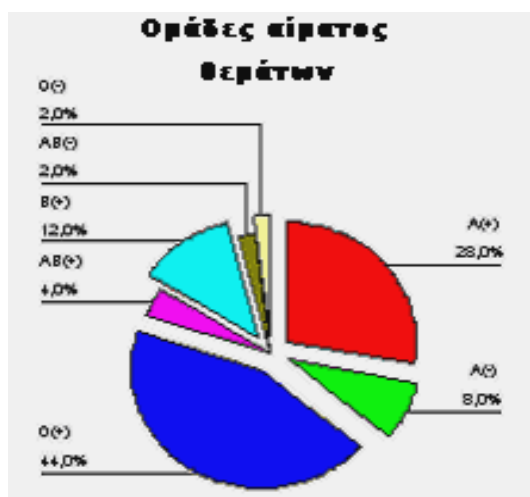
Για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη είχε γίνει προεγχειρητικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και σε όλους τα αποτελέσματα ήταν θετικά ως προς ευρήματα συμβατά με χολολιθίαση. Από τα στοιχεία των φακέλων, δεν προκύπτουν δυστυχώς επιπλέον πληροφορίες για τον τύπο των χολόλιθων σε κάθε άτομο (χοληστερηνικοί - χολερυθρινικοί - μικτοί), κάτι άλλωστε που δεν διακρίνεται με τον υπέρηχο, αλλά απαιτείται βιοχημική ανάλυση των λίθων μετεγχειρητικά.

Από τα 50 άτομα που μελετήθηκαν οι 44 είχαν υποβληθεί σε **λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή**, ενώ οι υπόλοιποι 6, σε **ανοικτού τύπου χολοκυστεκτομή** (γράφημα 1), διαφοροποίηση που γίνεται κυρίως λόγω ανατομικών δυσμορφιών των χοληφόρων ή τοπικών δυσκολιών κατά την επέμβαση, με γνώμονα πάντα την ασφάλεια του ασθενή. Οι τρεις από τους έξι ασθενείς είχαν από πριν προγραμματιστεί για ανοικτή χολοκυστεκτομή, ενώ για τους υπόλοιπους τρεις η διαδικασία προέκυψε κατά την διάρκεια της λαπαροσκοπικής επέμβασης, για την αποφυγή διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών.



Γράφημα 1.

Στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών, πάντα περιλαμβάνεται ο καθορισμός της ομάδος αίματος και διασταύρωση αίματος, έτσι ώστε να υπάρχει πρόβλεψη πιθανής ανάγκης για μετάγγιση διεγχειρητικά ή/και μετεγχειρητικά. Το δεδομένο αυτό από τους φακέλους των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε ώστε να διερευνηθεί η πιθανότητα αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της ΧΛΘ σε συγκεκριμένες **ομάδες αίματος**. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 2), η ΧΛΘ εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα 0 ρέζους (+) σε ποσοστό 44% και ακολουθεί η ομάδα Α ρέζους (+), με ποσοστό 28%. Από τις υπόλοιπες σε πιο υψηλά επίπεδα βρίσκονται οι ομάδες Β ρέζους (+) και η Α ρέζους (-), με ποσοστά 12% και 8% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά συγκρίθηκαν με τα ποσοστά εμφάνισης (γράφημα 3) των ομάδων αίματος σε ένα τυχαίο δείγμα 100 ατόμων (ομάδα ελέγχου) που ελέγχθηκαν στο αιματολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου Σητείας και κατάγονταν από την ευρύτερη περιοχή.



Γράφημα 3.



2.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την σύγκριση των δύο δειγμάτων, βλέπουμε ότι τα ποσοστά που εμφανίζεται κάθε

ομάδα αίματος, συγκλίνουν και στα δύο δείγματα, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η πάθηση που μελετάμε, φαίνεται να μην έχει σχέση με συγκεκριμένες ομάδες αίματος. Η παραπάνω κατανομή πιθανόν να είναι αποτέλεσμα γενετικού κυρίως χαρακτήρα, που καθορίζει τη συχνότητα που εμφανίζονται συγκεκριμένες ομάδες αίματος, σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιφέρειες και πληθυσμούς.

Δημογραφικά στοιχεία:

Από τα 50 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη, οι 15 ήταν άνδρες οι 35 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 68,1 και 59,5 έτη αντίστοιχα (πίνακας 1).

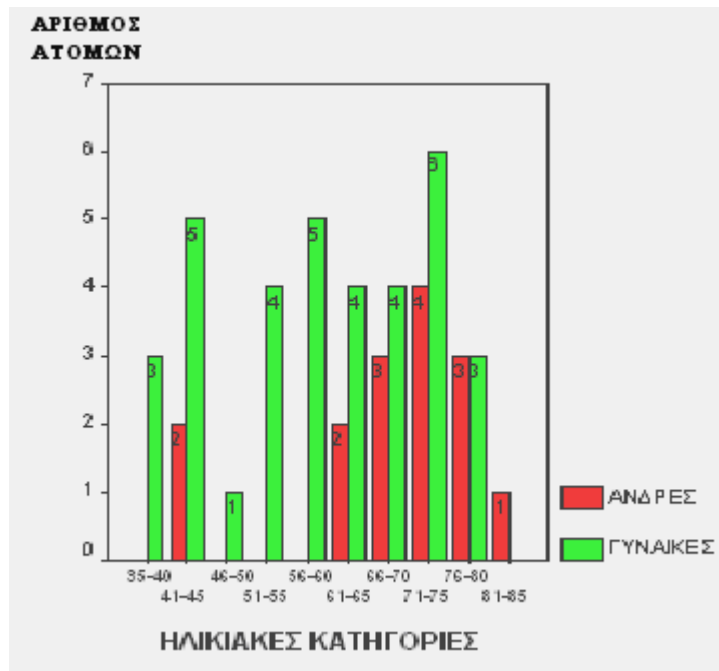
ΦΥΛΟ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ΗΛΙΚΙΑΣ	ΑΡ. ΑΤΟΜΩΝ	ΠΟΣΟΣΤΟ %
ΑΝΔΡΕΣ	68,13	15	30
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	59,54	35	70
ΣΥΝΟΛΟ	62,12	50	100

Πίνακας 1.

Η αναλυτική κατανομή κατά **φύλο** και **ηλικιακές ομάδες** φαίνεται παρακάτω (πίνακας 2 & γράφημα 4):

ΗΛΙΚΙΕΣ	ΦΥΛΟ		ΣΥΝΟΛΟ
	ΑΝΔΡΕΣ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
35-40	-	3	3
41-45	2	5	7
46-50	-	1	1
51-55	-	4	4
56-60	-	5	5
61-65	2	4	6
66-70	3	4	7
71-75	4	6	10
76-80	3	3	6
81-85	1	-	1
ΣΥΝΟΛΟ	15	35	50

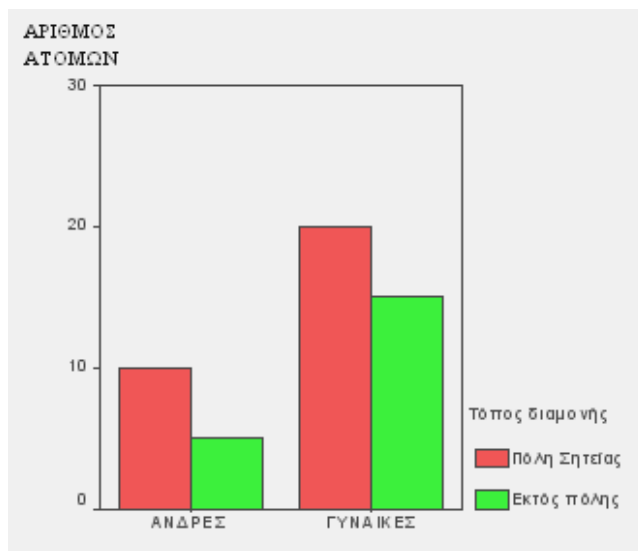
Πίνακας 2.



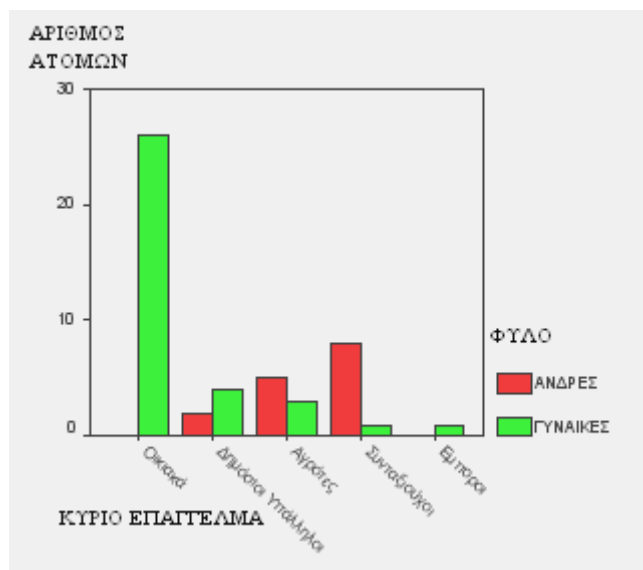
Γράφημα 4.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κατανομής φύλου των μελετηθέντων, οι γυναίκες υπερτερούν στον αριθμό από τους άνδρες (αναλογία 2,3/1 ή 70% και 30% αντίστοιχα). Στην κατανομή αυτή ενδιαφέρον παρουσιάζει η αντίστροφη παρουσία των φύλων στις χαμηλότερες και υψηλότερες ηλικίες συμμετοχής. Πιο συγκεκριμένα, το εύρος κατανομής ηλικιών και για τα δύο φύλα, είναι από 35 έως 81 ετών, με μεγαλύτερη συμμετοχή των γυναικών σε ηλικίες κάτω από 65 έτη, ενώ για τους άνδρες αντίστροφα πάνω από 65 έτη. Στις μεγαλύτερες ηλικίες (>60) και τα δύο φύλα συγκλίνουν ως προς τα ποσοστά εμφάνισης. Χαρακτηριστική επίσης είναι η παντελής απουσία του ανδρικού φύλου στις ηλικιακές κατηγορίες 35-40 και 46-60.

Ο τόπος καταγωγής και η κατανομή των επαγγελματιών των συμμετεχόντων δίνεται παρακάτω:



Γράφημα 5.



Γράφημα 6.

Η καταγωγή των ατόμων όπως προαναφέρθηκε και στα κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη, είναι από την πόλη της Σητείας καθώς και την ευρύτερη περιφέρεια εντός της επαρχίας. Συγκεκριμένα το 60% (30 άτομα) έχουν γεννηθεί και κατοικούν στην Σητεία, ενώ το 40% (20 άτομα) σε χωριά και οικισμούς της γύρω περιφέρειας (γράφημα 5).

Τα επαγγέλματα των συμμετεχόντων διαχωρίζονται σημαντικά, με τα οικιακά να υπερिशύουν στις γυναίκες αποκλειστικά, ενώ στους άνδρες υπερिशύουν οι συνταξιούχοι και ακολουθούν οι αγρότες (γράφημα 6). Πρέπει να σημειώσουμε ότι ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών απασχολείται επίσης με τα αγροτικά, εποχιακά και όχι κατά κύριο επάγγελμα.

Ανθρωπομετρικά στοιχεία (βάρος - ύψος - ΔΜΣ):

Το τρέχον βάρος μετρήθηκε χωρίς παπούτσια, με ελαφρύ ρουχισμό και την χρησιμοποίηση της ίδιας κλίμακας για όλους τους συμμετέχοντες. Το ύψος μετρήθηκε επίσης χωρίς παπούτσια, με το ίδιο όργανο για όλους. Το ΔΜΣ υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο: $\Delta\text{ΜΣ} = \text{Βάρος}/\text{Υψος}^2$, σε kg/m^2 . Τα αποτελέσματα του ΔΜΣ είναι πιο αξιολογικά, δεδομένου ότι το βάρος σε σχέση με το ύψος είναι ένας ακριβέστερος τρόπος να υπολογιστεί το βάρος σαν παράγοντας κινδύνου και σαν δείκτης θρέψης. Στους πίνακες και τα γραφήματα που ακολουθούν, εμφανίζονται τα αποτελέσματα των παραπάνω μετρήσεων συγκριτικά με τις αντίστοιχες μετρήσεις πριν την χολοκυστεκτομή (κατά μέσο όρο και ηλικιακές κατηγορίες).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το βάρος και ο ΔΜΣ παρουσιάζουν αύξηση και στα δύο φύλα μετά την επέμβαση. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά το **βάρος** πριν και μετά την επέμβαση, παρατηρούμε άνδρες και γυναίκες να κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα (μέσος όρος 74kg πριν και 79kg μετά) (πίνακας 3), κάτι που προφανώς οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια βάρους. Η μέση αύξηση του βάρους μετά την επέμβαση είναι ίδια και στα δύο φύλα (5kg), όμως αυτή αφορά κυρίως το γυναικείο δείγμα, που το βάρος του ήταν ήδη υψηλό πριν την επέμβαση. Αξιοσημείωτες επίσης διαφορές παρουσιάζονται στην αύξηση του χαμηλότερου βάρους των ανδρών (8kg), του υψηλότερου βάρους των γυναικών (9kg), καθώς και του υψηλότερου βάρους σε όλα τα άτομα της μελέτης (9kg), στις μετρήσεις προ και μετά επέμβασης. Οι μεγαλύτερες αποκλίσεις στην μεταβολή βάρους παρουσιάζονται στις ηλικιακές κατηγορίες 35-40 και 81 - 85 (+8 και +11 κιλά αντίστοιχα) (πίνακας 4 και γράφημα 7).

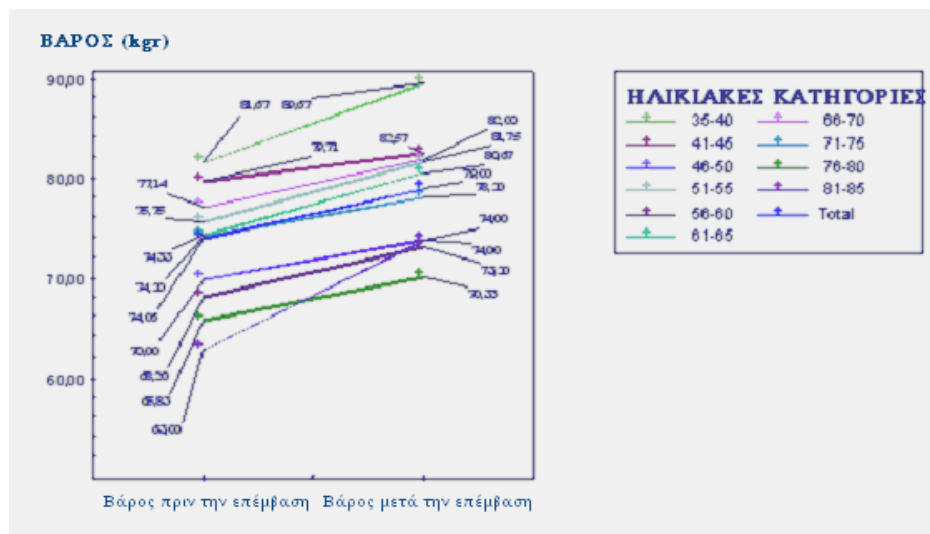
ΦΥΛΟ		Βάρος πριν την επέμβαση	Βάρος μετά την επέμβαση
ΑΝΔΡΕΣ	Αριθμός	15	15
	ατόμων	74,73	79,67
	Μέσος όρος	12,273	10,533
	Σταθερή	55	63
	απόκλιση	96	100
	Ελάχιστο Μέγιστο		
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Αριθμός	35	35
	ατόμων	73,77	78,71
	Μέσος όρος	13,574	15,190
	Σταθερή	52	55
	απόκλιση	97	106
	Ελάχιστο Μέγιστο		

ΣΥΝΟΛΟ	Αριθμός	50	50
	ατόμων	74,06	79,00
	Μέσος όρος	13,080	13,856
	Σταθερή	52	55
	απόκλιση	97	106
	Ελάχιστο		
	Μέγιστο		

Πίνακας 3.

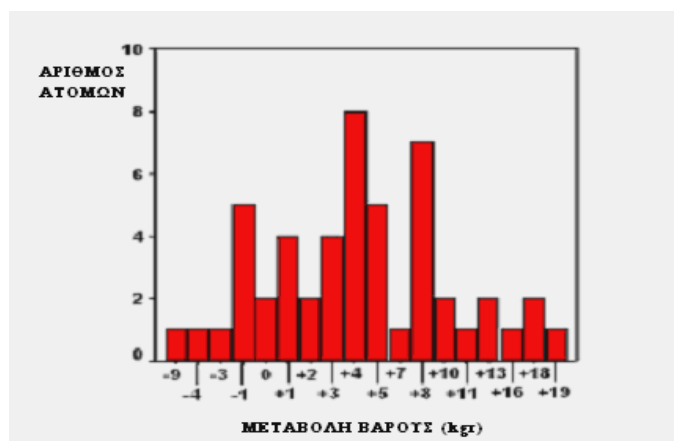
ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (kgr)	ΒΑΡΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (kgr)	ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΒΑΡΟΥΣ (kgr)
35-40	3	81,67	89,67	+8,00
41-45	7	79,71	82,57	+2,86
46-50	1	70,00	74,00	+4,00
51-55	4	75,75	81,75	+6,00
56-60	5	68,20	73,20	+5,00
61-65	6	74,33	80,67	+6,34
66-70	7	77,14	82,00	+4,86
71-75	10	74,20	78,20	+4,00
76-80	6	65,83	70,33	+4,50
81-85	1	63,00	74,00	+11,00

Πίνακας 4.



Γράφημα 7.

Στο γράφημα 8, παρουσιάζεται η μεταβολή βάρους/αριθμό ατόμων που αφορά η μεταβολή αυτή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το εύρος μεταβολών στο βάρος του δείγματος κυμαίνεται από -9kgr έως και +19kgr. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το 50% των ατόμων βρίσκεται στις κατηγορίες με αύξηση βάρους από 3kgr έως και 8kgr μετά από την επέμβαση.



Γράφημα 8.

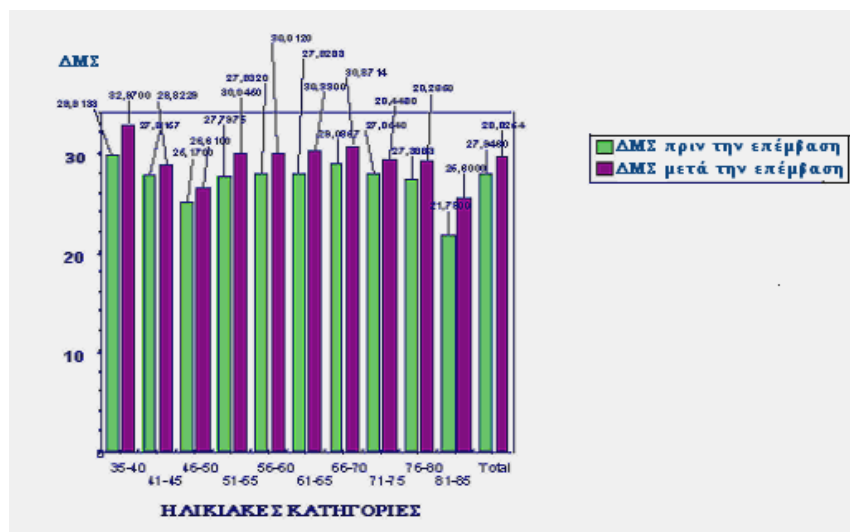
Οι μετρήσεις του **ΔΜΣ** - δείκτη άμεσα εξαρτώμενου από το βάρος- είναι αντίστοιχες με τις προηγούμενες αναλύσεις για το βάρος. Το μέσο επίπεδο ΔΜΣ και στα δύο φύλα αυξάνει κατά 2 μονάδες (από 28 σε 30) μετά την επέμβαση (πίνακας 5). Πιο αναλυτικά, η μεταβολή του ΔΜΣ είναι θετική σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες που αναλύθηκαν και κυμαίνεται από +1 έως +5 μονάδες (πίνακας 6 και γράφημα 9) .

ΦΥΛΟ		ΔΜΣ πριν την επέμβαση	ΔΜΣ μετά την επέμβαση	
ΑΝΔΡΕΣ	Αριθμός ατόμων	15	15	
	Μέσος όρος	25,7627	27,4427	
	Σταθερή απόκλιση	3,68801	2,62534	
	Ελάχιστο	19,60	23,05	
	Μέγιστο	32,10	31,77	
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Αριθμός ατόμων	35	35
		Μέσος όρος	28,8817	30,8466
Σταθερή απόκλιση		4,80039	5,53886	
Ελάχιστο		20,37	21,13	
Μέγιστο		40,41	43,75	
ΣΥΝΟΛΟ		Αριθμός ατόμων	50	50
		Μέσος όρος	27,9460	29,8254
	Σταθερή απόκλιση	4,68618	5,07341	
	Ελάχιστο	19,60	21,13	
	Μέγιστο	40,41	43,75	

Πίνακας 5.

ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	ΔΜΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (kgr/m ²)	ΔΜΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ (kgr/m ²)	ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΔΜΣ (kgr/m ²)
35-40	3	28,81	32,87	+4,06
41-45	7	27,82	28,82	+1,00
46-50	1	26,17	28,81	+2,64
51-55	4	27,79	30,05	+2,26
56-60	5	27,83	30,01	+2,18
61-65	6	27,83	30,33	+2,50
66-70	7	28,09	30,87	+2,78
71-75	10	26,86	28,45	+1,59
76-80	6	27,39	28,29	+0,90
81-85	1	21,78	26,80	+5,02

Πίνακας 6.



Γράφημα 9.

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 7, παρατηρούμε ότι για το προ επέμβασης χρονικό πλαίσιο, 13 άτομα (26%) από τις συμμετέχοντες έχουν ΔΜΣ εντός φυσιολογικών ορίων, 22 άτομα (44%), κατατάσσονται στην κατηγορία των σωματικά υπέρβαρων, 12 άτομα (24%), στην κατηγορία τις παχυσαρκίας 1^{ου} βαθμού, 2 άτομα (4%), στην κατηγορία τις παχυσαρκίας 2^{ου} βαθμού και 1 άτομο (2%) στην κατηγορία τις νοσογόνου παχυσαρκίας 3^{ου} βαθμού.

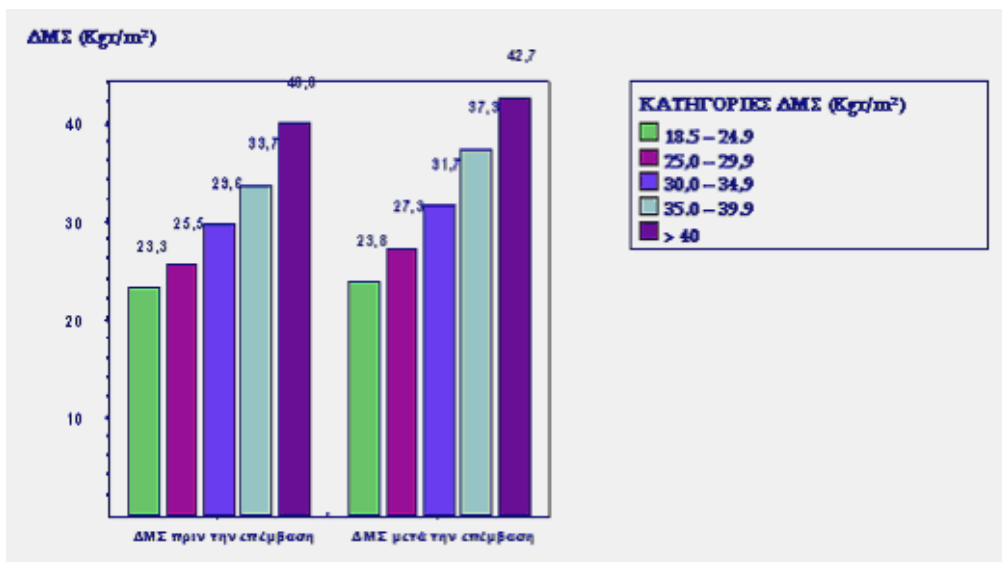
Στο μετά επέμβασης χρονικό πλαίσιο παρατηρούμε ότι 9 άτομα από τους συμμετέχοντες (18%) είναι στα φυσιολογικά όρια ΔΜΣ, 17 άτομα (34%) στην κατηγορία των σωματικά υπέρβαρων, 16 άτομα (32%) στην κατηγορία τις παχυσαρκίας 1^{ου} βαθμού, 6 άτομα (12%) στην κατηγορία τις παχυσαρκίας 2^{ου} βαθμού, και 2 άτομα (4%) στην κατηγορία τις νοσογόνου παχυσαρκίας 3^{ου} βαθμού.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η αύξηση του ΔΜΣ σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες, μετακίνησε παράλληλα άτομα από τις κατηγορίες των φυσιολογικών ορίων και των υπέρβαρων προς τις κατηγορίες των παχύσαρκων. Η αύξηση αυτή αντιπροσωπεύει το 18% του δείγματος και αφορά

όλες τις κατηγορίες παχυσαρκίας (1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού) (πίνακας 7).

Κατηγορία ΔΜΣ (Kg/m ²)	ΔΜΣ προ επέμβασης		ΔΜΣ μετά επέμβασης		Διαφορές	
	Μέσος όρος	Αριθμός ατόμων	Μέσος όρος	Αριθμός ατόμων	Μέσος όρος	Αριθμός ατόμων
18,5 – 24,9 (εντός φυσι. Ορίων)	23,3	13	23,8	9	+0,5	-4
25,0 – 29,9 (σωματικά υπέρβαροι)	25,5	22	27,3	17	+1,8	-5
30,0 – 34,9 (παχυσαρκία βαθμού I)	29,6	12	31,7	16	+2,1	+4
35,0 – 39,9 (παχυσαρκία βαθμού II)	33,7	2	37,3	6	+3,6	+4
≥ 40 (νοσογόνος παχυσαρκία βαθμού III)	40	1	42,7	2	+2,7	+1

Πίνακας 7.



Γράφημα 10.

Κληρονομικό ιστορικό χολολιθίασης:

Όλα τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ερωτήθηκαν για ιστορικό χολολιθίασης στην οικογένεια, ειδικά σε συγγενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (πίνακας 8), ένα μεγάλο μέρος του δείγματος (30%) περιέγραψε θετικό οικογενειακό ιστορικό, που αφορούσε αποκλειστικά συγγενείς 1^{ου} βαθμού. Οι αναφορές σχετίζονταν είτε με διαγνωσμένα περιστατικά χολολιθίασης, είτε με επεισόδια χολοκυστίτιδας κατά το παρελθόν που ήταν υπό έλεγχο. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε όλες τις περιπτώσεις, το θετικό οικογενειακό ιστορικό αφορούσε συγγενείς από το γυναικείο φύλο.

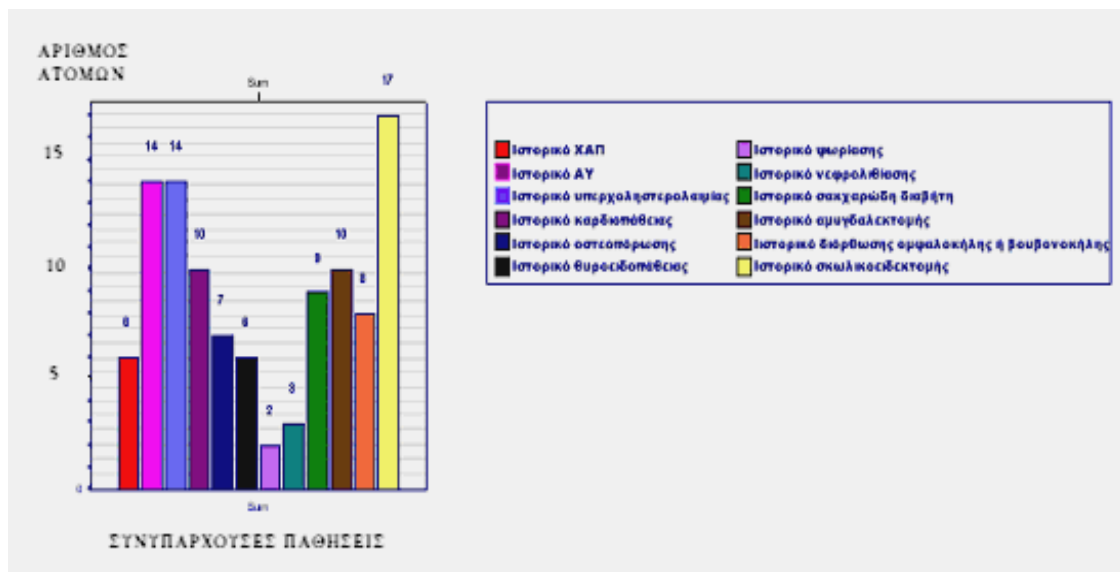
Ιστορικό	Συχνότητα	Ποσοστό %
Αρνητικό	35	70
Θετικό	15	30
Σύνολο	50	100

Πίνακας 8: Κληρονομικό ιστορικό χοληλιθίασης σε συγγενείς Α' βαθμού

Ατομικό ιστορικό (ασθένειες ή/και επεμβάσεις):

Στοιχεία σχετικά με ασθένειες ή/και επεμβάσεις κατά το παρελθόν είχαν καταγραφεί αρχικά από τους φακέλους των συμμετεχόντων στη μελέτη. Κατά την διάρκεια της συνέντευξης, οι συμμετέχοντες περιέγραψαν χρόνιες ασθένειες καθώς και επεμβάσεις που είχαν υποστεί κατά το παρελθόν, έτσι ώστε να επιβεβαιωθούν τα πρώτα στοιχεία και ενδεχόμενα να προστεθούν νέα, που πιθανόν δεν είχαν καταγραφεί αρχικά.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 11) όσον αφορά ιστορικό ασθενειών, ένα σημαντικό ποσοστό (28%) περιέγραψαν θετικό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), 20% ιστορικό καρδιοπάθειας, 18% σακχαρώδη διαβήτη, 14% οστεοπόρωση, 12% ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και 12% ιστορικό θυρεοειδοπάθειας. Από προηγούμενες επεμβάσεις υπερέχει η σκωληκοειδεκτομή (34%) και ακολουθούν η αμυγδαλεκτομή (20%) και η διόρθωση κήλης (16%).

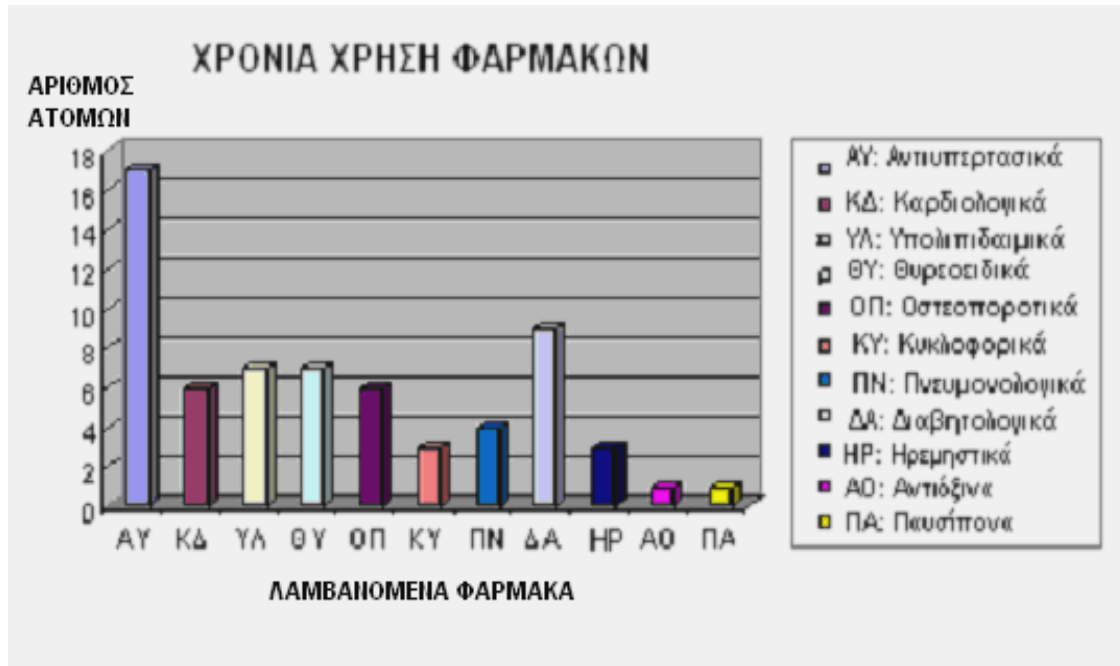


Γράφημα 11.

Χρόνια χρήση φαρμάκων:

Οι συμμετέχοντες στην μελέτη κατά την διάρκεια της συνέντευξης ερωτήθηκαν σχετικά με την χρόνια λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 12), από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σε χρόνια βάση, υπερέχουν τα αντιυπερτασικά (32%), τα αντιδιαβητικά (18%) και ακολουθούν τα υπολιπιδαιμικά (14%) και τα θυρεοειδικά (14%). Φαρμακευτικά σκευάσματα για καρδιοπάθειες και για οστεοπόρωση, χρησιμοποιεί το

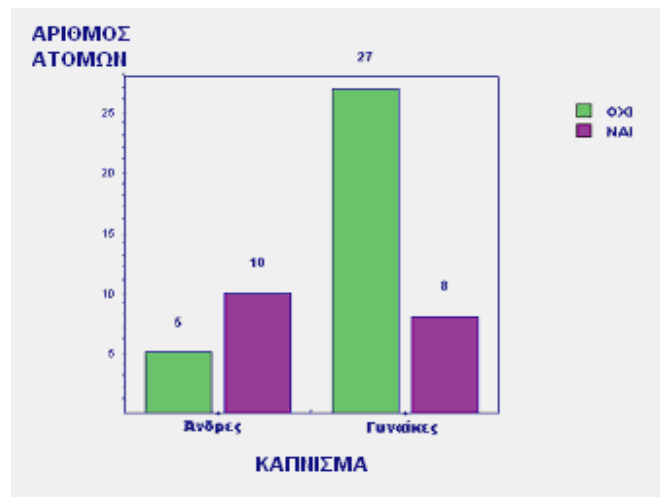
12% του δείγματος, ενώ πνευμονολογικά και ηρεμιστικά μόνο το 8% και 6% αντίστοιχα.



Γράφημα 12.

Καπνιστική συνήθεια:

Η καπνιστική συνήθεια εξακριβώθηκε με την ερώτηση στους συμμετέχοντες εάν καπνίζουν ή κάπνιζαν κατά το παρελθόν, καθώς και για την χρονική διάρκεια (μέσος όρος τσιγάρων/ημέρα x έτη καπνίσματος). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 13), τα 2/3 των ανδρών και το 1/4 περίπου των γυναικών (36% επί του συνόλου), είναι καπνιστές (περισσότερα από 10 τσιγάρα/ημέρα), για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 2 έτη.



Γράφημα 13.

Φυσική δραστηριότητα:

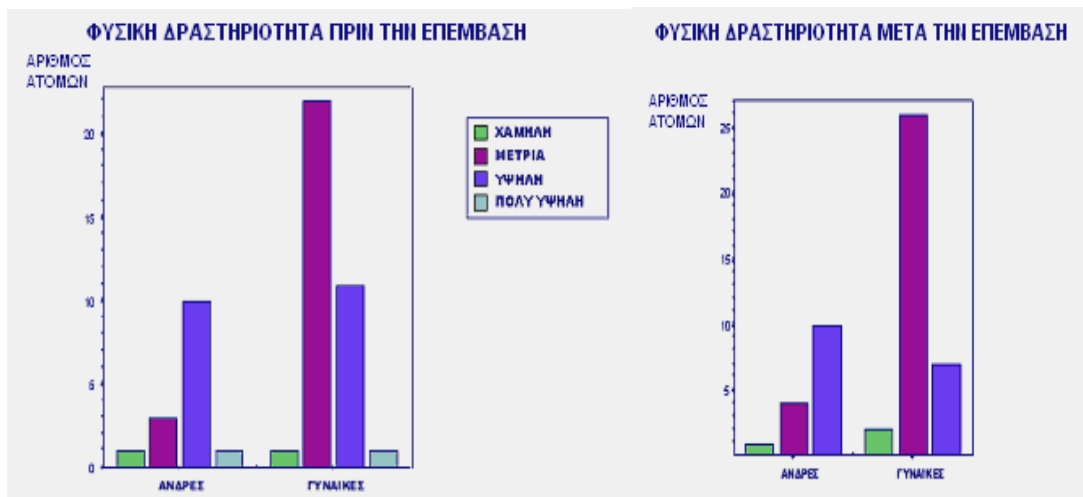
Το ερωτηματολόγιο, περιέλαβε πληροφορίες για το είδος και την ένταση (κλίμακα) καθημερινών

δραστηριοτήτων, ώστε να μπορέσει να εκτιμηθεί το μέσο επίπεδο καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.

Η φυσική δραστηριότητα καθορίστηκε με κλίμακες σε χαμηλή, μέτρια, υψηλή και πολύ υψηλή, σύμφωνα με την αναφερόμενη δραστηριότητα των ατόμων και την εργασία τους. Η κλίμακα δραστηριότητας στα άτομα με κύριο επάγγελμα τα οικιακά καθορίστηκε κατά προσέγγιση σε μέτρια, τα αγροτικά σαν υψηλή, στους δημοσίους υπαλλήλους και συνταξιούχους σαν χαμηλή, ενώ όταν συνυπήρχε επιπλέον δραστηριότητα, οι κλίμακες ανέβηκαν κατά μία βαθμίδα. Έτσι για παράδειγμα η κλίμακα δραστηριότητας ατόμου με κύριο επάγγελμα τα αγροτικά και επιπλέον ενασχόληση πάνω από δύο φορές την εβδομάδα με άλλη δραστηριότητα (γυμναστική, κολύμπι κ.λ.π), καθορίστηκε κατά προσέγγιση σε πολύ υψηλή ή σε άτομο με κύριο επάγγελμα τα οικιακά και επιπλέον ενασχόληση σε τακτική βάση με αγροτικά, η κλίμακα ανεβαίνει από τη μέτρια στην υψηλή.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα όσον αφορά την φυσική δραστηριότητα πριν την επέμβαση (γράφημα 14), στους άνδρες υπερσχύει (2/3) η υψηλή φυσική δραστηριότητα κυρίως στα νεώτερα άτομα της μελέτης, ακολουθεί η μέτρια δραστηριότητα (1/5), ενώ οι κλίμακες της πολύ υψηλής και χαμηλής δραστηριότητας βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα (1/15). Στις γυναίκες με κύριο επάγγελμα τα οικιακά, υπερσχύει κυρίως η μέτρια δραστηριότητα (4/7), ακολουθεί η υψηλή δραστηριότητα (2/7) σε αυτές που απασχολούνται επιπλέον με αγροτικά σε τακτική βάση ή/και άλλες δραστηριότητες, ενώ η υψηλότερη και η χαμηλότερη κλίμακα δραστηριότητας βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

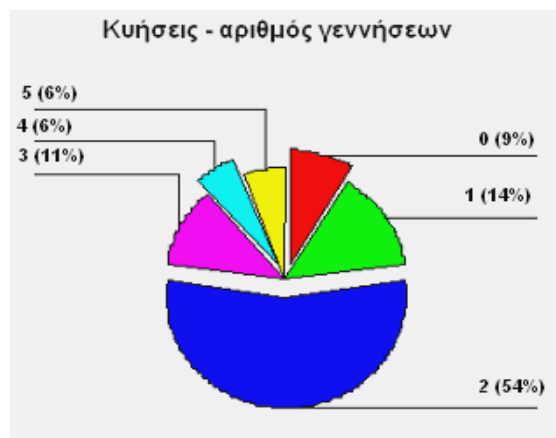
Στις κλίμακες δραστηριότητας μετά την επέμβαση (γράφημα 15), παρατηρούμε διαφοροποίηση κυρίως στις γυναίκες, όπου η πολύ υψηλή κλίμακα εξαφανίζεται, ενώ η υψηλή μειώνεται κατά 1/3 ανεβάζοντας ανάλογα τη μέτρια. Στον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης δεν παρουσιάζονται ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις στα μετά την επέμβαση επίπεδα.



Αριθμός κυήσεων και λήψη ορμονών (μόνο για γυναίκες):

Οι συμμετέχουσες ερωτήθηκαν σχετικά με τον αριθμό των κυήσεων και των τοκετών, καθώς και τη χρήση ορμονών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 16) το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών (54%), είχαν ιστορικό δύο κυήσεων και τοκετών. Από τις υπόλοιπες το 14% είχαν από 1 κύηση και τοκετό, το 11% από 3, το 9% καμία, το 6% 4, και το υπόλοιπο 6% των γυναικών είχαν 5 κυήσεις και τοκετούς.

Από το σύνολο των γυναικών, 2 είχαν κάνει χρήση αντισυλληπτικών δισκίων κατά το παρελθόν για χρονικό διάστημα γύρω στα 2 έτη, λόγω διαταραχών κύκλου και 1 άτομο ενέσιμη ορμονοθεραπεία για 6 μήνες σε μικρή ηλικία (17 ετών), λόγω αραιομηνόρροιας.



Γράφημα 16.

Ιστορικό υποθερμιδικής διαίτας:

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη, ερωτήθηκαν για αλλαγές στις διαιτητικές συνήθειες συμπεριλαμβανομένου αυστηρής ή μέτριας υποθερμιδικής διαίτας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 17), παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (76%) των ατόμων, δεν αναφέρει ότι έχει κάνει κατά το παρελθόν υποθερμιδική διαίτα, ενώ το 10% αναφέρει ιστορικό αυστηρής υποθερμιδικής διαίτας (απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5kgr/μήνα για χρονικό διάστημα από 2 μήνες έως 1,5 έτος) και το 14% μέτριας υποθερμιδικής διαίτας (σταδιακή απώλεια βάρους, 5-20 κιλά σε μεγάλο χρονικό διάστημα). Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανακύκλωση βάρους και η συχνή επανάληψη της διαίτας (πάνω από δύο φορές).



Γράφημα 17.

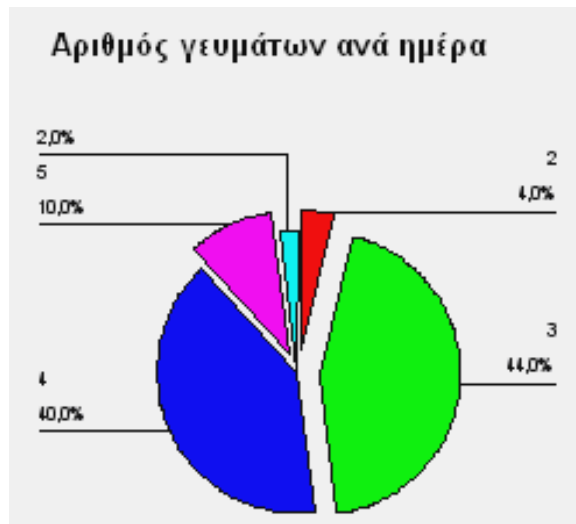
Συμπληρώματα διατροφής:

Όλοι οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να υπενθυμίσουν εάν παίρνουν ή έχουν πάρει κατά το παρελθόν, οποιοδήποτε συμπλήρωμα διατροφής και για ποιο λόγο. Σύμφωνα με τις απαντήσεις των ερωτηθέντων, μόνο 2 γυναίκες είχαν πάρει κατά το παρελθόν πολυβιταμινούχα σκευάσματα, για μικρό διάστημα, κατά την διάρκεια υποθερμιδικής δίαιτας, χωρίς να έχει γίνει σύσταση από κάποιο ειδικό.

Αριθμός γευμάτων / ημέρα – τόπος κατανάλωσης:

Οι συμμετέχοντες στην μελέτη ερωτήθηκαν για τον αριθμό των γευμάτων που συνήθως καταναλώνουν την ημέρα, συμπεριλαμβανομένων και των ενδιάμεσων γευμάτων (δεκατιανό, απογευματινό, προ του ύπνου). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (γράφημα 18), το μεγαλύτερο ποσοστό καταναλώνει συνήθως 3-4 γεύματα/ημέρα (44% και 40% αντίστοιχα). Στις χαμηλότερες και υψηλότερες κλίμακες των 2 και 6 γευμάτων/ημέρα βρίσκεται το 4% και 2% αντίστοιχα, ενώ 5 γεύματα περίπου, φαίνεται να καταναλώνει το 10% των συμμετεχόντων.

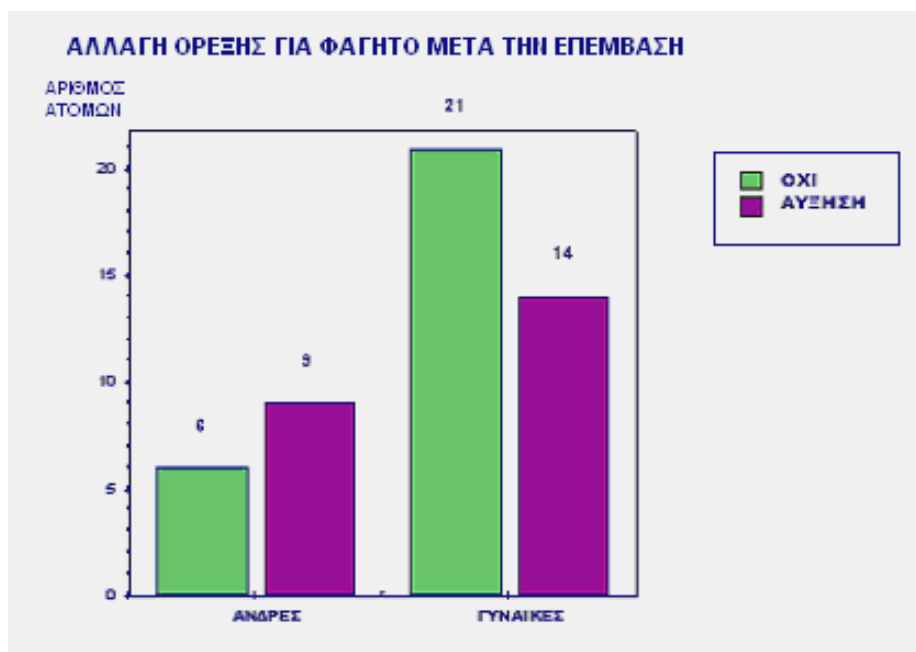
Όσον αφορά τον τόπο κατανάλωσης των γευμάτων, όλοι δηλώνουν κατά κύριο λόγο το σπίτι τους και ελάχιστες φορές τόπο εκτός σπιτιού (εστιατόρια, fast food κλπ). Κάποια από τα άτομα που απασχολούνται με αγροτικά, φαίνεται επίσης να καταναλώνουν κάποιο πρόχειρο γεύμα σαν κολατσιό, κατά την διάρκεια της αγροτικής τους ασχολίας.



Γράφημα 18.

Αλλαγή όρεξης μετά την επέμβαση:

Στο παρακάτω γράφημα (19), παρατηρούμε ένα μεγάλο ποσοστό (46%) των συμμετεχόντων να δηλώνουν αύξηση της όρεξης για φαγητό μετά από την χολοκυστεκτομή, ενώ σε κανένα δεν εμφανίζεται μείωση. Από την πρώτη κατηγορία 9 άτομα είναι άνδρες (18% του συνόλου του δείγματος και 60% του συνόλου των ανδρών) και 14 είναι γυναίκες (28% του συνόλου του δείγματος και 40% του συνόλου των γυναικών).



Γράφημα 19.

Αιματολογικές - βιοχημικές εξετάσεις:

Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη, συμφώνησαν για την επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων, έτσι ώστε να επανεκτιμηθούν παράμετροι που είχαν ελεγχθεί πριν την επέμβαση, αλλά και να διερευνηθούν νέοι δείκτες, που δεν υπήρχαν στα προ επέμβασης εργαστηριακά δεδομένα. Τα

παρακάτω αποτελέσματα εκφράζουν τους μέσους όρους από όλα τα δείγματα και η αξιολόγησή τους γίνεται σε συνάρτηση με τις φυσιολογικές τιμές κάθε παραμέτρου που εξετάζεται.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των **αιματολογικών παραμέτρων** (πίνακας 9), παρατηρούμε:

- Σημαντική αύξηση των τιμών της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) στα προ και μετά επέμβαση αποτελέσματα και στα δύο φύλα. Πιο συγκεκριμένα στους άνδρες ο μέσος όρος από $20,3 \pm 5,5$ cm/1^η ώρα και στις γυναίκες από $25,6 \pm 4,0$ cm/1^η ώρα πριν την επέμβαση, διαμορφώνεται στο $16,0 \pm 3,1$ cm/1^η ώρα και $22,3 \pm 3,0$ cm/1^η ώρα αντίστοιχα μετά την επέμβαση.
- Ελαφρά αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (PT), στα προ και μετά επέμβαση αποτελέσματα και στα δύο φύλα ($13,4 \pm 0,2$ sec).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των **βιοχημικών παραμέτρων**, (πίνακας 10) παρατηρούμε:

- Υψηλές τιμές σακχάρου αίματος στους άνδρες και στα δύο χρονικά πλαίσια (από $154,5 \pm 23,9$ mg%, $130,8 \pm 12,6$ mg%) και στις γυναίκες στα μετά επέμβαση αποτελέσματα ($116,0 \pm 7,6$ mg%).
- Αύξηση των μετρήσεων στις αλβουμίνες ορού όσον αφορά το γυναικείο δείγμα, στα μετά επέμβαση αποτελέσματα ($7,4 \pm 3,4$ gr%).

Από τα **ένζυμα ορού** (πίνακας 11), παρατηρούμε ότι η αμυλάση παρουσιάζει αύξηση στα προ επέμβασης αποτελέσματα μόνο στο ανδρικό δείγμα ($115,0 \pm 13,8$ U/L).

Από τα **λιπίδια ορού**, σύμφωνα με τον πίνακα 12 παρατηρούμε ότι η χοληστερίνη παρουσιάζεται ελαφρώς αυξημένη και στα δύο φύλα στα αποτελέσματα μετά την επέμβαση ($234,3 \pm 9,7$ mg/dl στους άνδρες και $233,7 \pm 7,4$ mg/dl στις γυναίκες).

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	HGB (gr/dl)	HCT (%)	GRAN (%)	GRAN (number)	TKE (cm/1 ^η ώρα)	PT (sec)	PTT (sec)
-------------------	-------------------	--------------------	------------	-------------	----------------------	-----------------------------------	-------------	--------------

A	1	7,5±0,6	4,6±0,1	14,0±0,4	43,2±1,0	62,4±3,6	4,8±0,6	20,3±5,5	13,4±0,2	30,9±0,7
	2	7,0±0,4	4,9±0,1	14,7±0,4	45,5±0,9	55,3±2,2	4,0±0,3	16,0±3,1	13,4±0,1	28,1±0,4
Γ	1	6,4±0,3	4,5±0,1	13,3±0,1	41,6±0,4	56,6±1,3	3,7±0,2	25,6±4,0	13,3±0,2	30,2±0,7
	2	6,9±0,3	4,6±0,1	13,3±0,2	41,8±0,4	58,7±1,2	4,1±0,1	22,3±3,0	13,4±0,2	28,4±0,3

Πίνακας 9.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ

ΤΙΜΕΣ

A	4-11	4,6-6.2	13-18	40-54	45-85	2,4-9,2	<10	11,2-12,8	27-40
Γ	4-11	4,2-5,4	11,5-16	37-47	45-85	2,4-9,2	<10	11,2-12,8	27-40

WBC: Λευκά αιμοσφαίρια, RBC: Ερυθρά αιμοσφαίρια, HGB: Αιματοκρίτης, GRAN (%): Ουδετερόφιλα ποσοστό, GRAN (number): Ουδετερόφιλα (αριθμός), TKE: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, PT: Χρόνος προθρομβίνης, PTT: Χρόνος ατελούς θρομβοπλαστίνης.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

	ΣΑΚΧΑΡΟ (mg%)	ΟΥΡΙΑ (mg%)	ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (mg%)	ΚΑΛΙΟ (meq/L)	ΝΑΤΡΙΟ (meq/L)	ΛΕΥΚΩΜΑΤΑ (gr%)	ΑΛΒΟΥΜΙΝΕΣ (gr%)
A	1	154,5±23,9	38,3±1,6	1,0±0,1	4,7±0,1	144,3±0,9	7,4±0,5
	2	130,8±12,6	37,7±3,0	0,8±0,0	4,8±0,2	144,8±0,7	7,7±0,1
Γ	1	107,9±6,3	32,7±1,8	1,0±0,3	4,5±0,1	145,4±0,5	7,0±0,1
	2	116,0±7,6	35,8±1,7	0,7±0,2	4,7±0,1	144,0±0,4	7,6±0,1

Πίνακας 10.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

A&Γ	65-108	20-45	0,6-1,4	3,5-5,3	135-148	6,2-8,1	3,4-5,5
-----	--------	-------	---------	---------	---------	---------	---------

ΟΡΜΟΝΕΣ - ΕΝΖΥΜΑ ΟΡΟΥ

	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γGT (U/L)	ALP (U/L)	ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ΟΛΙΚΗ (mg%)	ΑΜΥΛΑΣΗ (U/L)
A	1	22,9±1,4	29,1±5,5	45,2±11,9	179,3±18,3	0,7±0,1
	2	22,1±1,6	22,4±2,0	30,7±3,2	184,8±10,9	0,6±0,1
Γ	1	24,7±1,3	25,0±2,3	22,6±3,7	168,1±9,8	0,6±0,1
	2	20±1,7	20,8±1,6	24,2±1,6	189,4±9,1	0,4±0,0

Πίνακας 11.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

A&Γ	5-40	5-40	5-48	290	100-0-1	0-90
-----	------	------	------	-----	---------	------

SGOT: Οξαλοξική τρανσαμινάση, SGPT: Πυροσταφυλική τρανσαμινάση, γGT: Γλουταμινική τρανσφεράση, ALP: Αλκαλική φωσφατάση.

ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ

		ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ (mg/dl)	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (mg%)
A	2	234,3±9,7	149,1±21,3
Γ	2	233,7±7,4	136,5±12,8

Πίνακας 12.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ

ΤΙΜΕΣ

A&Γ	150-
	230 40-160

ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΥΡΩΝ

		ΕΙΔΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	ΟΥΡΟΧΟΛΙΝΟΓΟΝΟ (±)	ΧΟΛΟΧΡΩΣΤΙΚΕΣ (±)
A	1	1026,1±2,4	0,0±0,0	0,0±0,0
	2	1020,7±1,7	0,0±0,0	0,0±0,0
Γ	1	1018,7±1,5	0,0±0,0	0,0±0,0
	2	1019,1±1,1	0,0±0,0	0,0±0,0

Πίνακας 13.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

A&Γ	1005- 1030	0,0	0,0
-----	---------------	-----	-----

A: Άνδρες Γ: Γυναίκες

1: Προ επέμβασης 2: Μετά επέμβασης

mean ± Std. Error

Από τις μετρήσεις της **αρτηριακής πίεσης** (πίνακας 14), μικρή αύξηση παρουσιάζεται στο γυναικείο δείγμα όσον αφορά τη διαστολική πίεση στις μετρήσεις μετά την επέμβαση (80,6±1,5 mmHg).

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

		ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ (mmHg)
A	1	131,3±2,6	74,3±1,9
	2	139,3±1,8	80±1
Γ	1	129,1±3,4	76,3±1,8
	2	133,7±2,2	80,6±1,5

Πίνακας 14.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

A&Γ	<80
-----	-----

A: Άνδρες Γ: Γυναίκες

1: Προ επέμβασης 2: Μετά επέμβασης mean ± Std. Error

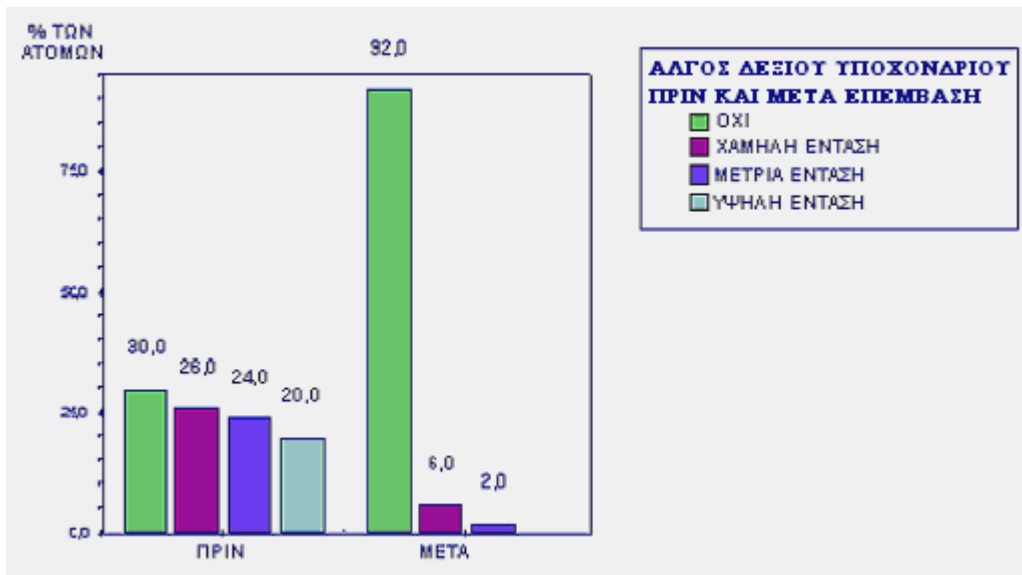
Όλα τα υπόλοιπα αποτελέσματα αιματολογικών, βιοχημικών και λοιπών παραμέτρων όπως φαίνεται και από τους πίνακες, είναι εντός φυσιολογικών ορίων στα προ και μετά επέμβαση αποτελέσματα και για τα δύο φύλα.

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό προ και μετά επέμβαση:

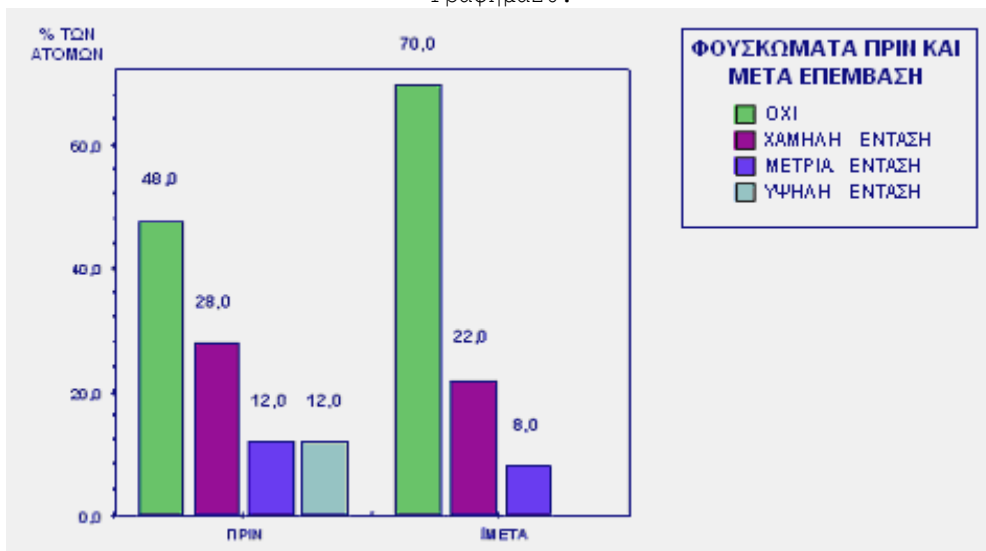
Σύμφωνα με τα παρακάτω γραφήματα (20-28), τα συμπτώματα που κυριαρχούν στα άτομα της μελέτης πριν την επέμβαση, είναι κατά σειρά εμφάνισης:

- Άλγος δεξιού υποχονδρίου στο 70% , με ταυτόχρονη αντανάκλαση στην πλάτη στο 51% από αυτούς (γράφημα 20).
- Φουσκώματα στο 52% (γράφημα 21).
- Ερυγές στο 44% (γράφημα 22).
- Καούρες-ξινίλες στο 42% (γράφημα 23).
- Δυσπεψία στο 30% (γράφημα 24).
- Αίσθημα καθυστερημένης πέψης στο 24% (γράφημα 25).
- Έμετοι στο 22% (γράφημα 26).
- Δυσκοιλιότητα στο 10% (γράφημα 27).
- Διάρροια στο 8% (γράφημα 28).

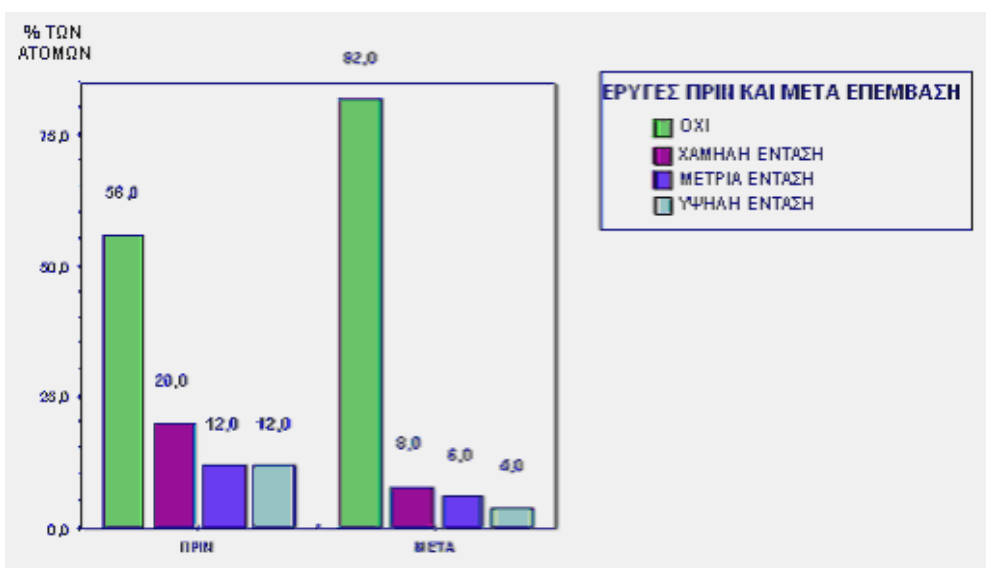
Όλα τα συμπτώματα που αναφέρονται πριν από την επέμβαση μειώνονται σε ένταση ή/και μηδενίζονται μετά από αυτήν. Πιο αναλυτικά παρατηρούμε ότι η υψηλής έντασης δυσπεψία, το άλγος δεξιού υποχονδρίου, τα φουσκώματα, το αίσθημα καθυστερημένης πέψης, οι καούρες και ξινίλες (2%, 20%, 12%, 2%, 6% αντίστοιχα), μηδενίζονται μετά την επέμβαση. Ιδιαίτερα όσον αφορά τον πόνο με αντανάκλαση στην πλάτη (18%), μηδενίζεται μετά την επέμβαση σε όλες τις κλίμακες. Στις υπόλοιπες κλίμακες κάποια από τα συμπτώματα παραμένουν ή μειώνονται σε ένταση μετά από την επέμβαση, ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μόνο τα περιστατικά με διάρροια αυξάνονται (από 8% στο 14%), κυρίως στην χαμηλή και στη υψηλή κλίμακα της έντασης.



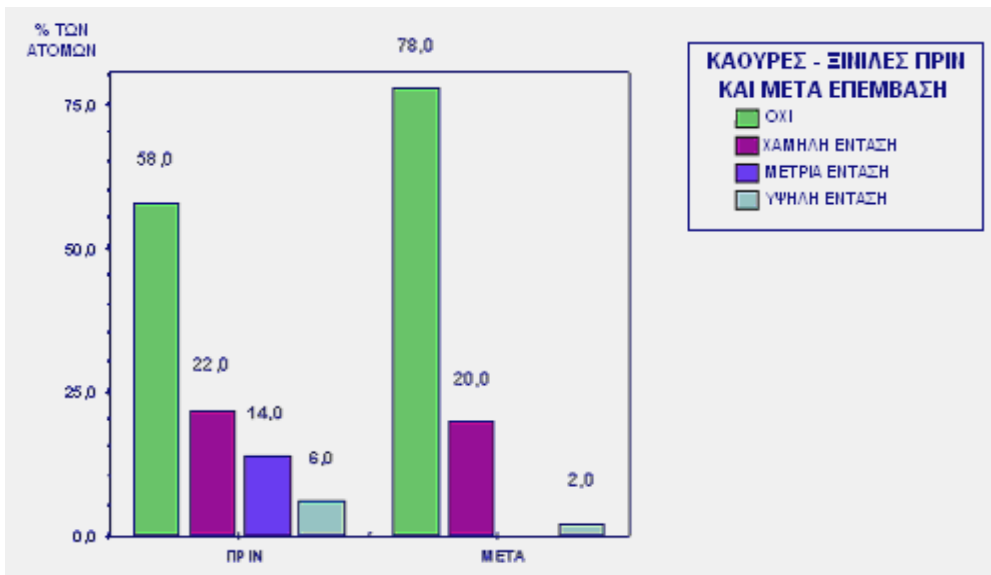
Γράφημα 20.



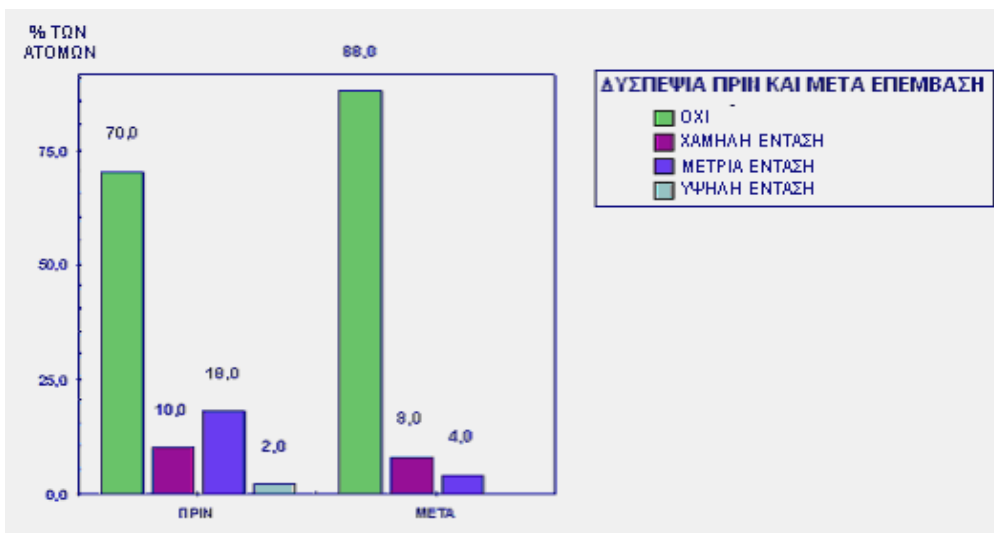
Γράφημα 21.



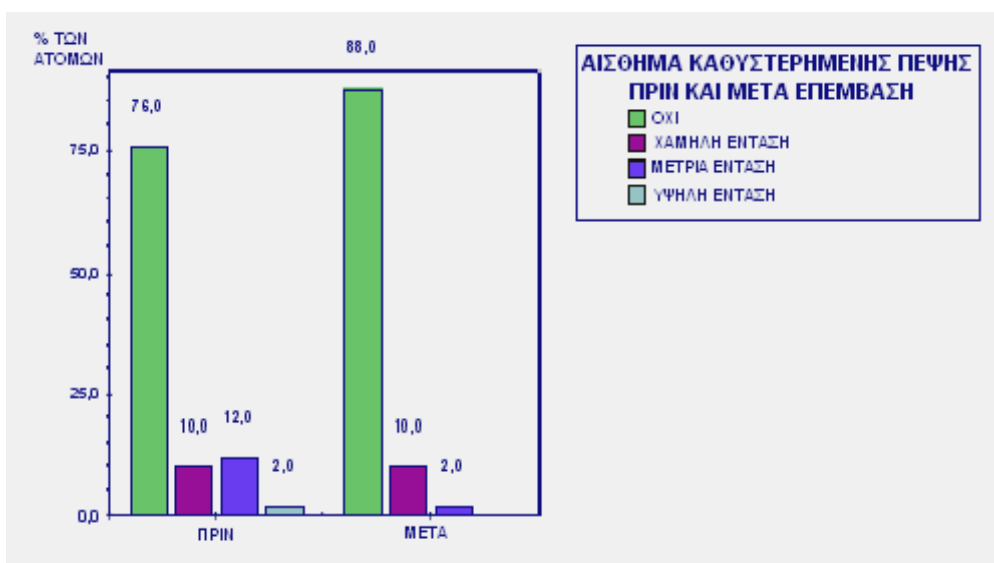
Γράφημα 22.



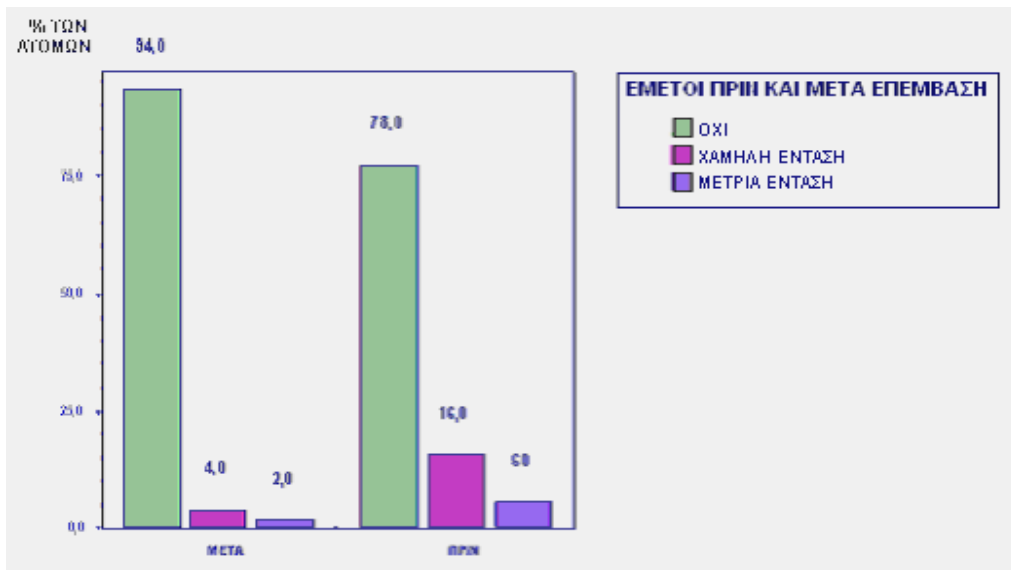
Γράφημα 23.



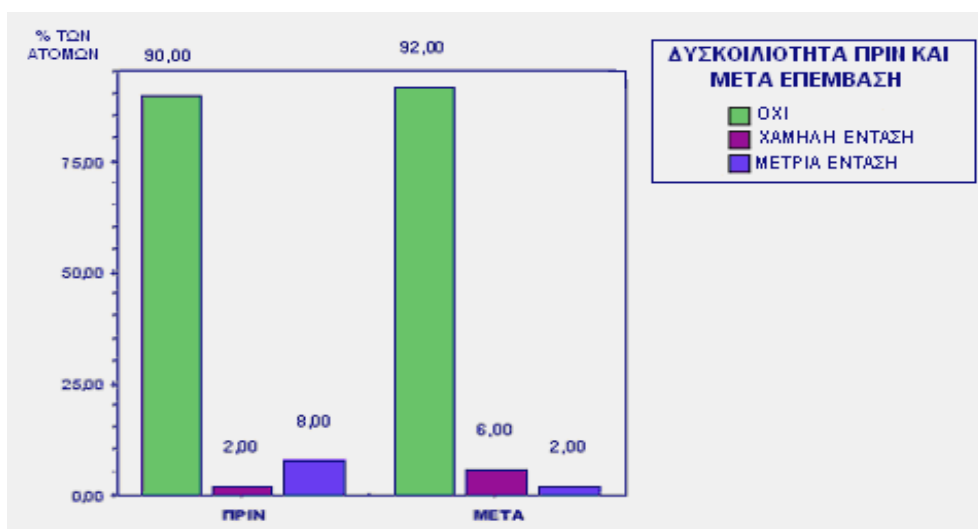
Γράφημα 24.



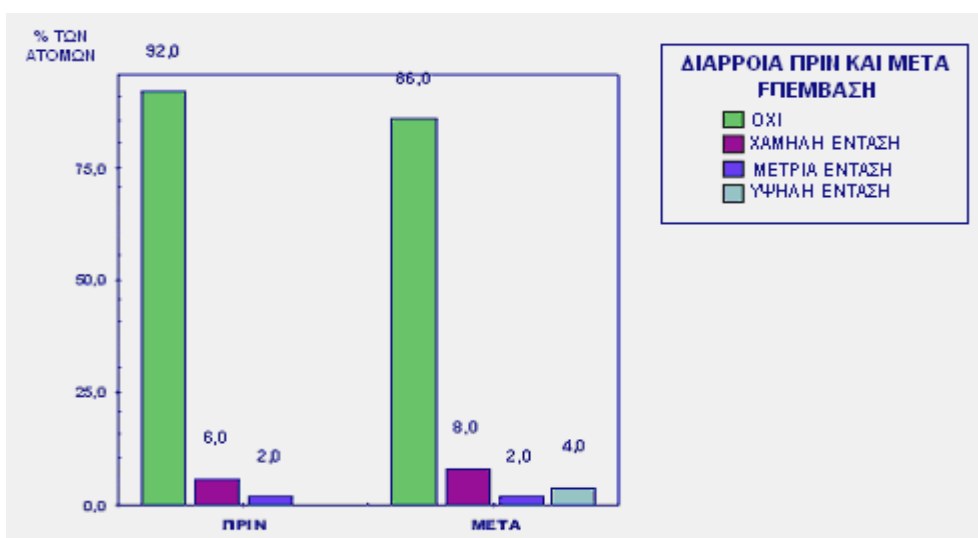
Γράφημα 25.



Γράφημα 26.



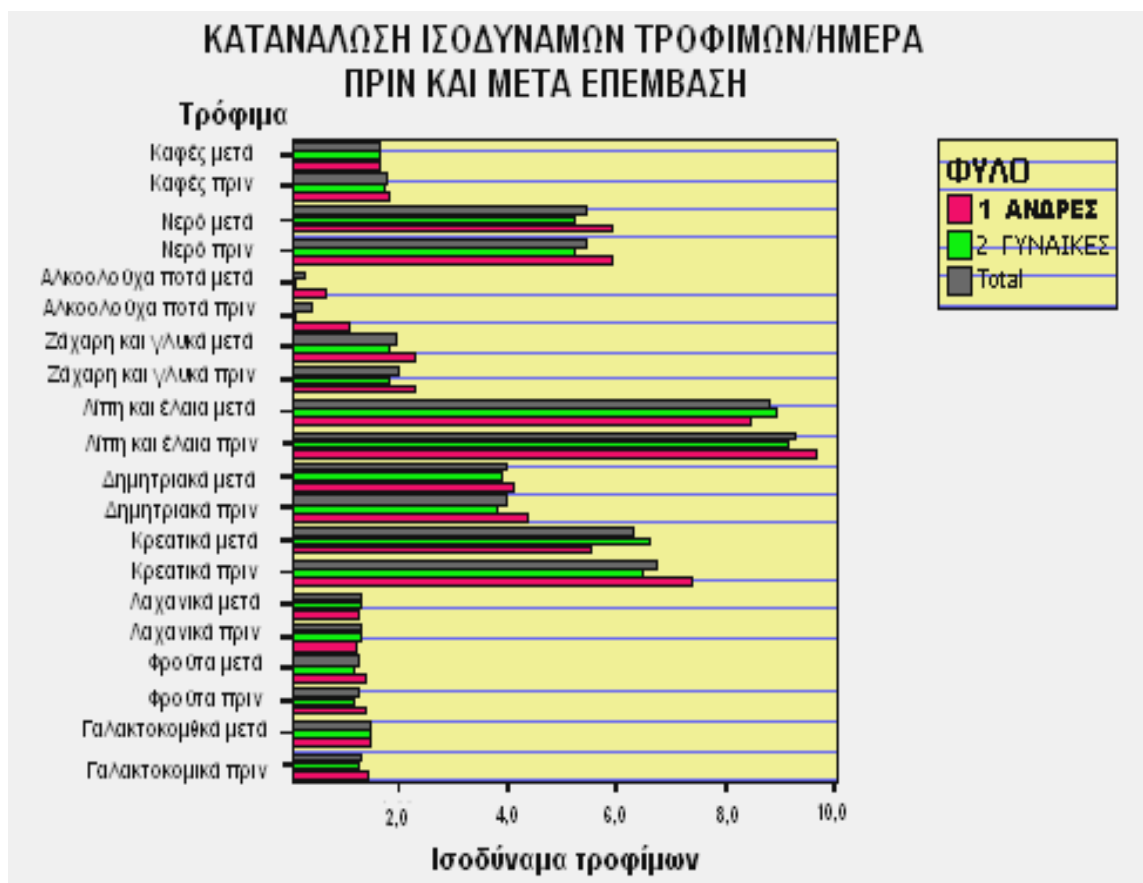
Γράφημα 27.



Γράφημα 28.

Διατροφικές συνήθειες:

Οι μακροπρόθεσμες διατροφικές συνήθειες (10 έτη πριν την επέμβαση) των συμμετεχόντων, καθώς και οι τρέχουσες κατά την περίοδο της συνέντευξης, εμφανίζονται στο παρακάτω συγκεντρωτικό διάγραμμα, όπου δίνεται η δυνατότητα εκτίμησης όχι μόνο του αριθμού των ισοδυνάμων στις ομάδες τροφίμων που καταναλώνονται συνήθως, αλλά και της συγκριτικής διαφοράς μεταξύ των δύο χρονικών πλαισίων που ενδιαφέρουν την μελέτη. Έτσι μπορούν να εκτιμηθούν καλύτερα διατροφικές συνήθειες του παρελθόντος, που πιθανόν να σχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας, καθώς και πιθανές επιπτώσεις της χολοκυστεκτομής στις συνήθειες αυτές.



Γράφημα 29.

- Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του γραφήματος 29, όσον αφορά

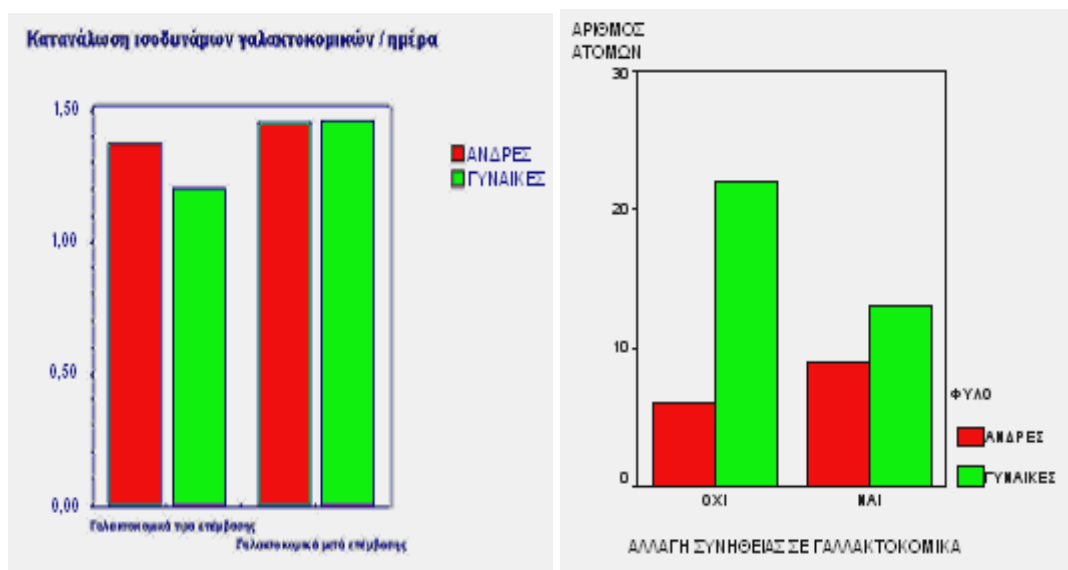
διατροφικές συνήθειες πριν την επέμβαση, παρατηρούμε ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών, φρούτων και λαχανικών, είναι περίπου 1-1,5 ισοδύναμο/ημέρα, των δημητριακών 4 ισοδύναμο/ημέρα, των τροφίμων της ομάδας του κρέατος στα 6-7 ισοδύναμο/ημέρα και των λιπαρών υλών στα 8-10 ισοδύναμο/ημέρα. Για τα παραπάνω δεν φαίνεται να υπάρχει

σημαντική διαφορά στην κατανάλωση ανάμεσα στα δύο φύλα, εκτός από την ομάδα του κρέατος (κρέας-πουλερικά-ψάρι-αυγά),, όπου το ανδρικό φύλο φαίνεται να καταναλώνει 1 ισοδύναμο επιπλέον, κατά το προ χολοκυστεκτομής χρονικό πλαίσιο.

Από τα υπόλοιπα διατροφικά στοιχεία που ελέγχθηκαν στο ίδιο χρονικό πλαίσιο, η κατανάλωση αλκοόλ είναι περίπου 1 ποτό/ημέρα, σχεδόν αποκλειστικά από το ανδρικό φύλο, ενώ η κατανάλωση ζάχαρης και καφέ 2 ισοδύναμα/ημέρα και από τα δύο φύλα. Τέλος η κατανάλωση νερού είναι κατά μέσο όρο 5-6 ποτήρια/ημέρα ($\approx 1-1,5$ λίτρο).

- Στις **διατροφικές συνήθειες των εξεταζομένων μετά την επέμβαση**

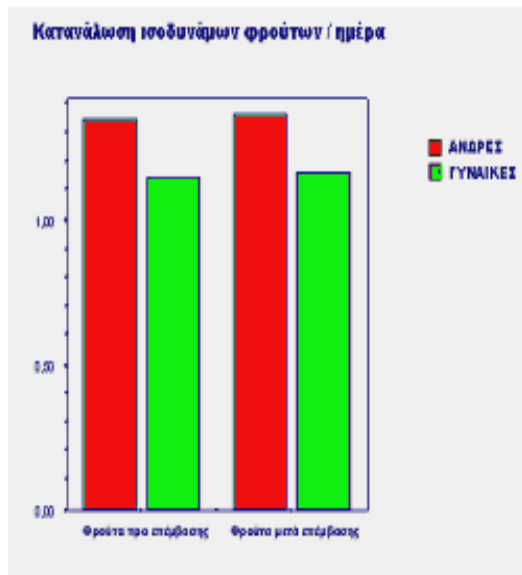
παρατηρούμε ότι, όσον αφορά τα **γαλακτοκομικά** (γραφήματα 30 και 31), τα μισά περίπου άτομα έχουν αλλάξει την συνήθεια κατανάλωσης μετά την επέμβαση, αλλά ο μέσος όρος κατανάλωσης παραμένει περίπου σταθερός και στα δύο φύλα (1-1,5 ισοδύναμα/ημέρα). Το αποτέλεσμα αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα της ανομοιόμορφης αλλαγής συμπεριφοράς στην κατανάλωση στην συγκεκριμένη ομάδα τροφίμων. Οι αλλαγές αυτές αφορούν κυρίως το γυναικείο φύλο, όπου η κατανάλωση τροφίμων από την συγκεκριμένη ομάδα, φαίνεται να αυξάνεται κατά μέσο όρο 0,5 ισοδύναμο/ημέρα, μετά την επέμβαση.



Γράφημα 30.

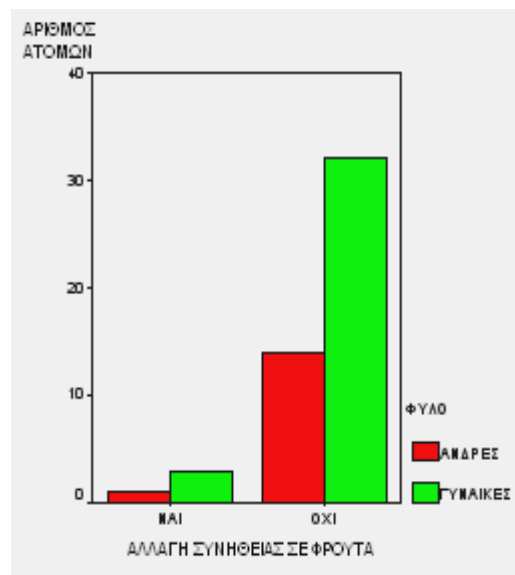
Γράφημα 31.

Όσον αφορά την κατανάλωση **φρούτων** και **λαχανικών** (γραφήματα 32-35), ελάχιστα άτομα και από τα δύο φύλα άλλαξαν την συνήθεια κατανάλωσης, ενώ ο μέσος όρος κατανάλωσης των συγκεκριμένων τροφίμων, παρέμεινε σταθερός μετά την επέμβαση (1-1,5 ισοδύναμο).

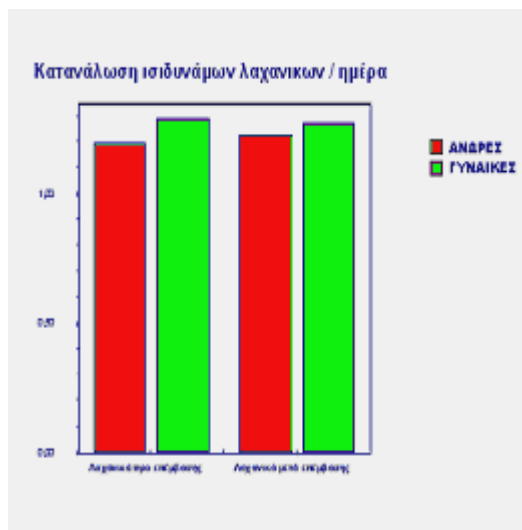


Γράφημα

Γράφημα 33.

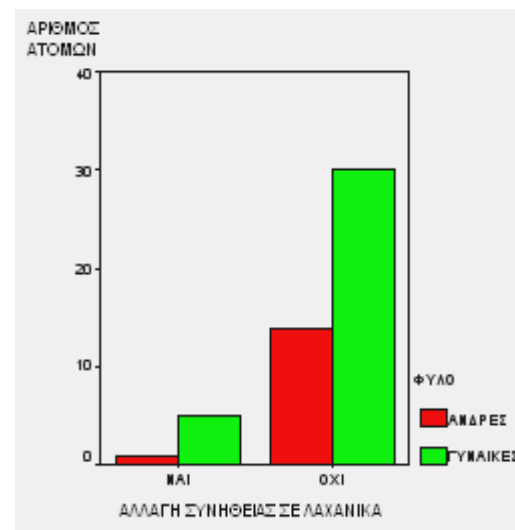


32.



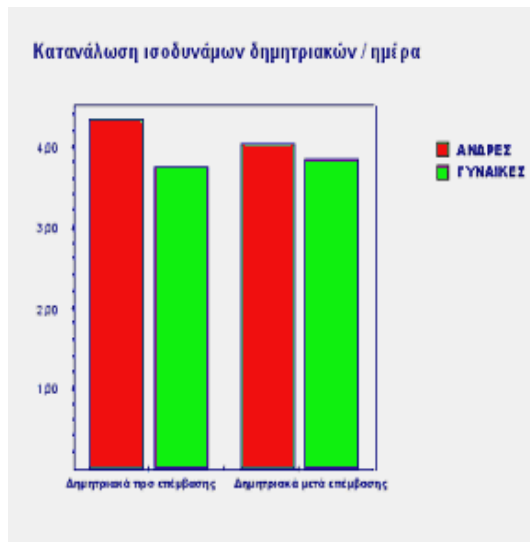
Γράφημα

Γράφημα 35.

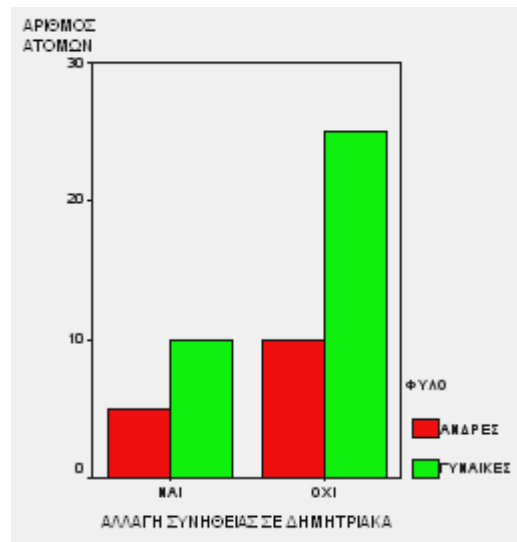


34.

Όσον αφορά την κατανάλωση **δημητριακών** (γραφήματα 36 και 37), παρατηρούμε επίσης μέτριες αλλαγές στη συνήθεια κατανάλωσης, στο μετά επέμβαση χρονικό πλαίσιο, ενώ ο μέσος όρος κατανάλωσης παραμένει περίπου ο ίδιος (≈ 4 ισοδύναμα/ημέρα).



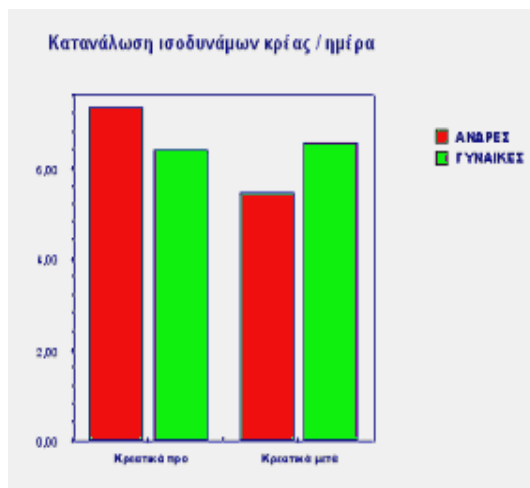
Γράφημα



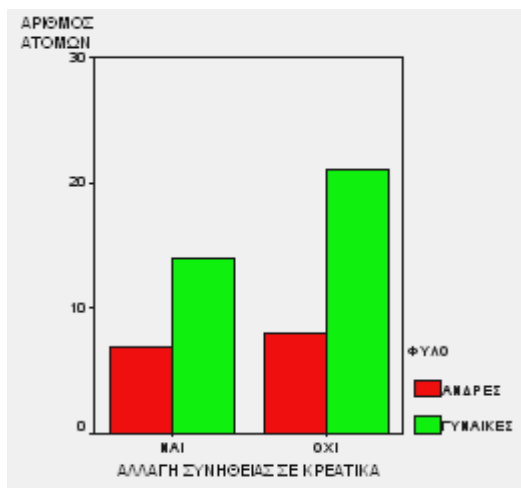
36.

Γράφημα 37.

Μέτριες αλλαγές στη συνήθεια κατανάλωσης τροφίμων από την ομάδα του **κρέατος** εμφανίζει το δείγμα μας (γραφήματα 38 και 39), ενώ ο μέσος όρος κατανάλωσης παραμένει περίπου ο ίδιος και στα δύο χρονικά πλαίσια. Οι αλλαγές αυτές, αφορούν κυρίως το ανδρικό φύλο, όπου η κατανάλωση των συγκεκριμένων τροφών φαίνεται να μειώνεται κατά μέσο όρο 1,5-2 ισοδύναμα/ημέρα μετά την επέμβαση, διαμορφώνοντας έτσι το μέσο όρο κατανάλωσης σε όλο το δείγμα στα 6 ισοδύναμα/ημέρα.



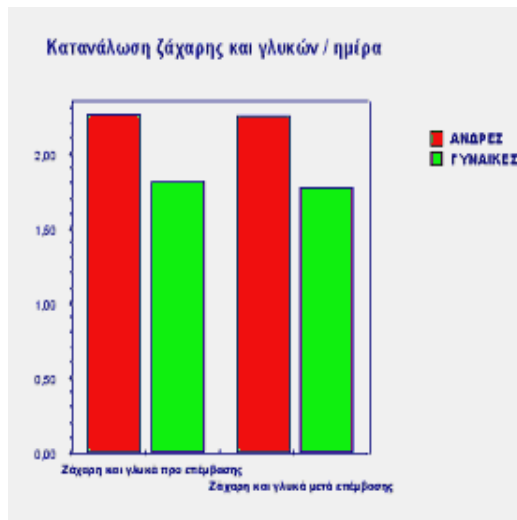
Γράφημα



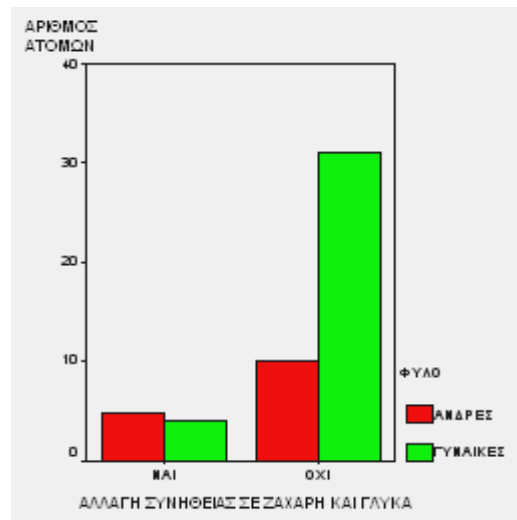
38.

Γράφημα 39.

Μικρές αλλαγές επίσης, εμφανίζονται όσον αφορά τη συνήθεια κατανάλωσης **ζάχαρης και προϊόντων της**, καθώς επίσης των **αλκοολούχων ποτών**, του **νερού** και του **καφέ** και στα δύο φύλα, με σταθερό τον μέσο όρο κατανάλωσης προ και μετά την επέμβαση (γραφήματα 40-44).

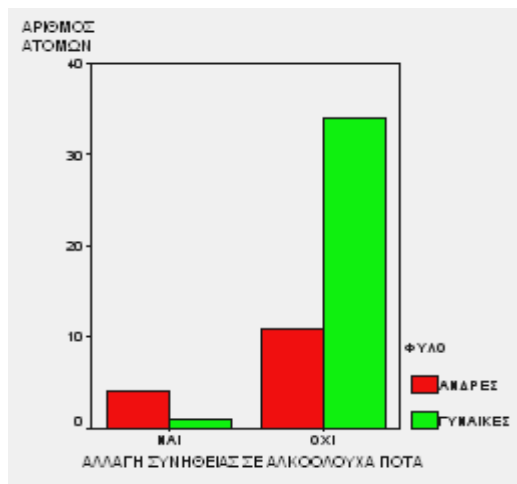


Γράφημα

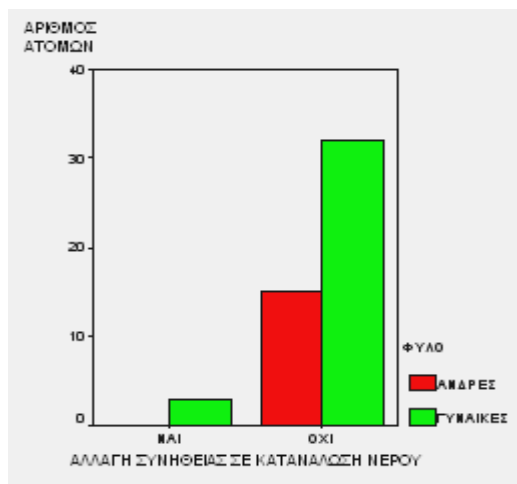


40.

Γράφημα 41.

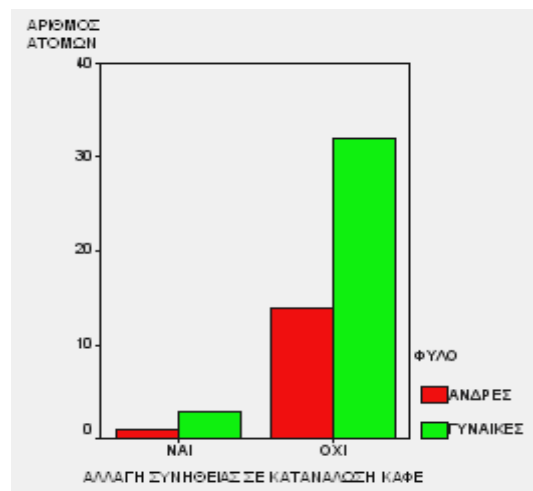


Γράφημα



42.

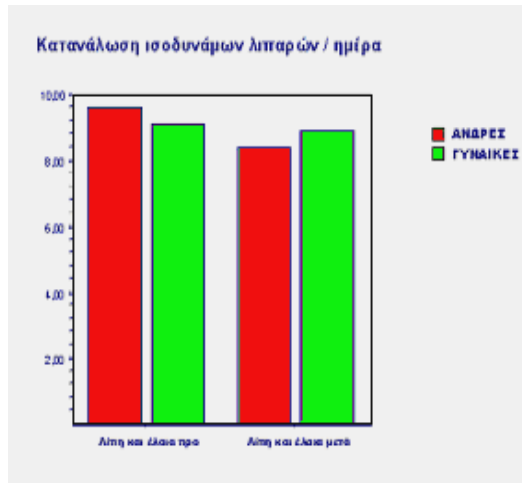
Γράφημα 43.



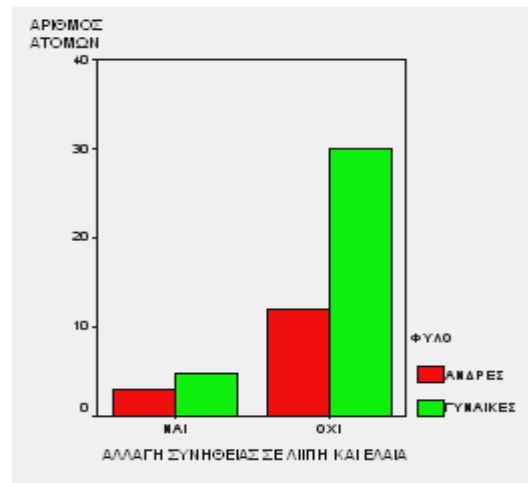
Γράφημα 44.

Τέλος η συνήθεια κατανάλωσης **λιπαρών υλών** (γραφήματα 45 και 46) φαίνεται να μειώνεται ελαφρά μετά την επέμβαση (περίπου 0,5 ισοδύναμο/ημέρα). Η αλλαγή αυτή αφορά κυρίως το ανδρικό δείγμα, που σύμφωνα με το γράφημα 46, μειώνει

τη μέση κατανάλωση λαδιού, κατά 1 περίπου ισοδύναμο/ημέρα.



Γράφημα



45.

Γράφημα 46.

3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στην ανάλυση που ακολουθεί, γίνεται προσπάθεια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων που εκτέθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο και αφορούν το συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα που ελέγχθηκε. Όπως προαναφέρθηκε δεν υπήρχε η δυνατότητα επανάληψης των εργαστηριακών αναλύσεων, ώστε να επιβεβαιωθούν οι εργαστηριακοί παράμετροι, ούτε και να συμπεριληφθεί στην εργασία κατάλληλη ομάδα ελέγχου, για την σύγκριση και στατιστική τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων. Επίσης λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος δεν μπορούμε να διεξάγουμε ασφαλή επιδημιολογικά στοιχεία συγκρίσιμα με αντίστοιχα από διεθνείς μελέτες.

Σύμφωνα με τα παραπάνω η ανάλυση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που ακολουθεί, περιορίζεται σε συγκεκριμένα πληθυσμιακά στοιχεία και επισημάνσεις (χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου δείγματος πληθυσμού που συμμετείχε), ενώ παράλληλα γίνεται σχετική αναδρομή σε αποτελέσματα άλλων μελετών από την διεθνή βιβλιογραφία, για κάθε παράμετρο που εξετάζεται. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν, αφορούν

το συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού και μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο επιπλέον διερεύνησης σε μελλοντικές μελέτες. Απαραίτητο στοιχείο στις μελέτες αυτές, είναι η συμμετοχή κατάλληλης ομάδας ελέγχου, καθώς και η διεκπεραίωση ικανού αριθμού εργαστηριακών αναλύσεων, ώστε τα συμπεράσματα που θα προκύψουν να είναι ασφαλή, συγκρίσιμα με αντίστοιχα διεθνή βιβλιογραφικά στοιχεία.

Δημογραφικά στοιχεία:

Από τα δημογραφικά στοιχεία που εκτέθηκαν, ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπεροχή του γυναικείου φύλου σε σχέση με το ανδρικό (2,3/1), ιδιαίτερα στις χαμηλότερες ηλικιακές κατηγορίες. Ο μέσος όρος ηλικίας και στα δύο φύλα είναι υψηλός (68 έτη στους άνδρες και 59 έτη στις γυναίκες). Οι ηλικιακές κατηγορίες που κατανέμονται οι άνδρες είναι κυρίως από 60 έως 80 έτη, ενώ οι γυναίκες περισσότερο ομοιόμορφα από 35 έως 80 έτη. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί, σε σχέση με την αυξημένη επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στις μεγάλες ηλικίες, καθώς και στην ευαισθησία που εμφανίζει ο γυναικείος πληθυσμός στον σχηματισμό ΧΛ, λόγω ορμονικής κατάστασης και υψηλής παρουσίας στο πληθυσμό αυτό, σωματικά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων.

Η υπεροχή του γυναικείου φύλου στην ΧΛΘ, έχει επισημανθεί από πλήθος μελετών, όπου η συχνότητα εμφάνισης της ΧΛΘ στον γυναικείο πληθυσμό σε σχέση με τον ανδρικό, είναι σε αναλογία 2-3/1 στους περισσότερους πληθυσμούς (3,10,41,42,43). Επίσης, η επίπτωση της νόσου είναι υψηλή στις μεγάλες ηλικίες και στα δύο φύλα (47,50). Αυτό φαίνεται να συμβαίνει επειδή ο κορεσμός της χοληστερόλης στην χολή, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, λόγω πτώσης της δραστηριότητας της 7^α υδροξυλάσης και μείωσης της σύνθεσης χολικών οξέων (52,53).

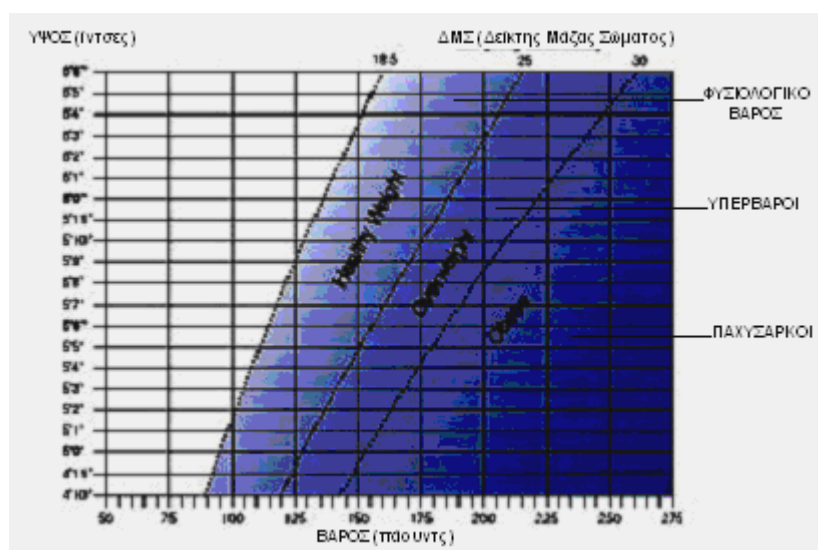
Λαμβάνοντας υπόψη το μέσο όρο ηλικίας ανδρών και γυναικών στο πληθυσμό που εξετάζεται, καθώς και τα χαρακτηριστικά της περιοχής από όπου προέρχεται (αγροτική περιφέρεια), γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι οι περισσότεροι από αυτούς θα απασχολούνται με οικιακά, αγροτικά ή θα είναι συνταξιούχοι. Τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν πιο αναλυτικά, παράλληλα με άλλα που θα αφορούν το επίπεδο εκπαίδευσης του δείγματος, για τον καθορισμό του κοινωνικοοικονομικού τους υπόβαθρου, δείκτης που μπορεί να επηρεάζει τη θρεπτική κατάσταση ενός πληθυσμού.

Ανθρωπομετρικά στοιχεία:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το σωματικό βάρος των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, ήταν ήδη υψηλό πριν

από την επέμβαση (κατά μέσο όρο), σε όλες σχεδόν τις ηλικιακές κατηγορίες που εξετάστηκαν, κυρίως στο γυναικείο πληθυσμό. Αυτό επιβεβαιώνεται καλύτερα με την εκτίμηση του ΔΜΣ στις παραπάνω κατηγορίες, όπου οι τιμές του κυμαίνονται από 26,86kg/m² έως 28,81kg/m², κατατάσσοντας τα άτομα που συμπεριλήφθηκαν, στις κατηγορίες των σωματικά υπέρβαρων, σύμφωνα με την παγκόσμια οργάνωση υγείας, με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας (εικόνα 1 & πίνακας 15). Ένας ενήλικος θεωρείται παχύσαρκος όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 30 kg/m², ενώ πάνω από το όριο αυτό, η αύξηση του λιπώδους ιστού και κατ' επέκταση του σωματικού βάρους, έχει βρεθεί ότι προκαλεί σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας (269).

Εξαιρέση από τα παραπάνω, αποτελεί η ηλικιακή κατηγορία 81-85 ετών, που ουσιαστικά περιλαμβάνει μόνο 1 άτομο, όπου ο ΔΜΣ προεγχειρητικά ήταν 21,78kg/m² κατατάσσοντάς τον στην κατηγορία του ``φυσιολογικού`` σωματικού βάρους.



Εικόνα 1.

	ΔΜΣ	Κίνδυνος συν-νοσηρότητας
Ελλιποβαρής	< 18,5 kg/m ²	Χαμηλός (αλλά αυξημένος κίνδυνος άλλων κλινικών προβλημάτων)
«Φυσιολογικό» σωματικό βάρος	18,5 – 24,9 kg/m ²	Μέσος
Σωματικό υπέρβαρο	25,0 – 29,9kg/m ²	Αυξημένος
Παχυσαρκία βαθμού I	30,0 – 34,9 kg/m ²	Πολύ αυξημένος
Παχυσαρκία βαθμού II	35,0 – 39,9 kg/m ²	Σοβαρός

Νοσογόνος παχυσαρκία βαθμού III	>40 kg/m ²	Πολύ σοβαρός
------------------------------------	-----------------------	--------------

Πίνακας 15.

Στα μετά επέμβαση αποτελέσματα, παρατηρούμε αύξηση του μέσου βάρους σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες που κυμαίνεται από 2,86Kgr έως 11kgr.

Η μέση αύξηση βάρους για άνδρες και γυναίκες είναι περίπου 5 kgr, ενώ η μεταβολή του βάρους σε όλο το δείγμα κυμαίνεται από -9kgr έως +19kgr.

Οι παραπάνω μεταβολές του βάρους μετεγχειρητικά, μετακινούν ανάλογα τον ΔΜΣ σε υψηλότερα επίπεδα, που στις ηλικιακές κατηγορίες που εξετάζονται, οι τιμές διαμορφώνονται από 26,80 kgr/m² έως 32,87 kgr/m², κατατάσσοντας το μέσο επίπεδο ΔΜΣ των συμμετεχόντων, στις κατηγορίες των σωματικά υπέρβαρων και παχύσαρκων 1^{ου} βαθμού αντίστοιχα (εικόνα 1 και πίνακας 15). Η μεταβολή κυμαίνεται από +0,9kgr/m² έως +5,02kgr/m², με μέση αύξηση και για τα δύο φύλα 2 μονάδες. Σε πιο αναλυτική εκτίμηση (πίνακας 7 αποτελεσμάτων), παρατηρούμε ότι 9 άτομα από τις κατηγορίες των ``φυσιολογικών`` και των σωματικά υπέρβαρων, μετακινούνται στις κατηγορίες της παχυσαρκίας 1^{ου}, 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού, ενώ ο μέσος όρος σε όλες τις κατηγορίες ΔΜΣ αυξάνει από 0,5 έως και 3,6kgr/m².

Τα στοιχεία αυτά, πιθανόν αντανακλούν μια δυναμική για παραπέρα αύξηση του βάρους των συμμετεχόντων, όμως η αξιολόγησή τους θα πρέπει να αναλυθεί περαιτέρω, λόγω παρουσίας μικρού αριθμού ατόμων με σημαντική αύξηση του βάρους τους μετά την επέμβαση, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται ο μέσος όρος αύξησης (π.χ στις ηλικιακές κατηγορίες 35-40 και 81-85 έχουμε αύξηση 8 και 11 κιλά, ενώ ο αριθμός των ατόμων στις κατηγορίες αυτές είναι 3 και 1 άτομα αντίστοιχα).

Η μετεγχειρητική αύξηση του βάρους φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική. Πολλοί ασθενείς λόγω έντονων προεγχειρητικών συμπτωμάτων απέφευγαν λιπαρές τροφές, ενώ μετεγχειρητικά με την ελάττωση των συμπτωμάτων, το διαιτολόγιό τους ήταν πλέον ελεύθερο. Παράλληλα η ψυχολογική ``απελευθέρωση`` των ασθενών από το άγχος της νόσου, πιθανόν να τους οδηγεί σε υπερκατανάλωση τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας. Έτσι λοιπόν πιθανό κάποιοι από τους ασθενείς, λόγω σωματικής καταπόνησης προεγχειρητικά (επιπλοκές - συμπτώματα) να είχαν χάσει βάρος και με την λύση του προβλήματος μετεγχειρητικά, βελτίωσαν την θρεπτική τους κατάσταση και αναπλήρωσαν ή/και υπερκάλυψαν το χαμένο βάρος.

Η θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας και του σχηματισμού ΧΛ, έχει αναγνωρισθεί από πλήθος μελετών (3,11,162). Η σχέση αυτή αφορά περισσότερο το γυναικείο φύλο και ιδιαίτερα τις νεότερες παχύσαρκες γυναίκες (165).

Η παθογένεια των ΧΛ στην παχυσαρκία, μπορεί να εξηγηθεί λόγω της υπερέκκρισης χοληστερόλης στην χολή, που παρατηρείται συχνότερα στους παχύσαρκους (11).

Τα παραπάνω αποτελέσματα όμως, εντοπίζουν ένα επιπλέον στοιχείο: την αυξητική τάση που παρουσιάζει το βάρος και κατά συνέπεια ο ΔΜΣ ατόμων (ανδρών και γυναικών) που έχουν υποστεί χολοκυστεκτομή, κατά την μετεγχειρητική περίοδο, στοιχείο που δεν αναφέρεται στην διεθνή βιβλιογραφία. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σχετικά με διατροφικούς, ψυχολογικούς ή/και μεταβολικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή του.

Κληρονομικό ιστορικό χολολιθίασης:

Το οικογενειακό ιστορικό για ΧΛΘ, έχει συνδεθεί έντονα με τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΧΛ. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες κατά το παρελθόν (42,43,64). Η οικογενειακή επίδραση θα μπορούσε να οφείλεται σε κληρονομικούς ή/και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Στη συγκεκριμένη μελέτη, βρέθηκε θετικό οικογενειακό ιστορικό για ΧΛΘ στο 30% των ατόμων που ερωτήθηκαν, ενώ τα άτομα που αφορούσε ανήκαν όλα στο γυναικείο φύλο. Μια μελέτη στην Ινδία (66) βρήκε επίσης ότι το 65% των θετικών συγγενών ήταν γυναίκες. Αν και αυτό το φαινόμενο είναι γνωστό, το αρμόδιο γονίδιο παραμένει άγνωστο μέχρι σήμερα. Περιβαλλοντικές επιρροές, μπορεί επίσης να είναι υπεύθυνες για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΧΛΘ, σε στενά οικογενειακά μέλη. Επομένως είναι μάλλον δύσκολο να διευκρινιστεί, εάν το κληρονομικό ιστορικό οφείλεται σε γενετικούς λόγους ή είναι αποτέλεσμα του παρόμοιου τρόπου ζωής και διαιτητικών συνηθειών.

Ατομικό ιστορικό (ασθένειες ή/και επεμβάσεις):

Από το ατομικό ιστορικό των συμμετεχόντων παρατηρούμε ότι, όσον αφορά το ιστορικό ασθενειών, οι πιο συχνές είναι εκφυλιστικές κυρίως ασθένειες (αρτηριακή υπέρταση, καρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια κλπ), που εμφανίζονται σε μεγάλες ηλικίες και για τις περισσότερες από αυτές, οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους είναι κοινά (παχυσαρκία, διατροφή, κληρονομικότητα, στατικός τρόπος ζωής) και έχουν επισημανθεί επιδημιολογικά ως παράγοντες κινδύνου για χολολιθίαση (3,11,41,157,42,43,248,247). Ιδιαίτερα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένες πιθανότητες για σχηματισμό ΧΛ (103,104,105). Σε αρκετά υψηλό ποσοστό επίσης, εμφανίζεται το ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας στο συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού (28%), παράμετρος που έχει επισημανθεί από αρκετές μελέτες, ως παράγοντας κινδύνου για τον σχηματισμό ΧΛ (43,57,58).

Σχετικά με προηγούμενες επεμβάσεις, το υψηλό ποσοστό σκωληκοειδεκτομής και αμυγδαλεκτομής κατά το παρελθόν (34% και 20% αντίστοιχα), δε δικαιολογείται με στοιχεία από την διεθνή βιβλιογραφία. Το ποσοστό βουβωνοκήλης ή/και ομφαλοκήλης (16%), θα μπορούσε να δικαιολογηθεί λόγω υψηλής συμμετοχή ηλικιωμένων (κυρίως άνδρες-αγρότες), στους οποίους οι κοιλιακοί μύες παρουσιάζουν αυξημένη χαλάρωση.

Χρόνια χρήση φαρμάκων:

Η συνήθης χρήση φαρμάκων από τους συμμετέχοντες, έχει σχέση με τη συνύπαρξη χρόνιων παθήσεων. Έτσι η χρόνια χρήση φαρμάκων αφορά κυρίως σκευάσματα για υπέρταση, διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, θυρεοειδοπάθειες, καρδιοπάθειες και οστεοπόρωση. Από τα φάρμακα αυτά, μόνο τα υπολιπιδαιμικά (λιπιδαιμικοί παράγοντες), έχουν επισημανθεί επιδημιολογικά σαν παράγοντες κινδύνου για σχηματισμό ΧΛ, μέσω της αυξημένης έκκρισης χοληστερόλης στη χολή (3,119). Η δράση τους έχει να κάνει κυρίως, με την ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, την αναστολή της HMG CoA αναγωγάσης και την αύξηση του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) (120).

Καπνιστική συνήθεια:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το 36% του συνόλου (άνδρες και γυναίκες) είναι καπνιστές. Στο ποσοστό αυτό μεγαλύτερη είναι η συμμετοχή των ανδρών (2/3 του συνόλου των ανδρών). Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών για την επίδραση του καπνίσματος στην αιτιολογία της ΧΛΘ είναι γενικά σε ασυμφωνία. Έτσι υπάρχουν μελέτες που παρουσιάζουν θετική συσχέτιση (160,164), καμία συσχέτιση (38,185), ή αρνητική συσχέτιση (206) της ΧΛΘ με το κάπνισμα. Η θετική συσχέτιση πιθανόν έχει να κάνει με μια έμμεση επίδραση στα λιπίδια του αίματος, ενώ η αρνητική με πιθανή αύξηση της κινητικότητας του εντέρου μετά το κάπνισμα

Φυσική δραστηριότητα:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα στους άνδρες παρά την υψηλή μέση ηλικία συμμετοχής (68 έτη), υπερισχύει η υψηλή δραστηριότητα προ και μετά την επέμβαση, ενώ στις γυναίκες με μέση ηλικία συμμετοχής τα 59 έτη, επικρατεί η μέτρια φυσική δραστηριότητα στο προ επέμβασης χρονικό πλαίσιο, ενώ παρατηρείται μικρή πτώση στις κλίμακες μετά από την επέμβαση. Τα αποτελέσματα αυτά φυσικής δραστηριότητας του δείγματος, θεωρούνται κλασικό δείγμα φυσικής δραστηριότητας των κατοίκων της επαρχίας Σητείας.

Τα αποτελέσματα αυτά δεν θα πρέπει να απαραίτητα να ερμηνευθούν σαν αρνητική επίπτωση της χολοκυστεκτομής στη φυσική κατάσταση του γυναικείου πληθυσμού, αλλά θα πρέπει

να εξεταστούν κάτω από το πρίσμα του σφάλματος στην αξιολόγησή, στα συγκεκριμένα χρονικά πλαίσια που εξετάζονται. Η μείωση της φυσικής δραστηριότητας δεν είναι απαραίτητα αποτέλεσμα της επέμβασης που μελετάται, με την έννοια της απόκτησης σωματικής ανικανότητας, αλλά μπορεί να είναι μακροχρόνιο αποτέλεσμα με την πάροδο της ηλικίας και την γήρανση του οργανισμού, σε άτομα που η σωματική δραστηριότητα, όπως και άλλοι παράμετροι τρόπου ζωής, εξετάζονται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ένας αριθμός από προηγούμενες μελέτες, δεν βρήκε κάποια σχέση μεταξύ ΧΛΘ και φυσικής δραστηριότητας (160,176), ενώ κάποιες άλλες βρήκαν αρνητική συσχέτιση (245,246,247). Διάφοροι μηχανισμοί προτάθηκαν ότι συμβάλλουν στη συσχέτιση αυτή, συμπεριλαμβανομένης μιας απευθείας επίδρασης της φυσικής δραστηριότητας στην κινητικότητα του παχέως εντέρου (249) καθώς και της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη (250).

Αριθμός κυήσεων και λήψη ορμονών (μόνο για γυναίκες):

Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών (54%) έχουν ιστορικό 2 κυήσεων, ενώ από τις υπόλοιπες, το 23% περισσότερων από δύο κυήσεων. Επίσης, όσον αφορά λήψη ορμονών, μόνο ένας μικρός αριθμός γυναικών (3 περιπτώσεις), έχει χρησιμοποιήσει κατά το παρελθόν ορμονικά σκευάσματα (οιστρογόνα ή/και προγεστερόνη) για χρονικό διάστημα από 6 μήνες έως 2 έτη. Η περιορισμένη χρήση ορμονών πιθανό οφείλεται στην αυξημένη ηλικία του γυναικείου δείγματος, που στην αναπαραγωγική ηλικία τους ηλικία η χρήση ορμονών ήταν περιορισμένη, σε σχέση με σήμερα.

Οι περισσότερες μελέτες εμφανίζουν θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλού αριθμού κυήσεων και ΧΛ (38,43,47), ενώ λίγες είναι αυτές που δε συμφωνούν (84). Ο πιθανός μηχανισμός για την παραπάνω σχέση, είναι η ελάττωση της κινητικότητας της χοληδόχου κύστεως κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία συμβάλλει στη διαδικασία της λιθογένεσης.

Σχετικά με τη λήψη ορμονών (οιστρογόνα), έχει βρεθεί ότι οι ουσίες αυτές σχετίζονται θετικά με την παρουσία ΧΛ (27,43,78,94,95). Οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον κορεσμό της χοληστερόλης στη χολή κι έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος για ΧΛΘ. Η προσθήκη προγεστερόνης στα ορμονικά σκευάσματα, δεν βελτιώνει την κατάσταση, αφού και η ίδια, φαίνεται να προάγει το σχηματισμό ΧΛ (97).

Ιστορικό υποθερμιακής δίαιτας:

Η δραστική μείωση της πρόσληψης θερμίδων και η γρήγορη απώλεια βάρους φαίνεται να προδιαθέτει τα άτομα στον σχηματισμό ΧΛ (165,179). Τα υψηλά επίπεδα ΔΜΣ πριν την απώλεια βάρους (186), η ανακύκλωση του βάρους (181,188),

καθώς επίσης και το λιπιδαιμικό προφίλ (\uparrow λιπίδια αίματος) (184), των ατόμων που θα μειώσουν απότομα το βάρος τους, αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης ΧΛ. Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται, αφορούν την αύξηση της λιθογεννητικότητας της χολής μέσω της μείωσης του χρόνου σχηματισμού μικροκρυστάλλων χοληστερόλης στη χοληδόχο κύστη, την καθυστερημένη κένωση της χοληδόχου κύστεως και την αύξηση της συγκέντρωσης χοληστερόλης στην χολή (189).

Στα αποτελέσματα της μελέτης μας, παρατηρούμε ένα μικρό ποσοστό ατόμων (10%), να έχουν εφαρμόσει κατά το παρελθόν αυστηρή υποθερμιδική δίαιτα, με μεγάλη απώλεια βάρους ($>$ από 5kggr/μήνα για χρονικό διάστημα από 2 μήνες έως 1,5 έτος), με ιδιαίτερο χαρακτηριστικό στις περιπτώσεις αυτές, την ανακύκλωση του βάρους (απώλεια – επανάκτηση). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, το παραπάνω ποσοστό αφορά αποκλειστικά γυναίκες (5 άτομα), που οι 3 από αυτές ανήκαν στην κατηγορία των υπέρβαρων όσον αφορά το ΔΜΣ, ενώ οι υπόλοιπες 2 στην κατηγορία της παχυσαρκίας 1^{ου} βαθμού, στις μετρήσεις πριν από την επέμβαση. Στα αποτελέσματα του δείκτη μετά την επέμβαση, παρατηρούμε 2 από τις υπέρβαρες, να 'ανεβαίνουν' στην κατηγορία της παχυσαρκίας 1^{ου} βαθμού, ενώ και οι 2 γυναίκες που ήταν στην κατηγορία της παχυσαρκίας 1^{ου} βαθμού, 'ανεβαίνουν' στην επόμενη κατηγορία της παχυσαρκίας (2^{ου} βαθμού).

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι, στο σύνολο των συμμετεχόντων, 9 άτομα αλλάζουν (αυξάνουν) κατηγορία ΔΜΣ, τα 4 από αυτά παρατηρούμε να έχουν ιστορικό αυστηρής υποθερμιδικής δίαιτας. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή συχνότητα απώλειας – επανάκτησης του βάρους που εμφανίζεται στα συγκεκριμένα άτομα, τους προσδίδει ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που πιθανά να έχει σχέση με την ψυχοσύνθεσή τους (π.χ αστάθεια χαρακτήρα, συναισθηματικές διαταραχές κλπ).

Συμπληρώματα διατροφής:

Το ιστορικό **πρόσληψης συμπληρωμάτων** διατροφής από τους συμμετέχοντες, δεν έδειξε οποιαδήποτε σημαντικά αποτελέσματα, που οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι μόνο ένας μικρός αριθμός του δείγματος (2 άτομα) τα έχει χρησιμοποιήσει.

Από την διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία για πιθανή επίδραση των διατροφικών συμπληρωμάτων στη δημιουργία ΧΛ. Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη C ως συμπλήρωμα φαίνεται να προφυλάσσει, μέσω της αύξησης των φωσφολιπιδίων που προκαλεί (σημαντικός αντιλιθογεννητικός παράγοντας) (233). Οι υπόλοιπες αναφορές αφορούν κυρίως συμπληρώματα βοτάνων, όπως π.χ το φλαβονοειδές *silymaria* (από το γαϊδουράγκαθο) (240) και τα τερπένια όπως π.χ η μέντα (241,242,243), κυρίως μέσω

παρεμπόδισης του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάσης που είναι υπεύθυνη για την σύνθεση της χοληστερόλης στην χολή.

Αριθμός γευμάτων / ημέρα – τόπος κατανάλωσης:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το μεγαλύτερο ποσοστό (84%) των συμμετεχόντων καταναλώνει συνήθως 3-4 **γεύματα/ημέρα**, ενώ μόνο το 4% (8 άτομα) καταναλώνει 2 γεύματα/ημέρα. Όσον αφορά τον **τόπο κατανάλωσης** των γευμάτων, όλοι (100%), δηλώνουν κατά κύριο λόγο το σπίτι τους.

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος, δεν παραλείπει γεύματα και δεν υποβάλλεται σε παρατεταμένη περίοδο νηστείας (π.χ. παράλειψη πρωινού ή βραδινού γεύματος). Επίσης ο συνήθης τόπος κατανάλωσης (σπίτι), δείχνει ότι η επιμέλεια των γευμάτων (αγορά πρώτων υλών και παρασκευή φαγητού), γίνεται από τον ίδιο ή άτομα της οικογένειάς του, εξασφαλίζοντας έτσι την καλή ποιότητά πρώτων υλών και μεθόδων παρασκευής.

Σύμφωνα με μελέτες (165,179,180), η παρατεταμένη περίοδος νηστείας (μικρός αριθμός γευμάτων και μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ τους) φαίνεται να προδιαθέτει στον σχηματισμό ΧΛ. Αυτό πιθανό να οφείλεται στον υπερκορεσμό της χολής σε χοληστερόλη, στη στάση και καθυστέρηση κένωσης της χολής από τη χοληδόχο κύστη (απουσία ερεθίσματος) και στη δυσκοιλιότητα που φαίνεται να ευνοείται με την παράλειψη γευμάτων (180). Σχετικά με το συνήθη τόπο κατανάλωσης των γευμάτων, είναι γεγονός ότι, τα συχνά και πρόχειρα γεύματα εκτός σπιτιού, κάθε άλλο παρά εξασφαλίζουν την καλή ποιότητα των πρώτων υλών και των μεθόδων παρασκευής τους.

Αλλαγή όρεξης για φαγητό μετά την επέμβαση:

Ένα μεγάλο ποσοστό (46%) των συμμετεχόντων (23 άτομα) δηλώνουν αύξηση της **όρεξης για φαγητό** μετά από την χολοκυστεκτομή, ενώ σε κανένα δεν εμφανίζεται ελάττωση. Με περαιτέρω ανάλυση του ΔΜΣ στα προ και μετά επέμβασης χρονικά πλαίσια, των ατόμων που δηλώνουν αύξηση της όρεξης για φαγητό, παρατηρούμε ότι μετά την χολοκυστεκτομή σε 3 άτομα από αυτά, ο δείκτης μειώνεται από 0,36kgr/m² έως 1,31kgr/m², ενώ σε όλα τα υπόλοιπα αυξάνεται από 0,37kgr/m² έως 7,42 kgr/m². Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι όλα τα άτομα της μελέτης που ανεβαίνουν σε κατηγορία του ΔΜΣ μετά την επέμβαση (συνολικά 9), βρίσκονται μέσα στο συγκεκριμένο ποσοστό που εξετάζεται (με αύξηση της όρεξης μετά την επέμβαση).

Το αποτέλεσμα αυτό, πρέπει να εξεταστεί κάτω από το πρίσμα της ``χαλαρότητας`` μετά την επέμβαση, όσον αφορά την κατανάλωση τροφών που πριν θεωρούνταν ``απαγορευμένες``, λόγω πρόκλησης συμπτωμάτων ή φόβου για

επιπλοκές. Έτσι η αναφερόμενη ``αύξηση της όρεξης`` θα μπορούσε να ερμηνευτεί σαν ``άρση της απαγόρευσης``, σε τροφές που είχαν θεωρηθεί επικίνδυνες για την εκδήλωση συμπτωμάτων ή/και επιδείνωση της πάθησης πριν την επέμβαση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς μετά την χολοκυστεκτομή, δεν ακολουθούν κάποιο ιδιαίτερο τύπο δίαιτας, νοιώθουν καλά, ένα μεγάλο μέρος των συμπτωμάτων που είχαν πριν είτε ελαττώνονται σε ένταση είτε εξαφανίζονται και αυτό πιθανόν να συνεπάγεται και ``αύξηση της όρεξης``. Επιπλέον σε καταπονημένους θρεπτικά ασθενείς πριν την επέμβαση (συνήθως λόγω επιπλοκών της χολολιθίασης), μετά την λύση του προβλήματος, ο οργανισμός επανέρχεται σταδιακά σε φυσιολογικά επίπεδα θρεπτικής κατάστασης, μέσω αύξησης στην πρόσληψη και αποδοτικότερης πέψης, απορρόφησης και χρήσης των θρεπτικών ουσιών.

Από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αναφορές σχετικά με αύξηση της όρεξης σε άτομα μετά από επέμβαση χολοκυστεκτομής.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

Από τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων παρατηρούμε:

- Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), πριν και μετά την επέμβαση και στα δύο φύλα.

Η ΤΚΕ είναι ο ρυθμός με τον οποίο καθιζάνουν στην πρώτη ώρα τα ερυθροκύτταρα ενός δείγματος αίματος με αντιπηκτικό. Αυτή η εξέταση βασίζεται στο γεγονός ότι φλεγμονώδεις και νεκρωτικές διαδικασίες προκαλούν μεταβολές στις πρωτεΐνες του αίματος με αποτέλεσμα συσσώρευση ερυθροκυττάρων, γεγονός που τα κάνει βαρύτερα και επιταχύνει την καθίζησή τους. Όσο ταχύτερος είναι ο ρυθμός καθίζησης, τόσο μεγαλύτερη είναι η ΤΚΕ. Η εξέταση αυτή δεν αποτελεί εργαλείο προσυμπτωματικής διάγνωσης και δεν χρησιμοποιείται για την διάγνωση κάποιας συγκεκριμένης νόσου, αλλά αποτελεί ένδειξη μιάς συνεχιζόμενης νοσηρής διεργασίας που θα πρέπει να διερευνηθεί. Βρίσκεται αυξημένη σε λοιμώξεις και φλεγμονώδη νοσήματα, κολλαγονώσεις, νεοπλασίες, αναιμίες, αρθρίτιδες κ.ά. Η ΤΚΕ μπορεί να είναι αυξημένη σε υπερήλικες κατά τα άλλα υγιείς, κυρίως γυναίκες (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω η ΤΚΕ είναι μια μη ειδική εξέταση που μπορεί να αυξάνεται σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων, από τις πιο απλές (π.χ. φαρυγγίτιδα), έως και τις πιο σύνθετες (π.χ. κολλαγονώσεις). Τα προ επέμβασης υψηλά επίπεδα, θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν λόγω της πιθανής παρουσίας φλεγμονής στα χοληφόρα από τους χολόλιθους, ενώ τα μετά επέμβαση επίπεδα μειώνονται σε σχέση με πριν, παραμένοντας ακόμα όμως εκτός φυσιολογικών ορίων, πιθανά λόγω ηλικίας ή/και συνυπάρχουσες παθήσεις.

- Ελαφρά αυξημένη τιμή χρόνου προθρομβίνης (PT), πριν και μετά την επέμβαση και στα δύο φύλα.

Ο PT είναι μια από τις βασικότερες προσυμπτωματικές δοκιμασίες που χρησιμοποιείται για διαγνωστική διερεύνηση διαταραχών πήξης. Καταστάσεις που συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα PT είναι η ένδεια προθρομβίνης (παράγοντας II) ή των παραγόντων V, VII, X, η ένδεια βιταμίνης K, η υπερβιταμίνωση A, η ηπατική νόσος, η αντιπηκτική αγωγή και η απόφραξη χοληφόρων. Στους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα, περιλαμβάνεται η επίδραση κάποιων φαρμάκων, όπως τα υπογλυκαιμικά, η κεφαλοσπορίνη, ή χολεστυραμίνη κ.ά (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω οι ελαφρώς αυξημένες τιμές της PT πριν την επέμβαση, μπορεί να οφείλονται σε ηπατική νόσο, σε απόφραξη των χοληφόρων από λίθους ή/και σε ένδεια βιταμίνης K, είτε λόγω μειωμένης απορρόφησής της (απόφραξη χοληφόρων με λίθους ⇒ μειωμένη παρουσία χολής στο έντερο ⇒ μειωμένη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών) ή/και μειωμένης πρόσληψής της, μέσω της δίαιτας που ακολουθεί το συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα (τα λαχανικά είναι πλούσια πηγή βιταμίνη K). Επίσης μη ξεχνάμε ότι αρκετά από τα άτομα αυτά, κάνουν χρήση υπογλυκαιμικών και υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, που επίσης μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Οι περισσότεροι από τους παραπάνω παράγοντες, μπορεί να δρουν και μετά την επέμβαση διατηρώντας τον PT ελαφρά αυξημένο.

- Αυξημένη τιμή σακχάρου αίματος προ και μετά επέμβασης και στα δύο φύλα.

Η εξέταση του σακχάρου αίματος, είναι σημαντικό στοιχείο στο χειρισμό του σακχαρώδη διαβήτη. Ο παθολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια των Β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος να παράγουν ινσουλίνη, σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης, σε παθολογική εντερική απορρόφηση γλυκόζης, σε ανεπάρκεια του ήπατος να μεταβολίσει γλυκογόνο ή σε διαταραχές των ορμονών που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης (π.χ. φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη ACTH). Αυξημένα επίπεδα σακχάρου παρατηρείται σε σακχαρώδη διαβήτη, ή άλλες καταστάσεις (συναισθηματικό ή σωματικό stress, λοίμωξη, χρόνια ηπατική νόσος, έλλειψη βιταμίνης Β). Στους παράγοντες που αλληλεπιδρούν συμπεριλαμβάνεται και η παχυσαρκία (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι αυξημένες τιμές του σακχάρου πριν και μετά την επέμβαση στο πληθυσμιακό δείγμα που εξετάζεται, μπορεί να οφείλεται στο σχετικά υψηλό ποσοστό διαβητικών ατόμων που περιέχεται στο δείγμα αυτό (18%), το οποίο όπως αποδεικνύεται από τα

εργαστηριακά αποτελέσματα, δεν είναι ικανοποιητικά ρυθμισμένοι με την αντιδιαβητική αγωγή που χρησιμοποιούν. Επίσης τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας στο δείγμα που μελετάται, συμβάλουν στα παραπάνω αποτελέσματα. Γεγονός είναι πάντως ότι μετά την επέμβαση, ο μέσος όρος τιμών σακχάρου αίματος, μειώνεται σε σχέση με πριν, κάτι που μπορεί να σημαίνει καλύτερη ρύθμιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

- Αυξημένες τιμές αλβουμίνης ορού μετά την επέμβαση στο γυναικείο φύλο:

Οι αλβουμίνες αποτελούν λειτουργικά συστατικά και δείκτη θρέψης του οργανισμού. Οι εξετάσεις για πρωτεΐνες ορού γενικά διαγιγνώσκουν φλεγμονώδεις και νεοπλασματικές καταστάσεις, νεφρωσικά σύνδρομα, ηπατικά νοσήματα, ανοσολογικές διαταραχές και μπορεί να εκτιμήσουν την κατάσταση θρέψης και της οσμωτικής πίεσης σε οιδηματικούς και υποσιτιζόμενους ασθενείς. Οι πρωτεΐνες ορού αυξάνονται (υπερπρωτεϊναιμία), σε καταστάσεις αφυδάτωσης και αιμοσυμπύκνωσης, που οφείλονται σε απώλεια υγρών (π.χ έμμετοι, διάρροια, νεφρική δυσλειτουργία) καθώς και σε ηπατικά νοσήματα, κολλαγονώσεις, χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις, χρόνιες λοιμώξεις κ.ά (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αύξηση της τιμής της αλβουμίνης ορού μετά την επέμβαση, φαίνεται να είναι δείγμα καλής κατάστασης θρέψης, τουλάχιστον όσον αφορά θερμιδική και πρωτεϊνική επάρκεια, ιδιαίτερα στο γυναικείο πληθυσμό.

- Αυξημένες τιμές αμυλάσης ορού πριν την επέμβαση και στα δύο φύλα :

Η εξέταση της αμυλάσης ορού, όπως και της λιπάσης, γίνεται για την διάγνωση και παρακολούθηση της οξείας παγκρεατίτιδας και της διαφοροδιάγνωσης της από άλλες καταστάσεις οξείας κοιλίας. Αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται επίσης σε οξεία χολοκυστίτιδα, απόφραξη παγκρεατικού πόρου, έξαρση χρόνιας παγκρεατίτιδας κ.ά (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω η αυξημένη μέση τιμή της αμυλάσης ορού πριν την επέμβαση μπορεί να οφείλεται σε πιθανή ύπαρξη χολοκυστίτιδας ή/και απόφραξη παγκρεατικού πόρου από λίθους, σε κάποια από τα άτομα της μελέτης. Η πτώση της τιμής της αμυλάσης στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την επέμβαση, φαίνεται να αποτελεί ένδειξη για αποδρομή των παραπάνω παθολογικών καταστάσεων.

- Υψηλή τιμή ολικής χοληστερόλης αίματος προ και μετά την επέμβαση και στα δύο φύλα:
Η εξέταση της χοληστερόλης ανιχνεύει διαταραχές λιπιδίων του αίματος

που είναι δηλωτικές του δυνητικού κινδύνου για ανάπτυξη αρτηριοσκληρωτικής στεφανιαίας αρτηριοπάθειας. Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης είναι το κύριο χαρακτηριστικό της κληρονομικής υπερλιποπρωτεϊναιμίας. Ο έλεγχος της χοληστερόλης είναι συχνά μέρος του ελέγχου της θυρεοειδικής και ηπατικής λειτουργίας. Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης παρατηρούνται σε:

1. Τύπου II οικογενής υπερχοληστερολαιμία.
2. Υπερλιποπρωτεϊναιμία (τύπου I, IV και V).
3. Χολόσταση.
4. Υποθυρεοειδισμός.
5. Κακά ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης.
6. Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε χοληστερίνη και λίπη.
7. Παχυσαρκία.

Στους παράγοντες που αλληλεπιδρούν συμπεριλαμβάνονται διάφορα φάρμακα τα οποία μειώνουν ή αυξάνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα (289).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η αυξημένη μέση τιμή της χοληστερόλης στο πληθυσμιακό δείγμα που εξετάζεται, μπορεί να οφείλεται στο σχετικά υψηλό ποσοστό υπερλιπιδαιμικών ατόμων που συμμετέχουν (28%), καθώς επίσης στην ύπαρξη μεγάλου αριθμού ατόμων που παίρνουν φάρμακα για υποθυρεοειδισμό ή άλλες ασθένειες, που μπορεί να αλληλεπιδρούν. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των τιμών της χοληστερίνης στο συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα, είναι η κακή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη στα άτομα με σάκχαρο, το υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας που εμφανίζει το δείγμα, καθώς και η αυξημένη πρόσληψη ολικών λιπαρών. Τουλάχιστον με την τιμή της χοληστερόλης ορού, κάποιος θα περίμενε ένα χαμηλότερο επίπεδο στους ανθρώπους που καταναλώνουν μεσογειακή δίαιτα, που είναι πλούσια σε ελαιόλαδο, αφού έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την χοληστερόλη στο αίμα (157,193).

- Ελαφρά υψηλή μέση τιμή της διαστολικής πίεσης και στα δύο φύλα.

Λόγω του υψηλού αριθμού υπερτασικών ατόμων στο δείγμα που μελετάται, καθώς και εύκολη αυξομείωση του δείκτη, μια οριακά υψηλή μέση τιμή διαστολικής πίεσης, σε τυχαία μέτρηση, θα μπορούσε να δικαιολογηθεί και δεν αποτελεί απαραίτητα παθολογικό στοιχείο που χρήζει διερεύνησης.

Οι υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις είναι εντός φυσιολογικών ορίων και δεν αποτελούν στοιχείο για διερεύνηση. Εκτός των αποτελεσμάτων της αλβουμίνης ορού ως δείκτη θρέψης, ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η μέση τιμή των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκών

αιμοσφαιρίων σε ποσοστό και σε απόλυτο αριθμό. Τα πολυμορφοπύρρηνα, ο πιο πολυπληθής τύπος λευκοκυττάρων και ο πιο σημαντικός στην διαδικασία της φλεγμονής, αποτελούν μια πρώτη γραμμή άμυνας στην εισβολή μικροβίων, χάρη στη ικανότητά τους για φαγοκυττάρωση (289). Τα ικανοποιητικά επίπεδα του δείκτη, αποτελούν μια επιπλέον ένδειξη γενικά καλής θρεπτικής κατάστασης που παρουσιάζει το συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα.

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό προ και μετά επέμβαση:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρούμε υψηλό ποσοστό εμφάνισης διαφόρων συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό πριν από την επέμβαση, ενώ μετά από αυτήν όλα σχεδόν τα συμπτώματα, είτε μειώνονται σε ένταση, είτε εξαφανίζονται εντελώς, εκτός από την διάρροια που αυξάνεται και σαν αριθμός περιπτώσεων και σαν ένταση συμπτώματος. Αυτό φαίνεται να συμβαίνει, λόγω κυρίως της συνεχούς παρουσίας χολικών αλάτων στο παχύ έντερο, τα οποία μειώνουν την απορρόφηση νερού από το βλεννογόνο του και λειτουργούν σαν καθαρικά.

Τα περισσότερα από τα συμπτώματα που αναφέρονται στο προ χολοκυστεκτομής χρονικό πλαίσιο, είναι χαρακτηριστικά της ασθένειας (ΧΛΘ) και οφείλονται κυρίως στην παρουσία ΧΛ στο χολικό δέντρο (συνήθως στην χοληδόχο κύστη) ή/και στην παρουσία φλεγμονής. Το πιο χαρακτηριστικό από αυτά είναι ο πόνος (τουλάχιστον στο 70% των ασθενών με ΧΛΘ) (281), που όπως περιγράφεται από τους ασθενείς, εμφανίζεται συνήθως μετά από λιπαρό γεύμα, στο δεξιό υποχόνδριο και συνήθως αντανακλά στη δεξιά ωμοπλάτη. Πιο αναλυτικά, η παρουσία λιπαρής τροφής στο 12δάκτυλο, προκαλεί την έκκριση της ορμόνης **χολοκυστοκινίνης**, από το βλεννογόνο του προς το αίμα, η οποία προκαλεί την σύσπαση της χοληδόχου κύστεως και χαλάρωση του **σφιγκτήρα του Oddi**, για την προώθηση της χολής στο 12δάκτυλο (3). Η διεγερση αυτή της χοληδόχου κύστεως, που εκτός από την χολοκυστοκινίνη μπορεί να προκληθεί επίσης, σε μικρότερο βαθμό, από τις χολινεργικές νευρικές ίνες των πνευμονογαστρικών νεύρων, είναι η κύρια αιτία πρόκλησης του πόνου σε ασθενείς με ΧΛΘ.

Τα υπόλοιπα συμπτώματα που περιγράφονται συνήθως στην ΧΛΘ, είτε έχουν άμεση σχέση με το πόνο (δυσφορία, έμετοι), είτε αποτελούν έμμεσα αντανακλαστικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ερυγές, φουσκώματα, δυσπεψία, καούρες, ξινίλες κλπ), λόγω μιας αυξανόμενης τάσης για γαστρο12δακτυλική παλινδρόμηση των χολικών οξέων που εμφανίζουν οι συγκεκριμένοι ασθενείς. Αυτή η τάση ενισχύεται περαιτέρω με την αφαίρεση της χοληδόχου κύστεως. Τα δεδομένα αυτά, μπορεί να εξηγήσουν μερικά από τα συμπτώματα των ασθενών με ΧΛ (287).

Η αφαίρεση της χοληδόχου κύστεως, ακολουθείται από διάφορες αντισταθμιστικές αλλαγές, οι οποίες στις

περισσότερες περιπτώσεις δεν οδηγούν σε κλινικά συμπτώματα. Μερικές από αυτές είναι, η απώλεια της δεξαμενής πίεσης της χολής (χοληδόχος κύστη), η γαστρο12δακτυλική παλινδρόμηση χολικών οξέων, με επακόλουθη αύξηση του γαστρικού Ph και των μολύνσεων από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (E. Pylori), καθώς επίσης και αλλαγές στο μεταβολισμό της χολής (288). Η χολοκυστεκτομή μειώνει τον χρόνο που το γαστρικό Ph είναι κάτω από 2 και αυξάνει τον χρόνο που το pH είναι πάνω από 4, μετατοπίζοντας προς τα πάνω το 24ωρο μέσο επίπεδο του γαστρικού pH. Έτσι σύμφωνα με αυτά, μερικά από τα συμπτώματα μετά την χολοκυστεκτομή, μπορεί να έχουν σχέση με αλκαλοποίηση του γαστρικού pH (286).

Πολλοί μελετητές χαρακτηρίζουν τα κοιλιακά συμπτώματα μετά την χολοκυστεκτομή ως ``σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή''. Σύμφωνα με αυτούς η αιτιολογία του συνδρόμου μπορεί να συνδέεται με υπολειπόμενες πέτρες, δημιουργία κήλης, ασθένειες πεπτικού, λειτουργικές διαταραχές κ.ά (285). Η γαστρο12δακτυλική παλινδρόμηση που μπορεί να συμβαίνει μετά την επέμβαση, φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεση των συμπτωμάτων στο σύνδρομο αυτό (283,287). Άλλοι μελετητές προτείνουν ότι οι αλλαγές στην απορροφητική και εκκριτική λειτουργία του ήπατος που συμβαίνει μετά την χολοκυστεκτομή, καθώς επίσης και ορμονικοί παράγοντες (κορτιζόνη, ινσουλίνη, γαστρίνη, θυροξίνη, τριυδοθυρονίνη, θυρεοτροπίνη), μπορεί να είναι ουσιαστικές στη παθογένεση του συνδρόμου (284). Επίσης, διάφορες ψυχολογικές μεταβλητές μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, τουλάχιστον σε κάποιους ασθενείς, ως μορφή σωματώσης. Οι ψυχολογικές ενθαρρυντικές και επεξηγηματικές δραστηριότητες (γνωστική και συμπεριφορολογική προσέγγιση), μπορούν να προσφέρουν ικανοποιητική βοήθεια (282).

Σε αντιπαράθεση άλλοι μελετητές, υποστηρίζουν ότι τα κοιλιακά συμπτώματα που θεωρούνται ευρέως σαν ``σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή'', οφείλονται συχνά σε λειτουργικές διαταραχές της γαστρεντερικής οδού και είναι ανεξάρτητα από την αφαίρεση της χοληδόχου κύστεως. Επομένως, θεωρούν ότι η έκφραση αυτή είναι ανακριβής και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο μέλλον. Αλλαγές μετά την χολοκυστεκτομή που έχουν επιπτώσεις στις χολικές οδούς, όπως η δυσκινησία του σφιγκτήρα του Oddi, πέτρες και στενώσεις, είναι σπάνιες και η θεραπεία με ενδοσκοπικές επεμβάσεις (ERCP) είναι γενικά επιτυχείς (288).

Διατροφικές συνήθειες:

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στις διατροφικές συνήθειες κατά το πρώτο χρονικό πλαίσιο (πριν την επέμβαση), παρατηρούμε η κατανάλωση των γαλακτοκομικών, των φρούτων και των λαχανικών να είναι από 1-1,5

ισοδύναμα/ημέρα και των δημητριακών 4 ισοδύναμα/ημέρα. Οι ποσότητες αυτές φαίνεται να βρίσκονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε σχέση με τα προτεινόμενα (USDA, εικόνα 3), η εποχιακή κατανάλωσή τους όμως, μας εμποδίζει να προσεγγίσουμε με ασφάλεια την ποσότητα κατανάλωσης. Τα τρόφιμα της ομάδας του κρέατος φαίνεται να καταναλώνονται σε οριακά υψηλά επίπεδα (6-7 ισοδύναμα/ημέρα). Η κατανάλωση σε λίπη είναι 9 ισοδύναμα/ημέρα, ποσότητα που θα μπορούσε να θεωρηθεί εντός φυσιολογικών ορίων κατανάλωσης, αν η συνολική πρόσληψη των λιπών δεν επιβαρυνόταν επιπλέον από τις υπόλοιπες ομάδες και τροφές που περιέχουν επίσης κάποια ποσοστά λίπους (ομάδα κρεατικών, γαλακτοκομικών και γλυκά). Έτσι η ολική κατανάλωση λίπους θεωρητικά φαίνεται να είναι υψηλή. Από τα υπόλοιπα διατροφικά στοιχεία που ελέγχθηκαν, ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ενώ η κατανάλωση γλυκών, καφέ και νερού φαίνεται να είναι σε λογικά πλαίσια.

Το παρηγορητικό στοιχείο στην υπερβολή της κατανάλωσης των λιπών και των τροφίμων της ομάδας του κρέατος, είναι ότι τα λίπη προέρχονται κυρίως από ελαιόλαδο (άφθονο στην γύρω περιοχή), πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) και τα ισοδύναμα κρέατος αποτελούνται κατά ένα μεγάλο μέρος από ψάρια και τοπικά λευκά κρέατα (κοτόπουλα, κουνέλια), ελεύθερης βοσκής, με υψηλή περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), χωρίς αυτό βέβαια να σημαίνει ότι η καλή ποιότητα των τροφίμων, επικαλύπτει τις βλαβερές συνέπειες της υπερβολής στην ποσότητα κατανάλωσής τους.

Στα αποτελέσματα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων κατά το δεύτερο χρονικό πλαίσιο (μετά την επέμβαση), δεν παρατηρούμε σημαντικές μεταβολές σε σχέση με το προ επέμβαση χρονικό πλαίσιο. Οι μεταβολές παρατηρούνται κυρίως στον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης και αφορούν:

1. Μείωση στην κατανάλωση τροφίμων από την ομάδα του κρέατος

περίπου κατά 1,5-2 ισοδύναμα/ημέρα.

8. Μείωση στην κατανάλωση λιπαρών περίπου κατά 1 ισοδύναμο/ημέρα.

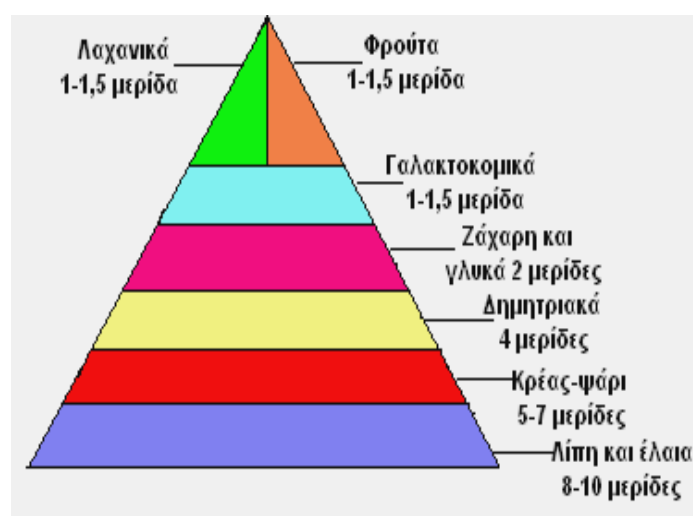
Στον γυναικείο πληθυσμό η μόνη σημαντική διαφορά που παρατηρείται, είναι η αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών μετά την επέμβαση, περίπου κατά 0,5 ισοδύναμο/ημέρα. Γεγονός είναι πάντως ότι, οι μεταβολές αυτές είναι μικρές και δεν αντιπροσωπεύουν ουσιαστικές αλλαγές στο μέσο όρο κατανάλωσης για κάθε ομάδα τροφίμων χωριστά.

Το παράδοξο στην αναφερόμενη σταθερότητα στην κατανάλωση τροφίμων ανάμεσα στα δύο χρονικά πλαίσια, είναι ότι αυτή δεν συμβαδίζει με την αναφερόμενη αύξηση της όρεξης μετά την επέμβαση και ακόμα περισσότερο με την

αντικειμενική αύξηση του βάρους και του ΔΜΣ στα περισσότερα από τα άτομα που εξετάζονται. Το γεγονός αυτό μας οδηγεί στην υπόθεση της λανθασμένης εκτίμησης πρόσληψης τροφίμων κατά το ένα ή/και τα δύο χρονικά πλαίσια που εξετάζονται.

Όπως προαναφέραμε, στις δυσκολίες που παρουσίασε η συγκεκριμένη μελέτη, ήταν και η διερεύνηση διατροφικών συνηθειών κατά το παρελθόν σε ηλικιωμένα άτομα, με υψηλή πιθανότητα σφάλματος, σύγχυσης ή/και προκατάληψης στην ορθή απάντηση των ερωτηματολογίων. Επίσης η εκτίμηση των μερίδων στις ομάδες τροφίμων δεν μπορεί να γίνει με ακρίβεια και οι αναφερόμενες μερίδες κατανάλωσης, εμπεριέχουν υψηλή πιθανότητα απόκλισης από την πραγματική.

Παρά τα παραπάνω προβλήματα, έγινε προσπάθεια ώστε οι αναφερόμενες ποσότητες από τις ομάδες των τροφίμων, να μεταφερθούν σε πυραμίδα τροφίμων (εικόνα 2), ώστε να γίνει δυνατή η σύγκριση με πρότυπες πυραμίδες διατροφής. Μία από αυτές είναι η πυραμίδα του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA εικόνα 3), σύμφωνα με τη οποία, τη βάση της διατροφής πρέπει να αποτελούν τα δημητριακά (6-11 μερίδες/ημέρα), τα λαχανικά και τα φρούτα πρέπει να καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες (3-5 και 2-4 μερίδες/ημέρα αντίστοιχα), ενώ σε μικρότερες ποσότητες πρέπει να καταναλώνονται γαλακτοκομικά και κρεατικά (2-3 μερίδες/ημέρα). Η κατανάλωση λιπαρών υλών, ζάχαρης και γλυκών, βρίσκεται στην κορυφή της πυραμίδας, που σημαίνει ότι πρέπει να καταναλώνεται σπάνια (όσο το δυνατό λιγότερα ισοδύναμα/ημέρα). Τα αναφερόμενα ως μερίδες στις δύο πυραμίδες αφορούν ισοδύναμα τροφίμων, εκτός από τις προτεινόμενες μερίδες της ομάδας του κρέατος στην πυραμίδα USDA (2-3 μερίδες/ημέρα), οι οποίες αντιστοιχούν σε 5-7 ισοδύναμα κρέατος/ημέρα (290).



Εικόνα 2: Πυραμίδα (1)



Εικόνα 3: Πυραμίδα (2)

Συγκρίνοντας την πυραμίδα (1) που διαμορφώθηκε από τις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων στη μελέτη με την πυραμίδα (2) (USDA), παρατηρούμε ότι ο πληθυσμός που μελετάμε, καταναλώνει λιγότερο σε σχέση με την πρότυπη :

- 2-7 μερίδες δημητριακά
- 1-2,5 μερίδες φρούτα
- 2-3,5 μερίδες λαχανικά
- 1-1,5 μερίδα γαλακτοκομικά

Το κρέας και τα προϊόντα του, βρίσκονται στα ίδια επίπεδα με την πρότυπη πυραμίδα, η ζάχαρη και τα γλυκά από την κορυφή της πυραμίδας που θα έπρεπε να είναι, βρίσκεται περίπου στην μέση, ενώ η ομάδα των λιπαρών βρίσκεται σε εντελώς αντίθετη θέση, υποδηλώνοντας την 'υποτιθέμενη' υψηλή κατανάλωση λιπαρών υλών από τους συμμετέχοντες.

Στην εικόνα 4, παρουσιάζεται η πρότυπη πυραμίδα μεσογειακής διατροφής. Η πυραμίδα αυτή έχει βασική διαφορά από την USDA ότι επικεντρώνεται σε συγκεκριμένα τρόφιμα, κάνοντας διάκριση μεταξύ των τροφίμων σε κάποιες ομάδες.



Εικόνα 4:

Πυραμίδα (3).

Συγκρίνοντας την πυραμίδα (1) με την πρότυπη πυραμίδα μεσογειακής διατροφής (εικόνα 3), παρατηρούμε όπως και προηγουμένως, τις ομάδες των φρούτων, λαχανικών γαλακτοκομικών να βρίσκονται σε υψηλότερες θέσεις σε σχέση με τη πρότυπη (χαμηλότερη κατανάλωση), το ελαιόλαδο να βρίσκεται σε χαμηλότερη θέση (υψηλότερη κατανάλωση), αλλά όχι με τόση διαφορά όσο με την USDA, ενώ η ομάδα του κρέατος που στην πρότυπη (3) διαχωρίζεται σε πουλερικά, ψάρια αυγά και κόκκινο κρέας, φαίνεται να προσεγγίζει καλύτερα την αναφερόμενη κατανάλωση των συμμετεχόντων στη μελέτη. Στην πυραμίδα αυτή, συμπεριλαμβάνονται οδηγίες για καθημερινή σωματική άσκηση και κατανάλωση κρασιού με μέτρο. Οι οδηγίες αυτές φαίνεται να ακολουθούνται τουλάχιστον από τον ανδρικό πληθυσμό της μελέτης, που δηλώνουν ότι καταναλώνουν καθημερινά κατά μέσο όρο, 1 περίπου ισοδύναμο αλκοόλ (1 ποτήρι, συνήθως κρασί), ενώ η κλίμακα δραστηριότητας γι αυτούς κατά μέσο όρο είναι η υψηλή.

Η ανάλυση των διατροφικών συνηθειών του πληθυσμού που εξετάζεται και η σύγκριση της πυραμίδας που διαμορφώνεται μέσα από αυτή και των πρότυπων πυραμίδων διατροφής (εικόνα 3 και 4), υποδεικνύει:

1. Τη μειωμένη πρόσληψη τροφίμων από την ομάδα των δημητριακών. Τα τρόφιμα αυτά περιέχουν υψηλά ποσοστά φυτικών πρωτεϊνών και σύνθετων υδατανθράκων.
2. Τη μειωμένη πρόσληψη τροφίμων από την ομάδα των φρούτων και λαχανικών. Τα τρόφιμα αυτά είναι ιδιαίτερα πλούσια σε φυτικές ίνες, υδατοδιαλυτές βιταμίνες και μέταλλα.
3. Την αυξημένη πρόσληψη ολικών λιπαρών.
4. Την αυξημένη πρόσληψη καθαρής ζάχαρης και γλυκών. Τα τελευταία χαρακτηρίζονται συνήθως από υψηλή παρουσία κορεσμένων λιπαρών και

ζάχαρης και θεωρούνται τροφές χωρίς ιδιαίτερη θρεπτική αξία.

Περισσότερα στοιχεία για τις παραπάνω πρότυπες πυραμίδες, βρίσκονται στο παράρτημα της παρούσας μελέτης (σελ. 131-133).

Λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντική συμβολή της διατροφής, στον σχηματισμό ΧΛ, θα ήταν χρήσιμο να υπήρχε δυνατότητα για επιπλέον ανάλυση των στοιχείων από το ερωτηματολόγιο συχνότητας, τουλάχιστον όσον αφορά την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά (πρωτεΐνες, λίπη και υδατάνθρακες). Η ανάλυση αυτή θα έπρεπε να αφορά κυρίως το προ χολοκυστεκτομή χρονικό πλαίσιο και θα βοηθούσε να προσεγγίσουμε καλύτερα τους διατροφικούς παράγοντες κινδύνου για την ΧΛΘ στο δείγμα. Κάτι τέτοιο όμως είναι σχεδόν αδύνατο, αφού το ερωτηματολόγιο είναι κυρίως ημιποσοτικό και όπως προαναφέραμε, υπάρχει ο κίνδυνος υποεκτίμησης ή υπερεκτίμησης των ποσοτήτων που καταναλώνονται και κατά συνέπεια των θρεπτικών στοιχείων που θέλουμε να αναλύσουμε.

Σύμφωνα με μελέτες, από τους διατροφικούς παράγοντες που συνδέονται με την ΧΛΘ, εκτός από την παχυσαρκία και τον υψηλό ΔΜΣ, η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη φαίνεται να είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου (162,164,176,177). Από τα υπόλοιπα διατροφικά στοιχεία, θετική δράση στο σχηματισμό ΧΛ φαίνεται να έχουν επίσης, τα ολικά λιπαρά (157,177), το ζωικό λίπος (206), τα κορεσμένα λιπαρά (77,157), οι απλοί υδατάνθρακες (157,173) και οι ζωικές πρωτεΐνες (84,231). Αντίθετα προστατευτική δράση φαίνεται να έχουν τα φυτικά λίπη (84), τα μονοακόρεστα λιπαρά (197,206), οι φυτικές ίνες (22,84,157), οι φυτικές πρωτεΐνες (162,185), διάφορα αντιοξειδωτικά στοιχεία (234,235), η λεκιθίνη (237,238), διάφορα βότανα (240,241,242,243), η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (166,217,193) και ο καφές (259).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης, οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα σχετικά με τη συσχέτιση της ΧΛΘ με τους παράγοντες που ελέγχθηκαν στο συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα:

1. Από τους δημογραφικούς και ανθρωπομετρικούς δείκτες διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της ΧΛΘ φαίνεται να σχετίζεται με:

- Το γυναικείο φύλο (2,3/1 σε σχέση με το ανδρικό).
- Την ηλικία εμφάνισης της νόσου και στα δύο φύλα (>60 έτη).
- Τον υψηλό ΔΜΣ και την παχυσαρκία και στα δύο φύλα (ιδιαίτερα στο γυναικείο).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης της ΧΛΘ με το τόπο καταγωγής και το επάγγελμα των μελετηθέντων.

2. Από το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό, πιθανή συσχέτιση της ΧΛΘ φαίνεται να υπάρχει με:

- Το θετικό οικογενειακό ιστορικό.
- Τις συνυπάρχουσες ασθένειες ή/και χειρουργικές επεμβάσεις.
- Τη λήψη φαρμάκων.
- Τον αριθμό κυήσεων.

3. Από τις συνήθειες του τρόπου ζωής, πιθανή συσχέτιση της ΧΛΘ φαίνεται να υπάρχει με:

- Τη καπνιστική συνήθεια (ιδιαίτερα στο ανδρικό φύλο).
- Το ιστορικό αυστηρά υποθερμιδικής δίαιτας (στο γυναικείο φύλο).

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης με τον βαθμό φυσικής δραστηριότητας, το ιστορικό λήψης ορμονών από το γυναικείο δείγμα, τη πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής και τον αριθμό των γευμάτων/ημέρα.

4. Από τις διατροφικές συνήθειες, πιθανή συσχέτιση της ΧΛΘ φαίνεται να

υπάρχει με:

- Τη μειωμένη πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών και σύνθετων υδατανθράκων.
- Τη μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών, μετάλλων και υδατοδιαλυτών βιταμινών.
- Την αυξημένη πρόσληψη ολικών λιπαρών.
- Την αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και καθαρών σακχάρων.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για συσχέτιση με άλλα διατροφικά στοιχεία που εξετάστηκαν.

5. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις πιθανή συσχέτιση της ΧΛΘ φαίνεται να

υπάρχει με:

- Την αυξημένη τιμή μέτρησης του σακχάρου αίματος.
- Την αυξημένη τιμή μέτρησης της χοληστερόλης αίματος.
- Την αυξημένη τιμή μέτρησης της αμυλάσης αίματος.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης της ΧΛΘ με άλλες αιματολογικές, βιοχημικές και λοιπές παραμέτρους που ελέγχθηκαν.

6. Από τη συμπτωματολογία των ασθενών πριν και μετά την επέμβαση,

φαίνεται ότι :

- Η παρουσία ΧΛ πριν την επέμβαση, συνδέεται με μια σειρά συμπτωμάτων, που κατά σειρά εμφάνισης είναι: άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, φουσκώματα, ερυγές, καούρες - ξινίλες και δυσπεψία.
- Η αφαίρεση των ΧΛ μετά την επέμβαση, συνδέεται με σημαντική ελάττωση ή/και εξαφάνιση όλων των παραπάνω συμπτωμάτων, εκτός από τη διάρροια που φαίνεται να αυξάνεται, τόσο σε αριθμό ατόμων που εμφανίζεται όσο και σε κλίμακα έντασης.

7. Από τη μελέτη και ανάλυση παραγόντων που έχουν σχέση με τη θρεπτική κατάσταση των μελετηθέντων και στα δύο χρονικά πλαίσια που ελέγχθηκαν, φαίνεται ότι:

- Κατά το προ χολοκυστεκτομής χρονικό πλαίσιο η θρέψη των ατόμων που ελέγχθηκαν είναι γενικά καλή, τουλάχιστον όσον αφορά ΔΜΣ και κατάσταση ανοσολογικού συστήματος μέσω των τιμών στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκών αιμοσφαιρίων (ποσοστό και αριθμός).
- Κατά το μετά χολοκυστεκτομή χρονικό πλαίσιο, η θρεπτική κατάσταση στα παραπάνω άτομα διατηρείται ικανοποιητική ή ακόμα και ``βελτιώνεται'', τουλάχιστον όσον αφορά την αύξηση του ΔΜΣ, τις τιμές των λευκωμάτων και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρρηνων του αίματος, παράλληλα με την αύξηση της όρεξης για φαγητό και τη βελτίωση της συμπτωματολογίας τους.

Η επιπλέον αύξηση του βάρους και του ΔΜΣ σε χρονικό διάστημα από 6 μήνες έως 1,5 έτος μετά την επέμβαση αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της έρευνας των παραπάνω δεικτών. Επομένως η χολοκυστεκτομή φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση ή την επιδείνωση σωματικά υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων.

Το εύρημα αυτό, πιθανά έχει σχέση με την απαλλαγή των ασθενών από τα συμπτώματα του άλγους μετά το γεύμα, του άγχους της ασθένειας και του συγκεκριμένου διαιτολογίου που είχαν προεγχειρητικά. Για την εκτίμηση του παραπάνω ευρήματος, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση άλλων παραγόντων που μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην εμφάνισή του (διατροφικοί, μεταβολικοί, ψυχολογικοί).

Από διαιτητικής πλευράς κρίνεται σκόπιμη η διατροφική παρέμβαση και συμβουλευτική σε παρόμοιες πληθυσμιακές ομάδες (χολοκυστεκτομιθέντα άτομα), με στόχο:

- Την πρόληψη εμφάνισης ή επιδείνωσης ήδη υπάρχουσας παχυσαρκίας, μετά την επέμβαση.
- Την μείωση του βάρους στα ήδη παχύσαρκα άτομα, ώστε να προληφθούν στο μέλλον άλλες παθολογικές καταστάσεις, που άμεσα ή έμμεσα σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Η διατροφική συμβουλευτική, μπορεί να αποτελείται από γενικές συστάσεις για υγιείς διατροφικές συνήθειες και συνήθειες του τρόπου ζωής (ποιοτική προσέγγιση), συστάσεις που είναι κοινές με τη στρατηγική πρόληψης της ΧΛ όσον αφορά τη παχυσαρκία (κεφάλαιο 1^ο μέρος της εργασίας), καθώς και από εξατομικευμένες διαιτητικές συστάσεις, σχετικά με

προτεινόμενες ποσότητες κατανάλωσης τροφίμων (ποσοτική προσέγγιση).

Από τη μελέτη μας, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, λόγω μη ύπαρξης συγκριτικής ομάδας ελέγχου, με άτομα εργαστηριακά τεκμηριωμένα χωρίς ΧΛΘ ή/και ιστορικό χολοκυστεκτομής. Τα στοιχεία αυτά όμως, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο νέας εργασίας κατά το μέλλον. Η μελλοντική έρευνα καλό θα ήταν να διαφοροποιηθεί μεταξύ νεώτερων και γηραιότερων ατόμων, αφού η σχέση με το χρόνο έκθεσης σε πιθανούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να παίζει σπουδαίο ρόλο.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η ΧΛΘ αποτελεί μια νόσο με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στη σύγχρονη κοινωνία, όπου ο διαιτολόγος φαίνεται να μπορεί να συμμετέχει ενεργά στην πρόληψη, την προεγχειρητική αντιμετώπιση και την μετεγχειρητική καθοδήγηση των ασθενών.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συχνότητα εμφάνισης της χολολιθίασης (ΧΛΘ), έχει αυξηθεί σημαντικά τον τελευταίο αιώνα, ειδικά στις εύπορες χώρες. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δείχνουν να εμπλέκονται στην παθογένεση των χολόλιθων. Προς το παρόν ο ρόλος πολλών ειδικών περιβαλλοντικών παραγόντων παραμένει ασαφής.

Σκοπός: Να μελετηθεί ο ρόλος διατροφικών και μη παραγόντων στην εμφάνιση της ΧΛΘ και να ελεγχθούν οι πιθανές επιπτώσεις της χολοκυστεκτομής στη θρεπτική κατάσταση των ασθενών (σε χρονικό διάστημα 0,5-1,5 έτος μετά την επέμβαση).

Μέθοδος: Σε 50 άτομα (15 άνδρες και 35 γυναίκες), με ιστορικό χολοκυστεκτομής, τυχαία επιλεγμένα από το μητρώο της Χειρουργικής Κλινικής του Νοσοκομείου Σητείας, έγιναν:

1. Καταγραφή ανθρωπομετρικών δεικτών προ και μετά επέμβαση.
2. Καταγραφή αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων προ και μετά επέμβαση.
3. Συμπλήρωση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και συνηθειών τρόπου ζωής, προ και μετά επέμβαση.
4. Μελέτη ατομικού και κληρονομικού ιστορικού.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα: Η στατιστική ανάλυση και ταξινόμηση των αποτελεσμάτων μας υποδεικνύει υψηλού βαθμού συσχέτιση της ΧΛΘ με:

- Διατροφικούς παράγοντες: Υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μειωμένη πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών και φυτικών ινών.

- Μη διατροφικούς παράγοντες: Γυναικείο φύλο, ηλικία >60 έτη και στα δύο φύλα, αυξημένος αριθμός κυήσεων.

Πιθανή συσχέτιση φαίνεται να έχει η ΧΛΘ με: αυξημένη πρόσληψη ολικών λιπαρών, ιστορικό αυστηρά υποθερμιδικής δίαιτας, θετικό οικογενειακό ιστορικό, κάπνισμα, λήψη φαρμάκων, συνυπάρχουσες ασθένειες-χειρουργικές επεμβάσεις και τιμές χοληστερίνης αίματος.

Όσον αφορά την ίδια την επέμβαση (χολοκυστεκτομή), φαίνεται να σχετίζεται με βελτίωση του θρεπτικής κατάστασης των ατόμων, τουλάχιστον όσον αφορά αύξηση του σωματικού βάρους και βελτίωση ανοσολογικών δεικτών. Παράλληλα όμως, φαίνεται να συμβάλει στην δημιουργία υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων ή/και στην επιδείνωση υπάρχουσας παχυσαρκίας. Όλα τα προηγούμενα, χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης με κατάλληλη ομάδα ελέγχου για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

SUMMARY

The frequency of appearance of Cholelithiasis (GSD), has increased considerably the last century, specifically in the affluent countries. Genetic and environmental factors have been involved in the pathogenesis of the gall stones. Currently the role of many special environmental factors remains vague.

Aim: To study the role of alimentary and non alimentary factors in the appearance of GSD and to check

likely repercussions of cholecystectomy in the nutritious situation of individuals, in a short period of time 0,5-1,5 year after the intervention.

Method: In 50 individuals (15 men and 35 women), operated for cholecystectomy randomly selected from the Surgery Clinic registration at Sitia Hospital, we proceeded to the following:

1. Recording of anthropometric indicators before and after the operation.
2. Recording of blood and biochemical parameters before and after the operation.
3. Completion of questionnaire regarding the frequency of consumption of foods and habits of way of life, before and after the operation.
4. Study of individual and hereditary background.

Results - Conclusions: The statistical analysis and classification of results indicate a high degree of cross-correlation of GSD with:

Alimentary factors: High indicator of body mass index (BMI), decreased consumption of vegetable proteins and fibres.

Not alimentary factors: Female sex, age > 60 years and in two sexes, increased number of impregnations.

GSD appears to have a relevant association with: increased consumption of whole fats, a background of strictly low calorie diet, a positive family background, smoking, medicinal treatments, coexisting illnesses - surgical operations and indexes of blood cholesterol.

As far as the operation itself (cholecystectomy), it appears to relate to the improvement of nutritional condition of individuals, at least with regard to the increase of bodily weight and the improvement of immune indicators. At the same time however, it appears to contribute to the creation of overweight and corpulent individuals and/or the deterioration of the existing obesity. All the above require further investigation by a suitable research team for the determination of safe results.

Γ' ΜΕΡΟΣ
(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Για κάθε ένα από τα παρακάτω τρόφιμα και φαγητά, σημειώστε (✓) στο αντίστοιχο κουτί πόσο συχνά, κατά μέσον όρο, έχετε καταναλώσει την ποσότητα που προσδιορίζεται τα τελευταία ¹⁰ χρόνια. Μηλέ → Προ εμετάβαση
Κόκκινο → Μετά εμετάβαση

Σημείωση: Βάλτε έναν **ΑΣΤΕΡΙΣΚΟ (*)** μπροστά από τα τρόφιμα που **ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΟΝΤΑΙ ΕΠΟΧΙΑΚΑ** (μόνο το καλοκαίρι ή το χειμώνα, κτλ).

ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία 2 χρόνια								
	6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές την εβδομάδα	2-4 φορές την εβδομάδα	1 φορά την εβδομάδα	1-3 φορές το μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
Γαλακτοκομικά									
Απαχο ή ημι-άπαχο γάλα (1 ποτήρι ή κούπα)									
Πλήρες γάλα (1 ποτήρι ή κούπα)									
Γιαούρι (1 κσεσδάκι)									
Παγωτό (1 μπαλάκι)									
Τυρί, με λίγα λιπαρά (πχ Cottage cheese) (½ φλιτζάνι)									
Σκληρό τυρί, σκέτο ή ως μέρος-μείγμα ενός πιάτου (1 μερίδα)									
Ελασμάδα (1 κουτ. βούτυρο)									
Μαργαρίνη (1 κουτ. γλυκού)									
Βούτυρο (1 κουτ. γλυκού)									
Κρέμα γάλακτος ή σαντινύ (1 κουτ. σουπιάς)									
Μαγιονέζα (1 κουτ. σουπιάς)									
Φρούτα									
Φρέσκα μήλα ή αχλάδια (1)									
Πορτοκάλια (1)									
Ροδάκινα, βερούκκοκα ή δαμασκηνά (1 ολόκληρο ή ½ φλιτζ. φρέσκα, κονσερβοποιημένα, ή ξηρά)									
Μπανάνες (1)									
Άλλα φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλιτζ. φρέσκα ή κονσερβοποιημένα)									
Λαχανικά									
Φρέσκα φασολάκια (½ φλιτζ.)									
Μπρόκολο (½ φλιτζ.)									
Λάχανο, κουνουπίδι, λαχανάκια Βρυξελλών (½ φλιτζ.)									
Καρότα (1 ολόκληρο ή ½ φλιτζ. φρέσκα ή μαγειρεμένα)									
Καλαμπόκι (1 μικρό ή ½ φλιτζ. καρπός)									
Πράσινα φυλλώδη λαχανικά (μαρούλι, σπανάκι, κάρ) (½ φλιτζ.)									
Αρακάς (½ φλιτζ. φρέσκος, κατεψυγμένος ή κονσερβοποιημένος)									
Κολοκύθια (1 μεσαία)									
Φασόλια, φακές ή άλλα όσπρια, ξηρά (½ φλιτζ.)									
Τομάτες (1) ή τοματοχυμό (1 μικρό ποτήρι)									
Άλλα λαχανικά (½ φλιτζ. φρέσκα ή κονσερβοποιημένα)									

* προσαρμογή από ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων του W. Willett
 Willett et al. Am J. Epidemiol. 1985; 122: 51-65.
 Willett W. Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1990 (p. 87-89).

ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία 2 χρόνια								
	6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές την εβδομάδα	2-4 φορές την εβδομάδα	1 φορά την εβδομάδα	1-3 φορές το μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
Κρέατα									
Κοιτόπουλο, (170-220 γραμμ) - κουνάκι									
Hamburgers (fast food) (1)									
Hot dogs (1)									
Αλλαντικά (λουκάνικα, σαλάμι, κτλ) (1 φέτα ή κομμάτι)									
Μπιέκον (2 φέτες)									
Μοσχάρι, χοιρινό ή αρνί, μέσα σε σουβλάκι, σάντουιτς ή ως μέρος σύνθετου φαγητού (40-50 γραμμ)									
Μοσχάρι, χοιρινό ή αρνί, ως κύριο πιάτο (μπριζόλα, μπιφιέκι, ψητό, κτλ) (170-220 γραμμ)									
Συκώτι ή άλλα εντόσθια (170-220 γραμμ.)									
Ψάρι (170-220 γραμμ) ή θαλασσινά									
Αυγά (1)									
Δημητριακά, Αρτοσκευάσματα, Γλυκά									
Ψωμί, όσπιο (1 φέτα)									
Ψωμί, μαύρο ή ολικής αλέσεως (1 φέτα)									
Δημητριακά πικνωτού (½ φλιτζ.)									
Πίτες "σπιτικές" (1 κομμάτι)									
Πίτες "αγοραστές" και πίτσες (1 κομμάτι)									
Κάκ (1 φέτα)									
Μπισκότα (1)									
Ζαχαρωτά, χωρίς σοκολάτα (30 γραμμ)									
Σοκολάτα (30 γραμμ)									
Διάφορα									
Πατατάκια (1 μικρό σακουλάκι ή 50 γραμμ)									
Πατάτες τηγανητές (1 μερίδα)									
Πατάτες, πουρέ (½ φλιτζ.) ή βραστες/ψητές (1)									
Ρύζι (½ φλιτζ)									
Ζυμαρικά (½ φλιτζ.)									
Ξηροί καρποί (½ φλιτζ)									
Ξηρά φρούτα και γλυκά του κουταλιού (30 γραμμ.)									
Καφέ (όχι τον χωρίς καφεΐνη) (1 φλιτζ)									
Τσάι (1 φλιτζ)									
Μπύρα (1 ποτήρι)									
Κρασί (1 ποτήρι)									
Άλλα αλκοούχα ποτά (ουίσκι, τζιν, βόικα, κτλ) (1 ποτήρι)									
Χυμός πορτοκαλιού, γκρέιπφρουτ ή άλλων φρούτων (1 μικρό ποτήρι)									
Coca Cola, Pepsi cola, κτλ (1 ποτήρι)									
Άλλα ανθρακούχα αναψυκτικά με ζάχαρη (7-Up, fanta, κτλ) (1 ποτήρι)									
Ανθρακούχα αναψυκτικά light (1 ποτήρι)									
Μη ανθρακούχα αναψυκτικά/ποτά με γεύση φρούτων (1									

ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ	Κατά μέσον όρο κατανάλωση τα τελευταία 2 χρόνια								
	6+ φορές την ημέρα	4-6 φορές την ημέρα	2-3 φορές την ημέρα	1 φορά την ημέρα	5-6 φορές την εβδομάδα	2-4 φορές την εβδομάδα	1 φορά την εβδομάδα	1-3 φορές το μήνα	Λίγες φορές το χρόνο ή ποτέ
Ποτήρι)									
Sports drinks (Lucozade, Gatorade, κτλ) (1 ποτήρι)									
Τηγανητό φαγητό, παρασκευασμένο στο σπίτι, οποιαδήποτε τύπου (1 μερίδα)									
Μέλι (1 κουτ. γλυκού)									
Ζάχαρη , ως γλυκαντικό (1 κουτ. γλυκού)									
Τεχνητά γλυκαντικά με λίγες θερμίδες (1 φακελάκι ή ταμπλέτα)									
Άλλα τροφίμα (που δεν αναφέρθηκαν παραπάνω) Διευκρινίστε και σημειώστε την αντίστοιχη συχνότητα. _____ _____ _____									

Πόσα φρούτα τρώς κατά μέσον όρο την εβδομάδα?

φρούτα

Τί κανείς με το σφατό λίπος και την πέτσα στο κρέας σου.

Τρώω το περισσότερο από αυτό

Τρώω κάποιο από αυτό

Τρώω το λιγότερο δυνατά

**ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΥ
ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ**

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

- Ημερομηνία:.....
- Φύλο:.....
- Ηλικία:.....
- Βάρος:.....
- Ύψος:.....
- Χρώμα μαλλιών:.....
- Διεύθυνση:.....
- Τηλέφωνο:.....
- BMI:.....

2. ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Κληρονομικό ιστορικό ασθενειών πεπτικού συστήματος (βαθμός συγγένειας - είδος):

Βαθμός συγγένειας	Είδος διαταραχής
A! βαθμού	
B! βαθμού	
Γ! βαθμού	

- Ατομικό ιστορικό (συνύπαρξη με άλλες ασθένειες, φαρμακευτική αγωγή, χρονικά διαστήματα, άλλες επεμβάσεις):
 - α). Διαφραγματοκήλη.....
 - β). ΓΟΠ (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση).....
 - γ). Πιθανή ΓΟΠ.....
 - δ). Σκωλικοειδεκτομή.....
 - ε). Άλλες ασθένειες ή επεμβάσεις:.....

- Συμπτώματα διαταραχών πεπτικού πριν την επέμβαση και έντασή τους:

	Έμετοι	Ερυγές	Δυσπεψία	Άλγος (δε) υποχονδρίου	Αντανάκλαση στην πλάτη	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια	Φουσκώματα	Αίσθηση καθυστερημένης πέψης	Καούρες - ξινίλες	Άλλα
Χαμηλής έντασης											
Μέτριας Έντασης											
Υψηλής έντασης											

- Συμπτώματα διαταραχών πεπτικού μετά την επέμβαση και έντασή τους:

	Έμετοι	Ερυγές	Δυσπεψία	Άλγος (δε) υποχονδρίου	Αντανάκλαση στην πλάτη	Δυσκοιλιότητα	Διάρροια	Φουσκώματα	Αίσθηση καθυστερημένης πέψης	Καούρες - ξινίλες	Άλλα
Χαμηλής											

έντασης											
Μέτριας Έντασης											
Υψηλής έντασης											

- Κάπνισμα (χρονικό διάστημα και ποσότητα).
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Φυσική δραστηριότητα (είδος - ένταση)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Για γυναίκες
 - α) Εγκυμοσύνες - αριθμός:.....
 - β) Διαταραχές κύκλου:.....
 - γ) Χρήση ορμονικών σκευασμάτων (είδος διάστημα):.....

3. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

- Εφαρμογή ειδικής δίαιτας (αριθμός - είδος - χρονικό διάστημα - αποτέλεσμα)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων (είδος - χρονικό διάστημα - λόγος)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Συνήθης αριθμός και ώρα κατανάλωσης γευμάτων
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Συνήθης τόπος κατανάλωσης γευμάτων (σπίτι, δουλειά, εστιατόριο, fast food)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Αλλαγή όρεξης μετά την επέμβαση:.....

- Τροφές που αποφεύγονται (είδος - λόγος)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Τροφές που προτιμώνται (είδος - λόγος)
 - α) Πριν:.....
 - β) Μετά:.....

- Συνήθειες μέθοδοι μαγειρέματος (σε κλίμακα από 1 έως 10)

α) Πριν:

Τηγανιτά	Βραστά	Ψητά	Σχάρας	κατσαρόλας

β) Μετά:

Τηγανιτά	Βραστά	Ψητά	Σχάρας	κατσαρόλας

- Συνήθη κατανάλωση νερού (σε ποτήρια)

α) . Πριν:.....

β) . Μετά:.....

- Προσθήκη αλατιού στα φαγητά:

	Μεγάλη	Μέτρια	Μικρή	Καθόλου
Πριν				
Μετά				

- Χρήση μαγειρικού λίπους

α) . Πριν:

	Ελαιόλαδο	Βούτυρο	Μαργαρίνη	Άλλο:
Υψηλή				
Μέτρια				
Μικρή				

β) . Μετά:

	Ελαιόλαδο	Βούτυρο	Μαργαρίνη	Άλλο:
Υψηλή				
Μέτρια				
Μικρή				

ΤΙ ΣΗΜΑΙΝΕΙ ΜΕΡΙΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΥΡΑΜΙΔΑ USDA*

Ομάδες τροφίμων

Οι παρακάτω ποσότητες τροφίμων ορίζονται ως μερίδες τροφίμων, σύμφωνα με την πυραμίδα USDA:

- **Ψωμί, Δημητριακά, Ρύζι και Μακαρόνια** : 1 φέτα ψωμί, 30gr δημητριακά, ½ φλιτζάνι μαγειρευμένα δημητριακά, ρύζι ή μακαρόνια
- **Λαχανικά**: 1 φλιτζάνι ωμά φυλλώδη λαχανικά ή 1/5 φλιτζάνι άλλα λαχανικά, μαγειρευμένα ή ωμά τεμαχισμένα, ¾ του φλιτζανιού χυμός λαχανικών.

- **Φρούτα:** 1 μέτριο φρούτο (μήλο μπανάνα πορτοκάλι), $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι ωμά, μαγειρευμένα ή κονσερβοποιημένα φρούτα, $\frac{3}{4}$ του φλιτζανιού χυμός φρούτων.
- **Γάλα, Γιαούρτι και Τυρί:** 1 φλιτζάνι γάλα ή 1 γιαούρτι, 30-45gr φυσικό τυρί, 60gr επεξεργασμένο τυρί.
- **Κρέας,, Πουλερικά, Ψάρι, Ξηρά Φασόλια, Αυγά και Ξηροί καρποί:** 60-90gr μαγειρευμένο άπαχο κρέας, πουλερικά ή ψάρι.
Το $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι μαγειρευμένα ξηρά φασόλια ή το 1 αυγό, είναι ισοδύναμα με 30 gr άπαχο κρέας.
Οι 2 κουταλιές της σούπας φυστικοβούτυρο ή το $\frac{1}{3}$ του φλιτζανιού ξηροί καρποί, είναι ισοδύναμα με 30gr κρέας.

* Πηγή: Walter Willet. USDA's Food Guide Pyramid Booklet, updated 1996.

ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ:



Η Μεσογειακή Δίαιτα αποτελείται από διάφορες ομάδες τροφών που ενσωματώνονται σε μια πυραμίδα όπου τα φαγητά στη βάση της πυραμίδας θα πρέπει να καταναλώνονται περισσότερο ενώ οι επιλογές τροφίμων προς το πάνω μέρος της πυραμίδας θα πρέπει να ελαττώνονται σε ποσότητα και συχνότητα κατανάλωσης.

- Στη βάση της πυραμίδας βρίσκεται το ψωμί και τα δημητριακά, το ρύζι και τα ζυμαρικά. Είναι τροφές που προέρχονται από σιτηρά και που πρέπει να καταναλώνονται σε ποσότητες μεγαλύτερες απ' ό,τι οι τροφές που αναγράφονται στα πιο πάνω στρώματα της πυραμίδας (περίπου 6-11 μερίδες καθημερινώς).
- Στο πρώτο επίπεδο της πυραμίδας, βρίσκονται τροφές φυτικής προέλευσης, όσπρια, φρούτα και λαχανικά. Όλες αυτές οι τροφές περιέχουν βιταμίνες, άλατα και φυτικές ίνες και γι' αυτό το λόγο πρέπει να καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες.
- Στο δεύτερο επίπεδο της πυραμίδας, βρίσκεται το ελαιόλαδο. Το ελαιόλαδο είναι απαραίτητο στην καθημερινή μας διατροφή και η θρεπτική του αξία είναι σημαντική.
- Στο τρίτο επίπεδο της πυραμίδας, υπάρχουν δύο ομάδες τροφών - τα γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, τυρί, γιαούρτι) και η ομάδα του κρέατος (κρέας, κοτόπουλο, ψάρια, αυγά, ξηροί καρποί). Όλες αυτές οι τροφές είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη διατροφή καθώς περιέχουν πρωτεΐνες, ασβέστιο και σίδηρο.
- Τέλος, στην κορυφή της πυραμίδας, βρίσκονται τα ζωικά λίπη και τα γλυκά. Τέτοιες τροφές είναι πλούσιες σε θερμίδες, όχι όμως και σε θρεπτική αξία και γι' αυτό τον λόγο η κατανάλωση τους πρέπει να γίνεται με μέτρο.

Όπως παρατηρούμε από την ανάλυση των επιπέδων της πυραμίδας, αυτή αποτελείται κυρίως από τρόφιμα φυτικής

προέλευσης, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, οι πατάτες, τα δημητριακά, το ψωμί, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί. Χαρακτηριστικό της, είναι η μεγάλη ποικιλία από εποχιακά τρόφιμα, που καλλιεργούνται με βιολογικό τρόπο, χωρίς φυτοφάρμακα και λιπάσματα. Συνολικά, το λίπος αποτελεί το 25-35% της ημερήσιας ενέργειας, που προέρχεται από ελαιόλαδο και ελιές. Η ημερήσια πρόσληψη γαλακτοκομικών είναι μικρή με τη μορφή γάλακτος, τυριού ή γιαουρτιού, ενώ το σύνηθες επιδόρπιο είναι τα φρούτα εποχής. Τα γλυκά καταναλώνονται λίγες φορές την εβδομάδα, ενώ τις περισσότερες φορές αντί για ζάχαρη χρησιμοποιείται μέλι. Το κόκκινο κρέας καταναλώνεται λίγες φορές το μήνα και σε μικρές ποσότητες, ενώ το κοτόπουλο και το ψάρι κάθε εβδομάδα. Τέλος, συχνή είναι και η κατανάλωση κρασιού (ένα ή δύο ποτήρια κρασί κάθε μέρα).

Επιχειρώντας μία περαιτέρω διατροφική ανάλυση των τροφίμων της πυραμίδας, διαπιστώνεται ότι όλα τα θρεπτικά συστατικά περιέχονται σ' αυτό το μοντέλο διατροφής. Τα ακατέργαστα δημητριακά και τα όσπρια, παρέχουν άφθονους υδατάνθρακες για ενέργεια και βιταμίνες Β και Ε. Τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, είναι πλούσια σε φυτικές ίνες και βιταμίνες Α και C. Το γάλα, το γιαούρτι και το τυρί παρέχουν ασβέστιο και τις απαραίτητες πρωτεΐνες, όπως και το κοτόπουλο και τα φρέσκα ψάρια. Οι ξηροί καρποί, τα άγρια χόρτα και το μέλι, συμπληρώνουν με όλα τα απαραίτητα μεταλλικά άλατα και ιχνοστοιχεία. Οι ελιές και το ελαιόλαδο αποτελούν πολύτιμη πηγή μονοακόρεστων και απαραίτητων λιπαρών οξέων αλλά και αντιοξειδωτικών.

Ποσότητες που πρέπει να καταναλώνονται από την κάθε ομάδα τροφών δε διευκρινίζονται στη μεσογειακή πυραμίδα, λόγω του ότι αυτή αποτελεί ένα οδηγό διατροφής και όχι συγκεκριμένο διαιτολόγιο για το κάθε άτομο ξεχωριστά. Εξάλλου, οι ποσότητες από την κάθε ομάδα τροφών για το κάθε άτομο, είναι συγκεκριμένες και διαφέρουν από άτομο σε άτομο για να πληρούν τις ανάγκες του, τόσο σε θερμίδες όσο και σε θρεπτικές ουσίες. Η θερμιδική και θρεπτική αξία της δίαιτας/ διατροφής του καθενός, ορίζεται σύμφωνα με το φύλο, τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους και την φυσική ή παθολογική κατάστασή του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΠΡΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ Α! ΜΕΡΟΥΣ

1. Χ.Ν Σμπαρούνης. Γενική χειρουργική Γ! τόμος. Σελ. 1085-1136.
2. Αλέξη Κ. Φωτοπούλου. Παθήσεις των χοληφόρων. Εκδόσεις Πασχαλίδη 1984 Σελ. 25-32.
3. Guyton C, John E. Hall. Ιατρική Φυσιολογία. Ένατη έκδοση 2^{ος} τόμος κεφ:64, σελ:974-978.
4. Jeff Allen. Medicine - Cholelithiasis. eMedicine.com, Inc. P: 1-11, 2004
5. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). (MayoClinic.com - Gallstones.). P: 1-6, 2003.
6. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). NIH Publication No. 02-2897 2002. P: 1-9.
7. J.R.Coll.Surg.Edinb., 44, June 1999, 187-92
8. Emran R. Imami, M.D., FACS; David Sooriash, M.D., FACS; and Bassam Rizk, M.D., FACS, FASCRS. Laparoscopy, Cholecystectomy And Colorectal Surgery. Jacksonville Medicine / September 1997
9. [Nucleus Medical Art](#). Medical source.com 2003.
10. Laparoscopic management of biliary stone disease. TransMed Networks 2003.
11. Jean Lederer. Εγχειρίδιο διαιτητικής. Εκδόσεις Παρισιάνου 2002, σελ:290.
12. Akhan O, Akinci D, Ozmen MN. Percutaneous cholecystectomy. Eur J Radiol. 2002 Sept;43(3):229-36.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ Α! ΜΕΡΟΥΣ ΚΑΙ Β! ΜΕΡΟΥΣ

1. P.M. Schmitz, E. Weigand, U. Leuschner, M. Neuhauser-Berthold, L-U. Leonhauser, M. Krawinkel. Dietary habits and life style in the etiology of cholesterol gallstone disease. A matched case control study. Feb;2002, p:5-41.
2. E.A. Shaffer. The biliary system - Gallstone Disease. Amj. Clin Nutr 1990Nov;52(5):916-22.
3. Agrawai S, Jonnalagadda S. Gallstones, from gallbladder to gut: management options for diverse complications. Postgrad Med 2000;108(3):143-53.
4. Jacqueline C Brunetti. Cholelithiasis. Medicine June 23 ; 2004. Section 1-11.
5. Rakesh K. Tandon, Sudeep Khanna. Nutritional Factors In Gallstone Disease. Centre For Research On Nutrition Support Systems. 2004: 1-8 .
6. Αριστομένης Φερτάκης. Παθολογική Φυσιολογία - Παθήσεις των χοληφόρων.1998 Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη. P:598-608.
7. Αλέξης Κ. Φωτόπουλος. Παθήσεις των χοληφόρων. Εκδόσεις Πασχαλίδη 1984. p:25-37.
8. M.Acalovschi. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. Postgrad Med J 2001; 77:221-229 (April).
9. Χ.Μ. Μουτσόπουλος - Δ.Σ. Εμμανουήλ. Βασικές αρχές παθοφυσιολογίας. Εκδόσεις Λίτσας {x.x} p:406-408.
10. JS Garrow, WPT James, A Ralph. Human nutrition and dietetics. 10th edition 2003, p:595-599.
11. Χ.Ν Σμπαρούνης. Γενική χειρουργική Γ! τόμος. Σελ. 1085-1136
12. Marcus S N, Heaton K W 1986 Intestinal transit, deoxycholic acid and H the cholesterol saturation of bile - three inter-related factors. Gut 27:550-558.
13. Paul E, O'Brien, MD, FRACS; John B. Dixon, MBBS, FRACGP. A rational approach to cholelithiasis in bariatric surgery. Arch Surg. 2003;138:908-912.
14. Cetta F. The role of bacteria in pigment gallstone disease. Ann Surg 1991;213(4):315-26.
15. Kosowski K, Karczewska E, Nowak K, Lukasiewicz J, Heczko P.B, Popiela T, Panek M. Adherence of bile-isolated bacteria to the bile ducts mucosa as a pathogenic factor in the development of inflammatory lesions. Med-Sci-Monit. 2000 Mar-Apr; 6(2):291-9.
16. Portincasa P, Di Ciaula A, Vendemiale G, Palmieri V, Moschetta A, Vanderge-Henegoumen GP, Palasciano G. Gallbladder motility and cholesterol crystallization in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. Eur J Clin Invest. 2000 Apr;30(4):317 24.
17. Plant JC, Percy I, Bates T, Gastard J, de Nercy YH. Incidence of gallbladder disease in Canada, England, and France. *Lancet* 1973;2(7823):249-51.

18. Simon Bar-Meir MD. Gallstones: Prevalence, Diagnosis and Treatment. *IMAJ* 2001;3:111-113.
19. Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP. Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Engl J Med* 1994;330:403-8.
20. NIH Consensus Conference. 1993. Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of the American Medical Association* 269(8):1018-1024.
21. Acalovschi M, Pascu M, Iobagiu S et al 1995 Increasing gallstone prevalence and cholecystectomy rate in a large Romanian town. A necropsy study. *Digestive Diseases and Sciences* 40:2582-2586.
22. Attili A F, and the Rome Group for the Epidemiology and Prevention 1986.
23. Jorgensen T, Hougaard JT. Eleven-year cumulated incidence of gallstone formation in an unselected Danish population. *Gastroenterology* 1996;110(suppl 4):A21.
24. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, Okoliksanyi L, Rioci G, Capocaccia R, Festi D, LaDoni L, Mariotti S, Sama C, Scarfeto E. Epidemiology of gallstone disease in Italy; prevalence data of the multicenter Italian study on cholelithiasis (M1COL). *Am J Epidemiol* 1995;141:158-65.
25. Barbara L, Sama C, Morselli-Labate AM. A ten year incidence of gallstone disease: the Sirmione study. *J Hepatol* 1993; 18:43-8.
26. Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, et al, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:948-72.
27. A. A. van Bodegraven, C. J. M. Bohmer, R. A. Manoliu. E. Paalman, A. H. van der Kjis, A. J. M. Roex, A. M. Kruishoop, W. L. J. M. Deville, J. Lourens. Gallbladder contents and fasting gallbladder volumes during and after pregnancy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. Vol 33, Number 9/ October 1998, p:993-997.
28. Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kachele V. Prevalence of cholelithiasis in South Germany - an ultrasound study of 2.498 persons of a rural population. *Z Gastroenterol*. 1999 Dec;37(12):1157-62.
29. Chapman BA, Frampton CM, Wilson IR, Chisholm RJ, Allan RB, Burt MJ. Gallstone prevalence in Christchurch: risk factors and clinical significance. *N Z Med J*. 2000 Apr 28;113(1108):152-3.
30. Covarrubias C, Valdivieso V, Nervi F. Epidemiology of gallstone disease in Chile. In: Capocaccia L, Ricei G, Angelico M, Attili AF, eds. *Epidemiology and prevention of gallstone disease*. Lancaster: MTP Press, 1984:26-30.
31. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, Carvallo P, Marshall G, Del Pino G, Nervi F. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998;115:937-946.
32. Sama C, Labate AMM, Taroni F, Barbara L. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Sem Liver Dis* 1990;3:149-158.
33. Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin Am* 1991;20(1):111-26.
34. Ho K-J, Lin X-Z, Yu S-C, Chen J-S, Wu C-Z. Cholelithiasis in Taiwan. Gallstone characteristics, surgical incidence, bile lipid composition, and role of beta-glucuronidase. *Dig-Dis-Sci*. 1995 Sept;40(9):1963-73.
35. Nagase M, Tanimura H, Setoyama M, Hikasa V 1978 Present features of gallstones in Japan. A collective review of 2144 cases. *American Journal of Surgery* 135:788-790.
36. Everhart JE, Khare M, Hill M. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-639.
37. Sampliner R E, Bennett P H, Comess L J et al 1970 Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *New England Journal of Medicine* 283:1358-1364.
38. Singh V, Trikha B, Nam C, Singh K, Bose S. Epidemiology of gallstone disease in Chandigarh: A community-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ;16(5):560-563.
39. Jeff Allen, Alfred Cuscieri, ChM, FRSE, FRCS. Cholelithiasis. *Medicine* 2004 Jun; section:1-10.
40. Bateson MC. Gallbladder disease prevalence and cholecystectomy rates. In: Capocaccia L, Ricci G, Angelico F, eds. *Recent advances in epidemiology & prevention of gallstone disease*. Lancaster: Kluwer, 1991.
41. Zhuang X, Li L. A case - control study of gallstone disease in female population in Taicang. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2000 Feb;21(1):44-7.

42. Hammarqvist F, Jacks J, Wernerman J. Effects on skeletal muscle amino acids and whole body nitrogen metabolism of total parenteral nutrition following laparoscopic cholecystectomy and given to healthy volunteers. *Clin-Nutr.* 1998 Oct; 17(5):205-10.
43. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, Capocaccia R, Menotti A, Okolicsanyi L, Ricci G, Lalloni L, Mariotti S, Sama C, Scafato E. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian study on Epidemiology of cholelithiasis. *Hepatology.* 1997 Oct;26(4):809-18.
44. Chapman B-A, Wilson I-R, Frampton C-M, Chishoim R-J, Stewart N-R, Eagar G-M, Allan R-B. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig-Dis-Sci.* 1996 Nov; 41(11):2222-8.
45. Kratzer W, Kachele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, Adler G, Beckh K, Muche R. Gallstone prevalence in Germany: the Ulm Gallbladder stone study. *Dig Dis Sci.* 1998 Jun;43(6):1285-91.
46. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S, and the GREPCO Group. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. *Hepatology* 1995;21:656-660.
47. Smith, D.A., Gee, M.I.: A dietary survey to determine the relationship between diet and cholelithiasis. *Am J Clin Nutr*; 32: 1519-26,1979. of Cholelithiasis (GREPCO) 1987 Diet and gallstones: results of an epidemiologic study performed in male civil servants. In: Barbara L, Bianchi Porro G, Cheli R, Lipkin M (eds) *Nutrition in gastrointestinal disease.* Raven Press, New York, pp 225-231.
48. Balzer K, Goebell H, Bretter N, Riiping KW, Leder LD. Epidemiology of gallstones in a German Industrial Town (Essen) from 1940-1975. *Digestion* 1986;33:189-197.
49. Acalovschi M, Dumitrascu D, Caiuser I, Ban A. Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian Town, a necropsy study. *Dig Dis* 1987;32(4):354-357.
50. GREPCO, The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II: Factors associated with the disease. *Hepatology* 1988;8(4):907-913.
51. Thijs C, Knipschild P, Van Engelshoven J. The prevalence of gallstone disease in a Dutch population. *ScandJ Gastroenterol* 1990;25:155-160.
52. Bertolotti M, Bertolotti S, Menozzi D. Ageing and bile acid metabolism: studies on 7 α hydroxylation of cholesterol in humans. In: Paumgartner G, Gerok W. *trends in bile acid research.* Lancaster: Kluwer Academic Publishers, 1989; 75-78.
53. Einarsson K, Nilsell K, Leijd B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids in the liver. *N Engl J Med* 1985; 313:277-282.
54. Wendtland-Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D. Prevalence of gallstones in the neonatal period. *Ultraschall Med* 1997 Apr;18(2):80-3.
55. Waldhausen JHT, Benjamin DR. Cholecystectomy is becoming an increasingly common operation in children. *Am J Surg.* 1999; 177:364-367.
56. Ada Cuevas, Juan Francisco Miquel, Maria Soleded Reyes, Silvana Zanlungo and Flavio Nervi. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *Journal of the American college of nutrition*, vol. 23, no. 3, 187-196 (2004).
57. Tandon RK, Saraya A, Paul S, Kapur BM. Dietary habits of gallstone patients in Northern India. *J Clin Gastroenterol* 1996;22(1):23-27.
58. Duque M-X, Moran S, Salmeron-Castro J, Kageyama M-R Rodriguez-Leal G, Ramos M-E, Uribe M.) Inverse association between plasma cholesterol and gallstone disease. *Arch-Med-Res.* 1999 May-Jun; 30(3): 190-7.
59. Cavallini A, Messa C, Mangini V, Argese V, Misciagna G, Giorgio I. Serum and bile lipids in young women with radiolucent gallstones. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1279- 1282.
60. Kono S, Kochi S, Ohyama S, Wakisaka A. Gallstones, serum lipids, and glucose tolerance among male officials of Self-Defense Forces in Japan. *Dig Dis Sci* 1988;33:839-844.
61. Tang W-H. Serum and bile lipid levels in patients with and without gallstones. *J-Gastroenterol.* 1996 Dec;31(6): 823-7.
62. Fu X, Gong K, Shen T, Shao X, Li G, Wang L, Sun Z, Li X. Gallstones and their chemical types in relation to serum lipids and apolipoprotein levels. *Chin-Med-J-(Engl).* 1997 May; 110(5): 384-7.
63. Jonkers,-I-J; Smelt,-A-H; Ledebouer,-M; Hollum,-M-E; Biemond.-I; Kuipers,-F; Stellaard,-F; Boverhof,-R; Meinders,-A-E; Lamers,-C-H; Masclee,-A-A. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut.* 2003 Jan; 52(1): 109-15.

64. Pagliarulo M, Frnari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A, Peracchi M, Conte D. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004 Feb;36(2):130-4.
65. Kesaniemi Y A, Koskenvuo M, Vuoristo M, Miettinen T A 1989 Biliary lipid composition in monozygotic and dizygotic pairs of twins. *Gut* 30:1750-1756.
66. Sarin S K, Negi V S, Dewan R, Sasan S, Saraya A 1995 High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology* 22:138-141.
67. Tseng M, De Vellis R.F, Maurer KR, Khare M, Kohlmeier L, Everhart J, Sandier RS. Food intake patterns and gallbladder disease in Mexican Americans. *Public Health Nutr* 2000;3(2):233-234.
68. Ruhl, C.E., Everhart, J.E.: Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol*; 152: 1034-8, 2000.
69. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):842-9.
70. Romero Diaz, Carlos A, Barrera Ortega, Luan C, Pascual Chirino, Claudio et al. Risk factors for lithiasis : Study in colecistectomizados patients. *Cuban Rev to cir, Mayo-ago.* 1999, vol.38, no.2, p.88-94.
71. Dowling,-R-H. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment-Pharmacol-Ther.* 2000 May; 14 Suppl 2: 39-47.
72. Juvonen T, Kervinen K, Kairaluoma MI. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E4 polymorphism. *Gastroenterology* 1993; 104:1806-1811.
73. Sperlongano P, Pisaniello D, Parmeggiani D, De Falco M, Agresti M, Parmeggiani U. Laparoscopic cholecystectomy in the morbidly obese. *Chir Ital.* 2002 May-Jun;54(3):363-6.
74. Ko CW, Beresford SA, Alderman B, Jarvik GP, Schulte SJ, Calhoun B, Tsuchida AM, Koepsell TD, Lee SP. Apolipoprotein E genotype and risk of gallbladder disease in pregnancy. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):18-23.
75. Socha,-P; Nowicka,-G; Jankowska,-I; Rujner,-J; Pawlowska,-J; Socha,-J. Apolipoprotein E polymorphism in alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Dig-Dis-Sci.* 2000 Apr; 45(4): 675-9.
76. Han,-T; Jiang,-Z; Suo,-G; Zhang,-S. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease. *Clin-Genet.* 2000 Apr; 57(4): 304-8.
77. Devesa,-F; Ferrando,-J; Caldentey,-M; Borghol,-A; Moreno,-M-J; Nolasco,-A; Moncho,-J; Berenguer,-J. Cholelithiasic disease and associated factors in a Spanish population. *Dig-Dis-Sci.* 2001 Jul; 46(7): 1424-36.
78. Tsimoyannis EC, Antoniou NC, Tsadoulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Surg.* 1994 Nov ;160(11) :627-31.
79. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puererium. *Hepatology* 1993; 17:1-4.
80. Gilat T, Konikoff F. -Pregnancy and the biliary tract. *Can J Gastroenterol* 2000;14 (Suppl D):55-59.
81. GREPCO, The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. *Am J Epidemiol* 1984;119:796-805.
82. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population: fertility period, pregnancies and exogenous female sex hormones. *Gut* 1988;29:433-439.
83. Abdel-Rahman HA, Hafez AS, Maymoun MM, el-Gendy SD, Abdo AS, Yonis AM, Abdel-Aziz S. Risk factors of gallstone disease in a sample of patients in Benha City. *J Egypt Public Health Assoc* 1993;68(1-2):205-227.
84. Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. The effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *BMJ* 1985;91:11-12.
85. Wheeler M, Hills LL, Laby B, Cholelithiasis: A clinical and dietary survey. *Gut* 1970; 11:430-437.
86. Scragg RK, McMichael AJ, Seamark RF. Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallstone disease: a case-control study. *BMJ* 1984;288:1795- 1799.
87. Boston Collaborative Drug Surveillance Program, "Surgically Confirmed Gallbladder Disease, Venous Thromboembolism, and Breast Tumors in Relation to Postmenopausal Estrogen Therapy," *New England Journal of Medicine* 290(1):15-19, 1974.
88. Petitti, D., Sidney, S., and Perlman, J., "Increased Risk of Cholecystectomy in Users of Supplemental Estrogen", *Gastroenterology* 94:91-95, 1988.

89. Nachtigall, L.E., Nachtigall, R. H., Nachti-gall, R. D., et al., "Estrogen Replacement Therapy II: A Prospective Study in the Relationship to Carcinoma and Cardiovascular and Metabolic Problems", *Obstetrics & Gy-necology* 54(1):74-79, 1979.
90. Kakar, F., Weiss, N., and Strite, S., "Non-Contraceptive Estrogen Use and the Risk of Gallstone Disease in Women", *American Journal of Public Health* 78(5):564-566,1988.
91. Petitti, D., "Gallbladder Disease and Use of Noncontraceptive Estrogens," *Geriatric Medicine Today* 9(3):56-63, 1990.
92. Grodstein, F., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., "Prospective Hormone Use and Cholecystectomy in a Large Prospective Study," *Obstetrics and Gynecology* 83(1):5-11, 1993.
93. Strom, B., Tamragouri, R., Morse, M., et al., "Oral Contraceptives and Other Risk Factors for Gallbladder Disease," *Clinical Pharmacology and Therapy* 39:335-341, 1986.
94. Bennion, L., Ginsberg, R., Garnick, M., et al., "Effects of Oral Contraceptives on the Gallbladder of Normal Women," *New England Journal of Medicine* 294(4): 189-192, 1976.
95. Richardson WS, Carter KM, Helm B, Garcia LA, Chambers RB, Keats BJ. Risk factors for gallstone disease in the laparoscopic era. *Surg Endosc.* 2002 Mar;16(3):450-2.
96. D'Amato, G., Cavallini, A., Mesa, C., et al., "Serum and Bile Lipid Levels in a Postmeno-pausal Woman After Percutaneous and Oral Natural Estrogens," *American Journal of Ob-stetrics and Gynecology* 160:600-601, 1989.
97. Mack, T., and Ross, R., "A Current Perception of HRT Risks and Benefits," *Osteoporosis: Physiological Basis, Assessment, and Treatment*, H.F. DeLuca and R. Mazess (eds.) (New York, NY: Elsevier Science Publishing Co., Inc., 1990).
98. Loff S, Kranzlin B, Moghadam M, Dzakovic A, Wessel L, Back W, Hosie S, Wirth H, Waag K-L. Parenteral nutrition-induced hepatobiliary dysfunction in infants and prepubertal rabbits. *Pediatr-Surg-Int.* 1999; 15(7):479-82.
99. Wesdorp,-I; Bosman,-D; de-Graaff,-A; Aronson,-D; van-der-Blij,-F; Taminiau,-J. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr.* 2000 Oct; 31(4): 411-7.
100. Καλογεροπούλου Χ, Τσιώτα Ε, Ζαμπάκης Π, Καρατζά Α, Παύλου Β, Μανταγός Σ. Αυτόματη διάλυση χολόλιθου σε πρώωρο νεογνό. Ανακοινώσεις παιδιατρικής κλινικής πανεπιστημίου Πατρών 2002.
101. Angelico,-M; Della-Guardia,-P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment-Pharmacol-Ther.* 2000 May; 14 Suppl 2: 54-7.
102. Wu,-Z-S; Yu,-L; Lin,-Y-J; Jun,-Z-J; Min,-W-S; Jun,-Y; Hua,-Z-B. Rapid intravenous administration of amino acids prevents biliary sludge induced by total parenteral nutrition in humans. *J-Hepatobiliary-Pancreat-Surg.* 2000; 7(5): 504-9.
103. Ruhl CE, Everhart JE. Assosiation of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology.* 2000 Feb;31(2):299-303.
104. Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Solomon CG, et al. A prospective study of physical activity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NTDDM) in women. *Am J Epidemiol* 1996;11:S73.
105. O'Rahilly S. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *Br Med J* 1997;314:955-9.
106. Kono S, Shinchi K, Ikeda N, Yanai F, Imanishi K. Prevalence of gallstone disease in relation to smoking, alcohol use, obesity, and glucose intolerance: a study of selfdefense officials in Japan. *Am J Epidemiol* 1992;136(12):787-794.
107. Gibney E J. Asymptomatic gallstones. *British Journal of Surgery* 1990; 77:368-372.
108. Del Favero G, Caroli A, Meggiato T, Volpi A, Scalon P, Puglisi A, Di Mario F. Natural history of gallstones in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis and Sciences* 1994; 39:1704-1707.
109. Angelico F, Del Ben M, Barbato A, Conti R, Urbinati G. Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy. The Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997; 29:249-254.
110. M Niemi, K Kervinen, A Rantala, H Kauma, M Paivansalo, M J Savolainen, M Lilja, Y A Kesaniemi. The role of apolipoprotein E and glycose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut* 1999;44:557-562.
111. Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Coneale M, Trevisan M. Insulin and gallstones-a population case-control study in southern Italy. *Gut* 2000;47:144-147.
112. Bennion L J, Grundy S M 1977 Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *New England Journal of Medicine* 296:1365-1371.

113. Kajiyama G, Oyamada K, Nakao S, Miyoshi A 1981 The effect of diabetes mellitus and its treatment on the lithogenicity of bile in man. *Hiroshima Journal of Medical Science* 30:221-227.
114. Chait A, Bierman E L, Albers J J 1979 Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts - mechanisms of insulin-induced stimulation. *Journal of Clinical Investigation* 64:1309-1319.
115. Lakshmanan M R, Neprokoeff C M, Ness G C et al 1973 Stimulation by insulin of rat liver hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol-synthesising activities. *Biochemistry, Biophysics Research Communications* 50:704-710.
116. Twisk J, Hoekman M F M, Lehmann E M, Meijer P, Mager W H, Princen H M G 1995 Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. *Hepatology* 21:501-510.
117. Heaton K W, Braddon F E M, Emmett P M et al 1991b Why do men get gallstones? Roles of abdominal fat and hyperinsulinaemia. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 3:745-751
118. Scragg R K R, Calvert G D, Oliver J R 1984b Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case-control study. *British Medical Journal* 289:521-525.
119. Raedsch,-R; Plachky,-J; Wolf,-N; Simonis,-G. Biliary lipids, lithogenic index and biliary drug concentrations during etofibrate and bezafibrate treatment. *Eur-J-Drug-Metab-Pharmacokinet.* 1995 Apr-Jun; 20(2): 113-8.
120. Εθνικός Οργανισμός φαρμάκων. Εθνικό συνταγολόγιο 1996, p: 129.
121. Herek O, Sarloglu A, Kocer N, Tiryaki A, Akkemik B. Biliary pseudolithiasis in childhood: a case report. *Eur J Pediatr Surg.* 1999 Oct ;9(5) :337-9.
122. Kearney DK, O'Donnell D. Iatrogenic gallstones: a ceftriaxone complication. *Australas Radiol.* 1998 Aug;42(3):236-7.
123. Maccherini M, Borlini G, Branchi M, Barbonetti C, Moretti P, Bonora G. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Pediatr Med Chir:* 1998 Sept-Oct;20(5):341-3.
124. Εθνικός Οργανισμός φαρμάκων. Εθνικό συνταγολόγιο 1996, p:241.
125. Εθνικός Οργανισμός φαρμάκων. Εθνικό συνταγολόγιο 1996. p:327.
126. Veysey MJ, Thomas LA, Mallet AI, Jenkins PJ, Besser GM, Wass JA, Murphy GM, Dowling RH. Prolonged large bowel transit increases serum deoxycholic acid: a risk factor for octreotide induced gallstones. *Gut* 1999 May;44(5):675-81.
127. Pereira SP, Hussaini SH, Murphy GM, Wass JA, Dowling RH, Octreotide increases the proportions of arachidonic acid-rich phospholipids in gall-bladder bile. *Aliment Pharmacol Ther* 2001 ;15(9):1435-1443.
128. Marcus S N, Heaton K W 1988 Deoxycholic acid and the pathogenesis of gallstones. *Gut* 29:522-533.
129. van Erpecum K J, Portincasa P, Gadellaa M, van de Heijning B J M, van Berge Henegouwen G P, Renoij W 1996 Effects of bile salt hydrophobicity on crystallisation of cholesterol in model bile. *European Journal of Clinical Investigation* 26:602-608.
130. Heaton K W 1994 Epidemiology and prevention (of gallstones). *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 6:852-856.
131. Misciangna G, Leoci C, Guerra V et al 1996 Epidemiology of cholelithiasis in Southern Italy. Part II: Risk factors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 8:585-593.
132. Apstein M D, Carey M C 1996 Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *European Journal of Clinical Investigation* 26:343-352.
133. Tabata M, Nakayama F. Bacteria and gallstones. Etiological significance. *Dig Dis Sci.* 1981 Mar;26(3):218-24.
134. Knecht BH. Experience with gastric bypass for massive obesity. *Am Surg.* 1978 Aug;44(8):496-504.
135. Nightingale J-M. Management of patients with a short bowel. *Nutrition.* 1999 Jul-Aug; 15(7-8):633-7.
136. Nightingale J-M. The short-bowel syndrome. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1995 Jun;7(6):514-20.
137. Qvist N. Review article: gallbladder motility after intestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 May;14 Suppl 2:35-8.
138. Hahm J, Park J, Cho Y, Eim C, Lee Y, Choi H, Yoon B, Lee M, Kee C, Park K, Lim H, Kwon S. Changes in gallbladder motility in gastrectomized patients. *Korean J Intern Med* 2000; 15(1): 19-24.

139. Deitel M, Petrow I. Incidence of symptomatic gallstones after bariatric operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1987 Jun;164(6):549-52.
140. Nightingale JM, Lennard-Jones JE. The short bowel syndrome: what's new and old. *Dig Dis* 1993;11(1):12-31.
141. Andersson H, Bosaeus I, Fasth S, Hellberg R, Hulten L. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(2):253-256.
142. Simon S. B. Chew, Tru Q. Ngo, Philip R. Douglas, Graham L. Newstead, Warwick Selby and Michael J. Solon. Cholecystectomy in patients with Crohn's Ileitis. *Diseases of the colon & rectum.* Nov 2003. Vol 46, number 11, p:1484-1488.
143. Brink MA, Mendez-Sanchez N, Carey MC. Bilirubin cycles enterohepatically after ileal resection in the rat. *Gastroenterology* 1996; 110:1945-57.
144. Jebbink MC, Heijerman HG, Masclee AA, Lamers CB. Gallbladder disease in cystic fibrosis. *Neth J Med* 1992;41(3-4):123-126.
145. Henschke CI, Teele RL. Cholelithiasis in children: recent observations. *J Ultrasound Med* 1983;2(11):481-484.
146. Maurizio Li Vecchi, Murizio Soresi, Rosa Cusimano, Antonio Carroccio, Ciro Corrado, Adriana Gioe and Giuseppe Montalto. Prevalence of biliary lithiasis in a Sicilian population of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 2321-2324.
147. Bond L. R, Hatty S R, Horn M E, Dick M, Meire H B, Bellingham A J. Gallstones in sickle cell disease in the United Kingdom. *British Medical Journal (Clin Res Ed)* 1987;295:234-236.
148. Goldfarb A, Grisaru D, Gimmon Z, Okon E, Leberant P, Rachmilewitz E A. High incidence of cholelithiasis in older patients with homozygous beta thalassemia. *Acta Haematologica* 1990; 83:120-122.
149. Soltero E, Cruz NI, Lopez RE, Alonso A. Cholecystectomy and right colon cancer in Puerto Rico. *Cancer* 1992 Jan 15;69(2):369.
150. Zeng Zs, Zhang ZF. Cholecystectomy and colorectal cancer in India. *Surg. Oncol.* 1993 Dec; 2(6):311-9.
151. Breuer NF, Katschinski B, Mortl E, Leder LD, Goebell H. Large bowel cancer risk in cholelithiasis and after cholecystectomy. Postmortem study. *Digestion* 1998;40(4):219-26.
152. Weitz H, Mayring K, Wiebecke B, Eder M. Cholecystectomy, cholelithiasis and cancer of the large intestine. *Dtsch Med Wochenschr.* 1983 Jan 14;108(2):53-7.
153. Paul J, Gessner F, Wechsler JG, Kuhn K, Orth K, Ditschuneit H. Increased incidence of gallstones and prior cholecystectomy in patients with large bowel cancer. *Am J Gastroenterol.* 1992 Sept;87(9):1120-4.
154. Adami cancer after cholecystectomy: absence of risk increase within 11-14 years. *Gastroenterology* 1983 Oct;85(4):859-65.
155. Apstein MD, Dalecki-Chipperfield K. Spinal cord injury is a risk factor for gallstone disease. *Gastroenterology* 1987; 92:966-968.
156. Trautwem EA. Dietetic influences on the formation and prevention of cholesterol gallstones. *Z Ernährungswiss* 1994;33(1):2-15.
157. Bosc, F.C., Deveau, C., Pftén, E.P., Delabre, B., Zanaldi, H., et al: Cholelithiasis and dietary risk factors: An epidemiologic investigation in Vidauban, Southeast France. *Dig Dis Sci*; 43(9): 2131-37, 1998.
158. MJ Stampfer, KM Maclure, GA Colditz, JE Manson and WC Willett. Risk of symptomatic gallstones in women with obesity. *AJCN* 1992; 55(3): 652-658.
159. Halsted, C-H. Obesity: effects on the liver and gastrointestinal system. *Curr-Opin-Clin-Nutr-Metab-Care.* 1999 Sep; 2(5): 425-9.
160. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut* 1989;30:528-34.
161. Nahum Mendez-Sanchez, Javier Lizardi-Cervera, and Misael Uribe. Prevention of gallstones during weight reduction. *Annals of internal medicine.* March;1996, vol 124, issue 5, page 533.
162. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary predictors of symptom-associated gallstones in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1990;52:916- 922.
163. Leitzmann, M., et al., Alcohol Consumption in Relation to Risk of Cholecystectomy in Women, *American Institute of Clinical Nutrition*, Vol. 78, 2003.
164. Maclure K M, Hayes K C, Colditz G A, Stampfer M J, Speizer F E, Willett W C 1989 Weight, diet and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *New England Journal of Medicine* 321:563-569.

165. Sichieri R, Everhart JE, Roth H. A prospective study of hospitalisation with gallstone disease among women: Role of dietary factors, fasting period, and dieting. *Am J Public Health* 1991 ;81:880-884.
166. Scragg RKR, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gallstone disease: a case-control study. *Br Med J* 1984;288:1113-9.
167. Lee S S, Wasiljew B K, Lee M J 1987 Gallstones in women younger than thirty. *Journal of Clinical Gastroenterology* 9:65-69.
168. Hendel,-H-W; Hojgaard,-L; Andersen,-I; Pedersen,-B-H; Paloheimo,-L-I; Rehfeld,-J-F; Gotfredsen,-A; Rasmussen,-M-H. Fasting gall bladder volume and lithogenicity in relation to glucose tolerance, total and intra-abdominal fat masses in obese non-diabetic subjects. *Int-J-Obes-Relat-Metab-Disord.* 1998 Apr; 22(4): 294-302.
169. Heaton K W, Braddon F E M, Mountford R A, Hughes A O, Emmett P W 1991a Symptomatic and silent gallstones in the community. *Gut* 32:316-320.
170. 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.
171. Haffner SM, Diehl AK, Stern M, Hazuda HP. Central adiposity and gallbladder diseases in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1989; 129(3):587-595.
172. Scragg R K R 1986 Aetiology of cholesterol gallstones. In: Bateson MC (ed) *Gallstone disease and its management*. MTP Press, Lancaster, pp 25-55.
173. Pixley, L., Mann, J.: Dietary factors in the aetiology of gallstones: A case control study. *Gut*; 29: 1511-15, 1988.
174. Sarles H, Crotte C, Gerolami A et al 1971 The influence of calorie intake and of dietary protein on the bile lipids. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 6:189-191.
175. Werner D, Emmett P M, Heaton K W 1984 The effects of dietary sucrose on factors influencing cholesterol gallstone formation. *Gut* 25:269-274.
176. Sarles H, Chabert C, Pommeau Y, Save E, Mouret H, Gerolami A. Diet and cholesterol gallstones. A study of 101 patients with cholelithiasis compared to 101 matched controls. *Am J Dig Dis* 1969;14:531-7.
177. Sarles H, Gerolami A, Bord A. Diet and cholesterol gallstones. A further study. *Digestion* 1978;17:128-34.
178. Jorgensen, I., Jorgensen, L.M.: Gallstones and diet in a Danish population. *Scand J Gastroenterol*; 24: 821-6, 1989.
179. Capron J P, Delamarre J, Herve M A et al 1981 Meal frequency and duration of overnight fast: a role in gallstone formation? *British Medical Journal* 283:1435.
180. Bloch H M, Thornton J R, Heaton K W 1980 Effects of fasting on the composition of gallbladder bile. *Gut* 21:1087-1089.
181. Sapna Syngal, Eugenie H. Coakley, Walter C. Willett, Tim Byers, David F. Williamson, and Graham A. Colditz. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Annals of internal medicine*, 16 March 1999; vol 130, issue 6, pages 471-477.
182. Liddle RA, Goldstein RB, Saxton I. Gallstone formation during weight-reduction dieting. *Arch Intern Med* 1989;149:1750-1753.
183. Yang H, Petersen G M, Roth M P, Schoenfield L J, Marks J W 1992 Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *American Journal of Clinical Nutrition* 37:912-918.
184. Spirt,-B-A; Graves,-L-W; Weinstock,-R; Bartlett,-S-J; Wadden,-T-A. Gallstone formation in obese women treated by a low-calorie diet. *Int-J-Obes-Relat-Metab-Disord.* 1995 Aug; 19(8): 593-5.
185. Kratzer, W., Kachele, V., Mason, R.A., Hay, B., Wifsneth, M., et al: Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition: The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastrol*; 32: 953-58, 1997.
186. Everhart J E 1993 Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Annals of Internal Medicine* 119:1029-1035.
187. Thijs C, Knipschild P, Leffers P. Is gallstone disease caused by obesity or dieting? *Am J Epidemiol* 1992; 135:2 74-2 80.
188. Ortega,-R-M; Fernandez-Azuela,-M; Encinas-Sotillos,-A; Andres,-P; Lopez-Sobaler,-A-M. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J-Am-Coll-Nutr.* 1997 Feb; 16(1): 88-95.
189. Marks JW, Bonorris GG, Albers G, Schoenfield LJ. The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in humans. *Gastroenterology.* 1992 Aug;103(2):566-70.

190. Festi,-D; Colecchia,-A; Larocca,-A; Villanova,-N; Mazzella,-G; Petroni,-M-L; Romano,-F; Roda,-E. Review: low caloric intake and gall-bladder motor function. *Aliment-Pharmacol-Ther.* 2000 May; 14 Suppl 2: 51-3.
191. Festi,-D; Colecchia,-A; Orsini,-M; Sangermano,-A; Sottili,-S; Simoni,-P; Mazzella,-G; Villanova,-N; Bazzoli,-F; Lapenna,-D; Petroni,-M-L; Pavesi,-S; Neri-M; Roda,-E. Gallbladder motility and gallstone formation in obese patients following very low calorie diets. Use it (fat) to lose it (well). *Int-J-Obes-Relat-Metab-Disord.* 1998 Jun; 22(6): 592-600.
192. Malhotra SL. Epidemiological study of cholelithiasis among railroad workers in India with special reference to causation. *Gut* 1968;9:290-5.
193. Attili, A., Scafato, E., Marchioli, R., Marfisi, R., and Festi, D., Diet and gallstones the cross-sectional MICOL results, *Hepatology*, Vol. 27, No. 6, pp1492-1498, 1998.
194. Andersen E, Hellstrom K. The effect of cholesterol feeding on bile acid kinetics and biliary lipids in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res* 1979;20:1020-1027.
195. Diehl AK, Haffner SM, Knapp JA, Hazuda HP, Stem MP, Dietary intake and the prevalence of gallbladder disease in Mexican Americans. *Gastroenterol* 1989;97:1527- 1533.
196. Arca M, Ciocca S, Morttali A, Capocaccia R, Angelico F, Aagelico M, Attili AF, Calvieri A, Capocaccia L, Conti R, et al. Erythrocyte fatty acid composition and gallstone disease: results of an epidemiological survey. *Am J Clin Nutr* 1987;46(1): 110- 114.
197. Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Gueixa 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;69:120-126.
198. Lee DW, Gilmore CJ, Bonorris G, Cohen H, Marks JW Cho-Sue M, Meiselman MS, Schoenfield LJ.. Effect of dietary cholesterol on biliary lipids in patients with gallstones and normal subjects. *Am.J Clin Nutr* 1985;42:414-420.
199. Den besten, L., Connor, W.E., Bell, S.: The effect of dietary cholesterol on the composition of human bile. *Surgery*; 73: 266-73,1973.
200. Dam, H., Prange, I., Kallenhauge, H.E., Fenger, H.I.: Studies on human bile IV: Influence of cholesterol in the form of eggs on the composition of bile in healthy subjects. *Z Ernaehrungswiss*; 10: 178- 87, 1971.
201. Thijs C, Knipschild P 1990 Legume intake and gallstone risk: results from a case-control study. *International Journal of Epidemiology* 19:660-663.
202. Thijs C, Knipschild P, Brombacher P 1990 Serum lipids and gallstones; a case-control study. *Gastroenterology* 99:843-849.
203. Misciagna, G., Centonze, S., Claudio, L., Guerra, V., Cisternino, A.M., et al: Diet, physical activity, and gallstones: A population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*; 69: 120-6, 1996.
204. Nahum Mendez-Sanchez, Veronica Gonzalez, Patricia Aguayo, Juan M. Sanchez, Miguel A. Tanimoto, Javier Elizondo and Misael Uribe. Fish Oil (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids Beneficially Affect Biliary Cholesterol Nucleation Time in Obese Women Losing Weight. *Journal of Nutrition.* 2001;(131):2300-2303.
205. Magnuson TH, Lillemoe KD, High RC, Pitt HA. Dietary fish oil inhibits cholesterol monohydrate crystal nucleation and gallstone formation in the prairie dog. *Surgery.* 1995 Sep;118(3):517-23.
206. Linos AD, Daras V, Linos DA, Kekis V, Tsoukas MM, Golematis V. Dietary and other risk factors in the aetiology of cholelithiasis: a case control study. *HPB Surg* 1989;1:221-227.
207. Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Role of nutrient fat and cholecystokinin in regulation of gallbladder emptying in men. *Dig Dis Sci* 1995;40:528-33.
208. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
209. Thornton, J.R., Emmet, P., Heaton, K.W.: Diet and gallstones: Effects of refined and unrefined carbohydrate diet on bile cholesterol saturation and bile acid metabolism. *Gut*; 24: 2-6,1983.
210. Alessandrini A, Fusco MA, Gatti E, Rossi PA. Dietary fibers and cholesterol gallstones: a case control study. *Ital J Gastroenterol* 1982;14:156-8.
211. Moerman CJ, Smeets FWM, Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men. A 25-year follow-up study (the Zutphen study). *Ann Epidemiol* 1994;4:248-54.
212. Daly ME, Vale C, Welker M, Alberti KGMM, Mathers JC. Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1072-85.

213. Ponz DeLeon M, Ferenderes R, Carulli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetes. *Dig Dis Sci* 1978;23:710-6.
214. Gilat, T., Horwitz, C., Halpern, Z., Bar Izhak, A., Feldman, C.: Gallstones and diet in Tel Aviv and Gaza. *Am J Clin Nutr*; 41: 336-42, 1985.
215. Mazzaferri E L, Starich G H, St Jeor S T 1984 Augmented gastric inhibitory polypeptide and insulin response to a meal after an increase in carbohydrate (sucrose) intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 58:640-645.
216. Reiser S, Bohn E, Hallfrisch J et al 1981 Serum insulin and glucose in hyperinsulinemic subjects fed three different levels of sucrose. *American Journal of Clinical Nutrition* 34:2348-2358.
217. Pastides H, Tzonou A, Trichopoulos D et al 1990 A case-control study of the relationship between smoking, diet and gallbladder disease. *Archives of Internal Medicine* 150:1409-1412.
218. Heaton K W 1984 The role of diet in the aetiology of cholelithiasis. *Reviews of Clinical Nutrition* 54:549-560.
219. Sama, C., Morselli Labate, A.M., Cornia, G.I., Rustieali, A.G., Faroni, F., et al: Diet and gallstones: A study on a general population. *Dig Dis Sci*; 31: 4338.
220. Smith, D.A., Gee, M.I.: A dietary survey to determine the relationship between diet and cholelithiasis. *Am J Clin Nutr*; 32: 1519-26, 1979.
221. Chung Lvi Tsai, Sc.D Michael F. Leitzmann, Walfer C. Willet and Edward L Giovannucci. Long-Term intake of dietary fiber and decreased risk of cholecystectomy in women. *American Journal of Gastroenterology*. Volume 99 Issue 7 Page 1364 - July 2004.
222. Moran S, Uribe M, Prado ME, de la Mora G, Munoz RM, Perez MF, Milke P, Blancas JM, Dehesa M. Effects of fiber administration in the prevention of gallstones in obese patients on a reducing diet. A clinical trial. *Rev Gastroenterol Mex* 1997 Oct-Dec;62(4):266-72.
223. Diehl A K 1991 Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 20:1-20.
224. Nervi F, Covarrubias C, Bravo P. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology* 1989; 96:825-830.
225. Heaton KW, Emmett PM, Symes CL, Braddon FM. An explanation for gallstones in normal weight women: slow intestinal transit. *Lancet* 1993;341:8-10.
226. Schwesinger WH, Kurtin WE, Page CP, Stewart RM, Johnson R. Soluble dietary fiber protects against cholesterol gallstone formation. *Am J Surg*. 1999 Apr;177(4):307-10.
227. Heaton K W 1987 Effect of dietary fibre on biliary lipids. In: Barbara L, Bianchi Porro G, Cheli R, Lipkin M (eds) *Nutrition in gastrointestinal disease*. Raven Press, New York, pp 213-222.
228. Hood K A, Gleeson D, Ruppin D C et al 1993 Gallstone recurrence and its prevention: the British/Belgian Gallstone Study Group's post-dissolution trial. *Gut* 34:1277-1288.
229. Fiona, P., Mann, J.: Dietary factors in aetiology of gallstones: A case-control study. *Gut*; 29: 1511-5, 1988.
230. Chung-Jyi Tsai, Michael F. Leitmann, Walter C. Willett and Edward L. Giovannucci. Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US Women. *Am J Epidemiol* 2004; 160:11-18.
231. Mahfouz-Cercione S, Johnson JE, Liepa GU. Effect of animal and vegetable protein on gallstone formation and biliary constituents in the hamster. *Lipids*. 1984 Jan;19(1):5-10.
232. Simon, J.A., Hudes, E.S.: Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health*; 88: 1208-12, 1998.
233. Acalovschi M, Blendea D, Feier C, Letia AI, Ratiu N, Dumitrascu DL, Veres A. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case control study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1856-60.
234. Worthington, -H-V; Hunt, -L-P; McCloy, -R-F; MacLennan, -I; Braganza, -J-M. A pilot study of antioxidant intake in patients with cholesterol gallstones. *Nutrition*. 1997 Feb; 13(2): 118-27.
235. Braganza JM. A radical view of gallstone aetiology. *Med Hypoth* 1995; 45:510-6.
236. Johnston, -S-M; Murray, -K-P; Martin, -S-A; Fox-Talbot, -K; Lipsett, -P-A; Lillemoen, -K-D; Pitt, -H-A. Iron deficiency enhances cholesterol gallstone formation. *Surgery*. 1997 Aug; 122(2): 354-61; discussion 361-2.
237. Tuzhilin S, et al. The treatment of patients with gallstones by lecithin. *Amer J Gastroenterology* 1976; 65:231-5.

238. Hidenori O, et al. Lecithin hydrophobicity modulates the process of cholesterol crystal nucleation and growth in supersaturated model bile systems. *Biochem J* 1996; 318:139-44.
239. David Wolfson, N.D. Getting Gallstone Relief. *Nutrition Science News* January 2000;649.
240. Nassuato G, et al. Effect of silibinin on biliary lipid composition : experimental and clinical study. *J Hepatol* 1991; 12:190-5.
241. Von Bergmann K, et al. Administration of terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones. *Klin Wochenschr* 1987; 65:458-62.
242. Somerville KW, et al. Stones in common bile duct: experience with medical dissolution therapy. *Postgrad Med J* 1985; 61:313-6.
243. Murray M, Pizzorno J. *Encyclopedia of natural medicine*, 2nd ed. Rocklin (CA):Prima Publishing;1998. p 483.
244. Houmard J A, Wheeler W S, McCammon M R et al 1991 Effects of fitness level and the regional distribution of fat on carbohydrate metabolism and plasma lipids in middle- to older-aged men. *Metabolism* 40:714-719.
245. Kato I, Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH. Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci* 1992; 37:784-90.
246. Xiao ZL, Chen Q, Amaral J, Biancani P, Jensen RT, Behar J. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol*. 1999 Jun;276(6 Pt 1):G1401-7.
247. Chuang,-C-Z; Martin,-L-F; LeGardeur,-B-Y; Lopez,-A. Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am-J-Gastroenterol*. 2001 Jun; 96(6): 1860-5.
248. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci E. Recreational physical activity and risk for cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341(11):777-788.
249. Liu F, Kondo T, Toda Y. Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly active men. *Int J Sports Med* 1993;14:465-7.
250. Eriksson J, Toimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997;40:125-35.
251. Sarles H, Chalvet M. Statistical studies of dietary risk factors in the pathogenesis of human cholelithiasis. *Sem Hop Paris* 1957;58:3424-8
252. Kono, S., Eguchi, H, Honjo, S., et al., Cigarette smoking, alcohol use, and gallstone risk in Japanese men, *Digestion*, 65:177-183, 2002.
253. La Vecchia, C., Decarli, A., Franceschi, S., Ferraroni, M., and Pagano, R., Prevalence of chronic diseases in alcohol abstainers, *Epidemiology*, Vol. 6, No. 4, pp436-438, 1995.
254. Okamoto, M., Yamagata, Z., Takeda, Y., Yoda, Y., Kobayashi, K., and Fujino, M., The relationship between gallbladder disease and smoking and drinking habits in middle-aged Japanese, *Journal of Gastroenterology*, 37:455-462, 2002.
255. Sahi, T., Paffenbarger, R., Hsieh, C., and Lee, I, Body mass index, cigarette smoking and other characteristics as predictors of self-reported physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni, *American Journal of Epidemiology*, 147:644-651, 1998.
256. Leitzmann, M., Giovannucci, E., Stampfer, M., et al., Prospective study of alcohol consumption patterns in relation to symptomatic gallstone disease in men, *Alcohol Clinical and Experimental Research*, 23:835-841,1999.
257. Thornton J, Symes C, Heaton K 1983 Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 2:819-822.
258. Diehl AK, Haffner SM, Hazuda HP, Stern M. Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones? *Am J Public Health* 1987;77:841-5.
259. Leitzmann, M.F., Willet, W.C., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Spiegelman, D., et al: A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA*; 281: 2106- 2112, 1999.
260. Layde, P., Vessey, M.P., Yeates, D.: Risk factors for gall-bladder disease: A cohort of young women attending family planning clinics. *J Epidemiol Community Health*; 36: 274-8, 1982.
261. Bjorkhem,-I; Diczfalusy,-U. Oxysterols: friends, foes, or just fellow passengers? *Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol*. 2002 May 1; 22(5): 734-42.
262. Murray FE, Logan RF, Hannaford PC, Kay CR. Cigarette smoking and parity as risk factors for development of symptomatic gall bladder disease in women: results of the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Gut*. 1994 Jan;35(1):107-11.

263. Misciangna G, Leoci C, Guerra V et al 1996 Epidemiology of cholelithiasis in Southern Italy. Part II: Risk factors. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 8:585-593.
264. McMichael AJ, Baghurst PA, Scragg RK. A case-control study of smoking and gallbladder disease: importance of examining time relations. *Epidemiol* 1992;3:519-522.
265. Thornton J, Symes C, Heston K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983;2:819-22.
266. Kune G. Diet. In: Kune G, ed. *Causes and control of colorectal cancer. A model for cancer prevention*. Boston: Kluwer Academic Publisher, 1996.
267. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-6.
268. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998 ; 128-8.
269. World Health Organisation. "Obesity: preventing and managing the global epidemic". Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997 (WHO/NUT/NCD/98.1), 1998 : 276p.
270. Recommedations pour le Diagnostic, la Prevention et la Traitement de l' Obesite. Association Francaise pour l'etude du diabete et des maladies metaboliques (ALFEOIAM). Societe de nutrition et de dietetique de langue francaise (SNDLF) *Diabetes & Metabolism*, suppl 2, vol. 24 1998: 48p.
271. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland "Integrating prevention with weight management." Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh, Royal College of Physician 1996.
272. Willett WC, Dietz WH, Colditz GC. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341:427-434.
273. Pazzi P, Scagliarini R, Sghinolfi D, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and gallstone disease prevalence: a case control study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1420-1424.
274. Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg* 1993;165:541-548.
275. R.R.S.H. Greaves L.J.D, O'donnell, M.J.G. Farthing. Differential Effect of Prostaglandins on Gallstone-Free and Gallstone-Containing. *Digestive Diseases and Sciences* 45 (12): 2376-2381, December 2000.
276. Das A, Baijal SS, Saraswat VA. Effect of aspirin on gallbladder motility in patients with gallstone disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two dosage schedules. *Dig Dis Sci*. 1995 Aug;40(8):1782-5.
277. Lubin F, Chetrit A, Lusky A, Modan M. Methodology of a two-step quantified nutritional questionnaire and its effects on results. *Nutr Cancer* 1998;30(1):78-82.
278. Lubin F, Rozen P, Arieli B, Farbstein M, Knaani Y, Bat L, Farbstein H. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:79-85.
279. Andersen LF, Nes M, Lillegaard IT, Sandastad B, Bjorneboe GE, Drevon CA. Evaluation of a quantitative food frequency questionnaire used in a group of Norwegian adolescents. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(8):543-554.
280. Shimizu H, Ohwaki A, Kurisu Y, Takatsuka N, Ido M, Kawakami N, Nagata C, Inaba S. Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Jaon. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:38-44.
281. Paul A, Troidl H, Gay K, Viell B, Bode C. Dyspepsia and food intolerance in symptomatic gallstone disease. Does cholecystectomy help; *Chirurg*. 1991 Jun;62(6):462-6.
282. Stefaniak T, Vingerhoets A, Babinska D et. al. Psychological factors influencing results of cholecystectomy. *Scand. J. Gastroenterol*. 2004 Apr;39(4):408.
283. Abu Farsakh NA, Stietieh M, Abu Farsakh FA. The postcholecystectomy syndrome. A role for duodenogastric reflux. *Clin Gastroenterol*. 1996 Apr;22(3):197-201.
284. Aksenova EM, Vakhrushev IaM. The pathogenesis of liver functional disorders after cholecystectomy in cholelithiasis. *Ter Arkh*. 1999;71(2):48-52.
285. Peterli R, Merki L, Schuppisser JP, Ackermann C, Herzog U, Tondelli P. Postcholecystectomy complaints one year after laparoscopic cholecystectomy. Results of a prospective study of 253 patients. *Chirurg*. 1998 Jan;69(1):55-60.
286. Brown TH, Walton G, Cheadle WG, Larson GM. The alkaline shift gastric Ph after cholecystectomy. *Am J Surg*. 1989 Jan;157(1):58-65.
287. Svensson JO, Gelin J, Svanvik J. Gallstones, cholecystectomy, and duodenogastric reflux of bile acid. *Scand J Gastroenterol*. 1986 Mar;21(2):181-7.

- 288.** Schoenemann J, Zeidler J. Sequelae of cholecystectomy. *Gastroenterol.* 1997 Feb;35(2):139-45.
- 289.** Frances Fishbach, RN, BSN, MSN. Εγχειρήδιο Εργαστηριακών Εξετάσεων. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- 290.** Γ. Παπανικολάου. Σύγχρονη διατροφή και διαιτολογία. Τέταρτη έκδοση 1997, σελίδες:176-180.

