

KALKULOZA ŽUČNE KESICE

Miodrag N. Krstić, Rada Ješić, Goran Janković

Sažetak: Prevalenca holelitijaze u odrasloj populaciji je oko 8% i progresivno se uvećava sa starenjem. Najmanje 80% bolesnika nema nikakve tegobe. Patogeneza holesterolskih konkremenata je multifaktorijalna i makar jednim delom zavisna od genetskih činioca. Tipičan simptom holelitijaze je bilijarna kolika koja kreće pod desnim rebarnim lukom, iradira pozadi i obično traje manje od 12 sati. Atipične prezentacije bolesti su česte i u velikoj meri otežavaju postavljanje pravovremene dijagnoze. Asimptomatska bolest ne zahteva terapiju. Simptomatska holelitijaza najčešće se laparoskopski operiše mada se digestivne tegobe javljaju u više od 20% operisanih. Laparaskopska holecistektomija nije umanjila stopu mortaliteta, morbiditeta i cenu koštanja operacije.

Ključne reči: žučna kesica, kalkuloza.

Abstract: The prevalence of gall-bladder stones in adult population is around 8% worldwide and is gradually increasing with aging. At least 80% of stones do not cause symptoms. Pathogenesis of cholesterol gall stones is multifactorial and at least in a part under the genetic control. Typical symptoms include biliary colic right quadrant pain, radiating to the back and lasting usually less than 12 hours. Atypical presentations are common and can make the diagnosis challenging. Asymptomatic gall stones require no treatment. Symptomatic disease is usually treated by laparoscopic cholecystectomy which reveals the pain, but at least 20% of patients still have digestive symptoms afterwards. However, laparoscopic procedure has not reduced overall mortality, morbidity and the cost of surgery.

Key words: gall bladder, stones.

Klinički Centar Srbije, Beograd
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
e-mail: miodragkrstic@kes.ac.yu

Uvod

Velika je misterija zašto uopšte imamo žučnu kesicu? Ovo pitanje proganja anatome i kliničare već duže od stotinu godina ali se valjan odgovor još uvek ne nazire (1). Konji, golubovi i pacovi rađaju se bez holeciste, ali to im uopšte ne smeta da žive bez ikakvih problema. Iskustvo nas uči da žučna kesica nije neophodna za normalno varenje obzirom da milioni holecistektomiranih pacijenata po pravilu nemaju maldigestivne tegobe (1).

Osnovna funkcija holeciste je da služi kao rezervoar i koncentrador za žuč koja se luči u jetri. Žučna kesica se kontrahuje da bi izbacila koncentrovanu žuč u duodenum nakon masnog obroka, ali se istovetan proces odigrava i nakon konzumiranja bilo kakve druge hrane, pa čak i nakon pijenja vode. Kliničarima se najčešće, sa dosta rezona, čini da je osnovna uloga holeciste da im zadaje puno muke i posla u svakodnevnom radu. (1-6).

EPIDEMIOLOGIJA

Holelitijaza predstavlja najčešći abdominalni razlog za hospitalizaciju bolesnika i kod nas i u razvijenim zemljama Zapadne Evrope i u SAD. Smatra se, recimo, da u Velikoj Britaniji više od 5 miliona ljudi boluje od kamenčića u žučnoj kesici (2). Na svu sreću, više od 80% bilijarnih konkremenata nikada ne uzrokuje tegobe (3). S obzirom da je ukupan broj obolelih veoma veliki, ne čudi stoga činjenica da je holecistektomija najčešća abdominalna intervencija, i da se godišnje u Engleskoj blizu 50 000 ljudi podvrgne ovoj operaciji (2,3). I u našoj zemlji situacija je slična mada se sistematske epidemiološke studije ne sprovode.

Tačnu incidencu i prevalencu ovoga stanja nije lako odrediti s obzirom da se najčešće radi o asimptomatskoj bolesti. Tek masovna primena abdominalnog ultrazvuka u skriningu opšte populacije omogućila je dobijanje relevantnih podataka (4,5). Alternativno epidemiološko oruđe su obdukcione studije čija je, pak, manjkavost nemogućnost dobijanja informacija o tegobama zaživotno (6). U Zapadnoj populaciji prevalenca bolesti se progresivno uvećava sa

starenjem, tako da u uzrasnoj dobi od 40 godina oko 8% ljudi ima holelitijazu da bi se u dobi od 60 godina taj postotak uvećao čak do 20% (2). Tradicionalna lekarska zabluda u celom svetu je da se holelitijaza većinom javlja u gojaznih žena, s obzirom da 11% osoba ženskog pola ima kamenčiće u 40. godini ali i oko 45% muškaraca starijih od 90 godina – Grafikon 1.

U drugim delovima sveta incidenca holelitijaze veoma varira. Indijanska poulacija Čilea, Perua i Sjedinjenih Država veoma je ugrožena tako da je prevalenca bolesti u žena te rase blizu 100% (1-5). Genetski faktori svakako da imaju ulogu u ovom fenomenu. S druge strane, u Saudijskoj Arabiji holelitijaza je bila odsutna sve do pre 50 godina, od kada u ovoj zemji počinje da se primenjuje zapadni način ishrane. Danas je holelitijaza u Arabiji podjednako česta kao i u Britaniji što nameće zaključak da i faktori spoljnje sredine imaju veliki epidemiološki značaj (3).

PATOGENEZA

Normalna žuč se sastoji iz žučnih soli (uglavnom holna i henodeoksiholna kiselina), na koje otpada oko 70% ukupnog volumena žuči, zatim fosfolipida (lecitin) koji zaprema oko 22% volumena, holesterola 4%, bilirubina 0,3% i blizu 3% predstavljaju razne proteinske frakcije (2).

Kamenčići u holecisti mogu se konvencionalno klasifikovati na pretežno holesterolske, bilirubinske i mešovite.

Holesterolski konkrementi su ubedljivo najčešće zastupljeni u Zapadnoj hemisferi i na njih otpada više od 80% svih kalkulusa. Oni su po pravilu bele boje.

Bilirubinski konkrementi su izrazito crni, sastoje se pretežno od kalcijum bilirubinata i zastupljeni su sa oko 10-15% u ukupnom broju.

Mešoviti konkrementi su braon boje, veoma su retki u Evropi ali su daleko najčešći tip konkremenata na Dalekom Istoku i u Africi.

U kliničkoj praksi klasifikacija konkremenata nema većeg značaja s obzirom da je rizik od hiruških komplikacija (kolika, žutica, pankreatitis) potpuno nezavistan od tipa konkrementa (3).

Patogeneza holelitijaze se, međutim, potpuno razlikuje kod različitih tipova konkremenata.

Žuč u holecisti, slikovito govoreći, predstavlja nestabilno koncentrovanu „**supu hemijskih problema**” i kamenčići nastaju kada dodje do poremećaja rastvorljivosti holesterola ili bilirubina (2).

Bilirubinski konkrementi nastaju u slučajevima kada je produkcija bilirubina patološki velika, pa visoka koncentracija u žuči dovodi do taloženja bilirubina u lumen holeciste. Bilirubinski konkrementi se stoga javljaju u urođenim i stečenim hemoliznim anemijama kao i u cirozi jetre.

Braon kamenčići nastaju zbog infekcije bilijarnih puteva sojevima E.Coli i Klebsielle koji produkuju beta glukuronidazu koja konvertuje rastvorljivi konjugovani bilirubin u nerastvorljivi nekonjugovani koji se, takođe, taloži u lumenu holeciste. Izgleda da i parazit A.Lumbricoides ima isti mehanizam delovanja. Ovaj tip kalkuloze veoma je čest na Dalekom Istoku.

Patogeneza holesterolske litijaze je multifaktorijalna i kompleksna (6-13). Holesterol je hidrofobni molekul koji u hidrofilnoj žuči postaje rastvorljiv zahvaljujući kombinovanom delovanju žučnih soli i lecitina sa kojima formira mešovite micle (9). Ukratko govoreći, rizik za taloženje holesterola u direktnoj je korelaciji sa koncentracijom holesterola u žuči i inverznoj korelaciji sa koncentracijom lecitina i žučnih soli. Razični faktori za nastanak holesterolske litijaze su navedeni u Tabeli 1.

Enterohepatička recirkulacija žučnih soli neophodna je za održavanje normalnog bilijarnog pula ovih molekula. Endogena sinteza žučnih soli je limitirana na nivou koji je mnogo manji od njihove normalne dnevne ekskrecije preko jetre. Zbog toga brojne bolesti digestivnog tubusa mogu da oštete ovaj bilijarni pul soli, a pre svega Kronova bolest kao i hirurške reskcije terminalnog ileuma gde se reapsorpcija žučnih soli ekskluzivno i odigrava. Sve ove bolesti su zbog te činjenice jasan faktor rizika za holelitijazu. Poremećaj motiliteta holeciste takođe pogoduje nastanku kamenčića jer svaka staza produžava vreme zaostajanja litogenih materija u organu i samim tim podstiče njihovo taloženje.

Jedini prirodni način eliminacije holesterola iz organizma je ekskrecija preko žuči. Zbog toga je razumljivo da dijeta bogata mastima i gojaznost pogoduju nastanku konkremenata. Postoji opšta saglasnost da gojaznost uzrokuje holelitijazu (14,15). Postoji direktna veza između morbidne gojaznosti i holelitijaze, ali i jasna direktna korelacija sa naglim mršavljenjem i barijatrijskom hirurgijom (16). Holelitijaza se kod vegetarijanaca javlja veoma retko (17). Male količine alkohola, takođe, smanjuju rizik od nastanka kamenčića (18,19). Izgleda da i umerena fizička aktivnost, aspirin i drugi nesteroidni antireumatici imaju protektivno delovanje (2). Estrogeni hormoni (ženski pol, trudnoća i oralni kontraceptivi) povećavaju holesterolsku ekskreciju putem žuči i na taj način podstiču nastanak holelitijaze.

Odavno se pretpostavlja da i genetski faktori imaju ulogu u nastanku holesterolske litijaze. Ranije epidemiološke studije ukazale su na višu prevalencu holelitijaze kod bliskih rođaka osoba ženskog pola sa simptomatskom bolešću (20,21). Postoji i ogromna prevalenca holelitijaze u Indijanaca u SAD i Čileu. Prava genetska osnova ovih stanja tek počinje da se nazire poslednjih godina (22-24). Pokazano je da neki sojevi transgeničnih miševa u kojima su MDR-2 geni odstranjeni nisu u stanju da sekretuju fosfolipide u žuč (22). Ovi geni kodiraju sintezu kanalikularnog proteina koji treba da transpotuje fosfolipide sa unutrašnje na spoljašnju polovinu kanalikularne membrane. Izgleda da i kod ljudi, geni MDR-3 klase imaju ulogu u nastanku litijaze (23-4).

Poslednjih godina se razvio još jedan sasvim nov patogenetski koncept, tako da je „**litogenoj jetri**”, „**krivoj holecisti**” pridodat i „**lenj kolon**” kao faktor nastanka holelitijaze (7,8).

Kod negojaznih žena sa holelitijazom vreme tranzita kroz intestinum i kolon je za 20 sati duže nego kod žena bez holelitijaze (25). Nazire se patogenetska uloga sporijeg crevnog tranzita u nastanku litijaze. Hidrofobna deoksiholna žučna kiselina prisutna je u dvostruko višoj koncentraciji u žuči obolelih od holesterolske litijaze u odnosu na zdrave (26). Ova kiselina značajno ubrzava precipitaciju holesterola. Dugo zadržavanje sadržaja u crevima, preko delovanja anaerobnih bakterija pomaže stvaranje deoksiholne

kiseline (27). Danas bi se moglo reći da spontana konstipacija predstavlja faktor rizika za nastanak holecistitisa (8). Preliminarne studije ukazuju da dijeta bogata nerastvorljivim vlaknima može da odigra značajnu ulogu u prevenciji holecistitisa.

KLINIČKA SLIKA

Najčešća klinička prezentacija holecistitisa je tipičan bilijarni bol (kolika) mada se ne tako retko mogu javiti i atipične tegobe koje značajno otežavaju dijagnostiku. Tipičan bilijarni bol nastaje iznenada u epigastrijumu ili pod desnim rebarnim lukom, veoma je jakog intenziteta i obično se širi pozadi između lopatica. Iako se naziva kolikom, bilijarni bol retko fluktuiru u intenzitetu, a traje od 15 minuta do 24 časa. Mučnina i povraćanje često prate bol koji je u osnovi visceralan i nastaje kao posledica distenzije holeciste zbog opstrukcije izvodnog kanala kalkulusom. Bol koji traje duže od 24 sata obično je praćen ježom i povišenom temperaturom, pa ukazuje na akutni holecistitis koji zahteva promptnu hospitalizaciju. Bol se može javiti i pod levim rebarnim lukom i retrosternalno.

Veliki problemi se mogu javiti kada su tegobe atipične i nejasne. Godišnje blizu 25% odraslog stanovništva potraži pomoć lekara zbog dispeptičnih tegoba, a među njima najmanje 8% ima uglavnom asimptomatsku holecistitisa. Kamenčići u holecisti se često sasvim bezrazložno okrivljuju za digestivne smetnje. Rana sitost, intolerancija masne hrane i mučnina su česti simptomi u opštoj praksi i obično se pripisuju uzgredno nađenoj holecistitisi. U većini slučajeva iritabilni kolon je glavni uzrok raznih dispeptičnih tegoba. S obzirom da laparaskopska hirurgija danas predstavlja terapiju izbora za simptomatsku holecistitisa, potrebno je sa sigurnošću uveriti se da tegobe koje pacijent oseća predstavljaju posledicu kamenčića u holecisti. Nekada je veoma teško doneti ispravnu odluku i ne čudi stoga podatak da najmanje 20% pacijenata nakon intervencije ima iste tegobe kao i pre operacije (2,3). Činjeni su brojni pokušaji da se utvrdi kardinalna kombinacija simptoma koja odgovara simptomatskoj holecistitisi (1-4).

Do sada najambiciozniji poduhvat ovog tipa obavljen je u Italiji gde je u nacionalnoj, multicentričnoj studiji analizirano oko 30 000 pacijenata (10). Napravljeno je i „**drvo verovatnoće**” koje predstavlja razne kombinacije simptoma sa procentualnim rizikom za prisustvo simptomatske holelitijaze. Najveći rizik prisustva simptomatske holelitijaze (89%) nosi kombinacija jakog bola u epigastrijumu ili pod desnim rebarnim lukom, koji se širi između lopatica, tera obolelog da legne, nije praćen gorušicom a crevno pražnjenje ne dovodi do olakšanja tegoba.

DIJAGNOZA

Abdominalna ultrasonografija predstavlja metodu izbora za dijagnozu holelitijaze. Specifičnost i senzitivnost ultrasonografije u dokazivanju kalkulusa većih od 4mm je preko 95% (1-4). Patognomoničan sonografski znak holelitijaze je kružna, hiperehogena promena, varijabilnog promera, koja se slobodno kreće u lumenu organa i daje obaveznu senku (slika 1). Veoma je važno razlikovati konkrement od polipa, koji predstavlja drugu najčešću leziju holeciste. Polip je, takodje, kružan i hiperehogen, međjutim, on je po pravilu fiksiran za zid organa i nikada ne daje senku (slika 2). Polipoza i holelitijaza su često udružene. U suspektnim stanjima, kada je UZ nalaz nejasan ili negativan, pregled treba ponoviti za par dana s obzirom da mali konkrementi mogu da se sakriju u vrat organa i na taj način postanu privremeno nevidljivi. Peroralna holecistografija je danas potpuno izbačena iz upotrebe kao zastarela metoda.

Ultrasonografija je metod izbora i za dokazivanja komplikacija holelitijaze, kao što su akutni holecistitis, hidrops (sa ili bez empijema) – slika 3 i gangrena kod koje je zid zadebljao a lumen ispunjen nekrotičnim debrijem – slika 4. Holedoholitijaza se već ne može uvek otkriti klasičnim ultrazvukom zbog gasova u duodenumu koji onemogućavaju vizualizaciju distalnog holedohusa. Specifičnosti ultrazvuka u dokazivanju holedoholitijaze je takođe oko 95%, ali je senzitivnost veoma niska i ne prelazi 40% - slika 5. Endoskopska ultrasonografija je danas metoda izbora za dijagnozu holedoholitijaze u neikteričnih bolesnika (3).

TERAPIJA

Asimptomatska holecistitisa ne leči se s obzirom da rizik hirurške intervencije prevazilazi potencijalnu korist. Karcinom holeciste obično nastaje na terenu hronične holecistitise, ali je njegova incidenca veoma niska i ne prelazi broj od 1: 5000 kalkuloznih holecisti. Hirurške komplikacije holecistektomije su daleko češće (1:500).

Bilijarnu koliku treba najpre medikamentno lečiti. Nesteroidni antireumatici (Intramuskularno ili per rectam) su danas prva linija terapije kolike. Iako je akutni holecistitis u početku hemijski izazvana inflamacija, sekundarna bakterijska infekcija je česta tako da je razumno dati antibiotike širokog spektra od 5-7 dana.

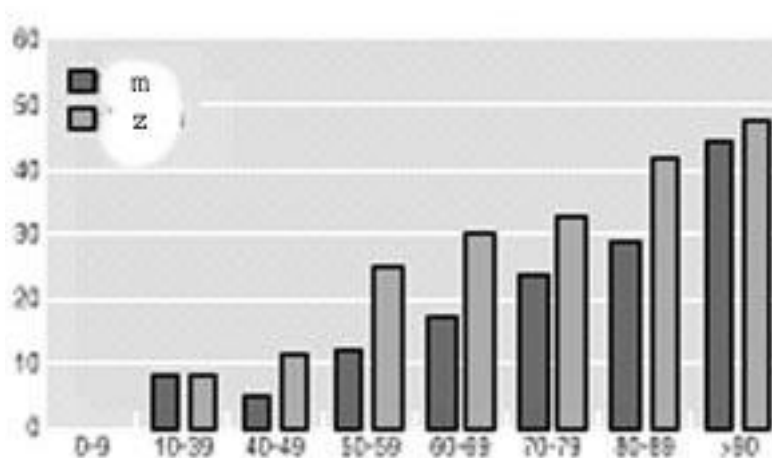
Simptomatska holecistitisa se definitivno rešava hirurškom holecistektomijom, klasičnom ili laparaskopskom. Vodeće hirurško načelo već duže od sto godina je da se **holecista ne vadi zbog prisustva kalkulusa već zbog sklonosti da kalkuluse stvara**. Ovaj razuman postulat važi u potpunosti i danas. U bogatim zemljama Zapada, laparaskopska holecistektomija je metoda izbora s obzirom da je postoperativni oporavak mnogo brži, bol i ožiljak manji i u većini slučajeva pacijenti su zadovoljniji. Važno je, ipak, istaći da se pri laparaskopskoj hirurgiji nije smanjio ni mortalitet ni morbiditet u odnosu na klasičnu intervenciju (2,6). Izgleda da su ozbiljne postoperativne komplikacije (presecanje glavnog žučnog voda) čak češće pri laparaskopskoj operaciji. Ultrazvukom vođena holecistektomija je palijativna intervencija kod osoba kod kojih je hirurški zahvat kontraindikovano.

Ambiciozno zamišljene tehnike shock wave litotripsije i disolucije konkremenata lekovima su u eri laparaskopske holecistektomije potpuno pale u zaborav.

Hirurške komplikacije holecistitise su akutni holecistitis, hidrops holeciste, gangrena, holecistektomija, ikterus, pankreatitis i bilijarni ileus. Komplikacije se po pravilu moraju rešavati hirurški iako su postoperativne komplikacije čak 10 puta češće nego pri elektivnoj intervenciji.

Akalkulozni holecistitis je redak entitet koji se može javiti kod insulin zavisnih dijabetičara usled infekcije anaerobima ali i kod ranije zdravih osoba. Dijagnoza ovog entiteta je dosta teška. Kod dijabetičara ovo stanje se rešava holecistektomijom, dok je terapija

inače zdravih osoba empirijska. Endoskopska sfinkterektomija Oddijevog sfinktera kod nekih pacijenata dovodi do simptomatskog zalečenja, mada su recidivi česti.

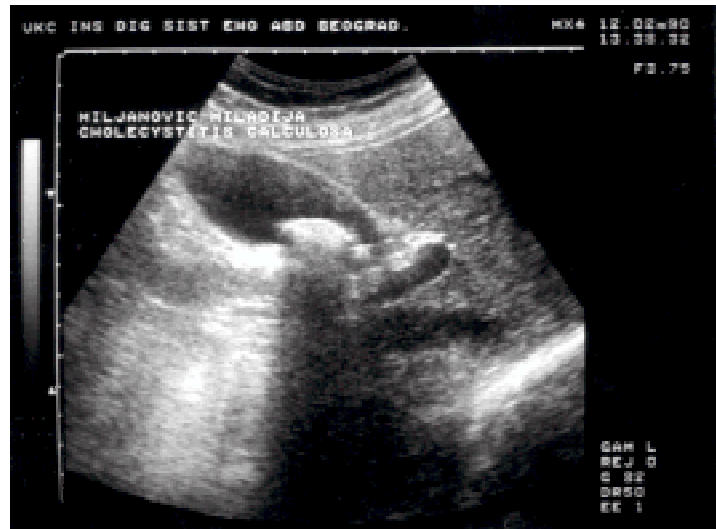


Grafikon 1. - Starosna procentualna prevalenca holelitijaze u muškaraca i žena

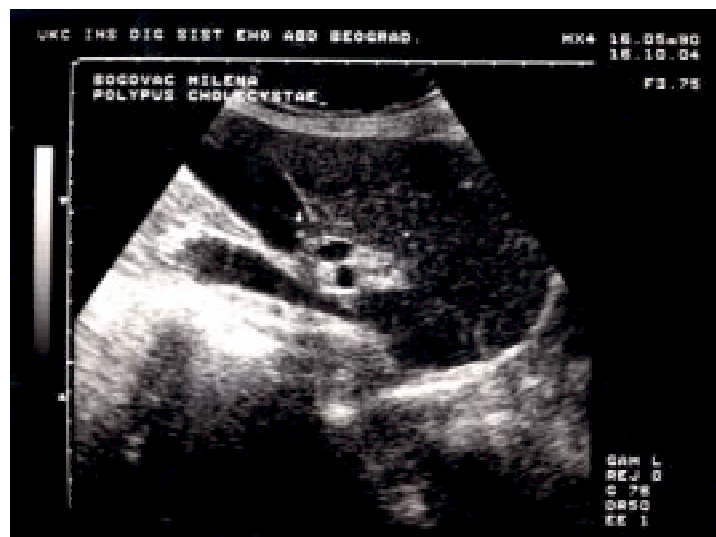
FAKTORI RIZIKA ZA HOLESTEROLSKU LITIJAZU

- GOJAZNOST
- MASNA ISHRANA
- ESTROGENI
(ženski pol, trudnoća, kontraceptivi)
- GENETIKA
- GUBITAK ŽUČNIH SOLI
(Kronova bolest, resekcija terminalnog ileuma)
- POREMEĆAJ PRAŽNJENJA HOLECISTE
(Vagotomija, diabetes, somatostatin, TPN, gladovanje)
- LEKOVI
(holestiramin, klofibrat)
- USPOREN CREVNI TRANZIT

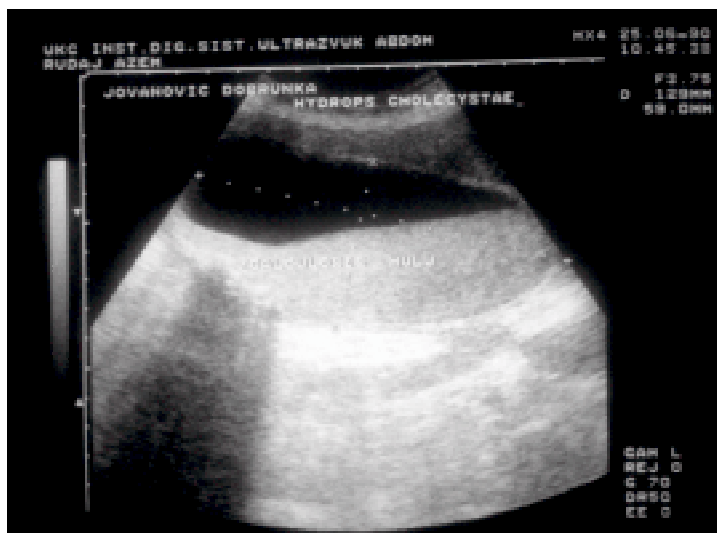
Tabela 1. – Faktori rizika za nastanak holesterolske litijaze



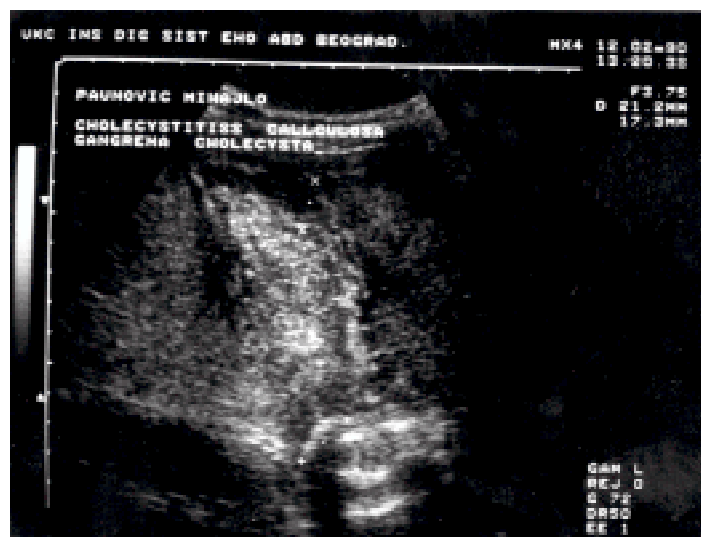
Slika 1. – Ultrazvučni nalaz konkrementa sa jasnom senkom



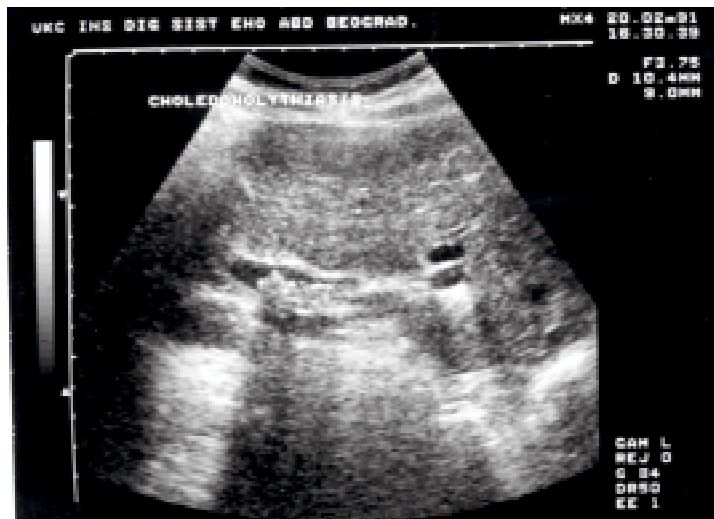
Slika 2. - Ultrazvučni nalaz polipa bez senke fiksiranog za zid organa



Slika 3. - Ultrazvučni nalaz hidropsa holeciste sa slojem mulja



Slika 4. - Ultrazvučni nalaz gangrene holeciste sa nekrozom i zadebljanim zidom



Slika 5. - Ultrazvučni nalaz holedoholitijaze sa senkom i dilatiranim holedohusom

Literatura:

1. Bateson M.: Gallbladder disease. B.M.J. 1999; 318: 1745-8.
2. Johnson C.D.: Upper abdominal pain: Gall bladder. B.M.J. 2001; 323: 1170-3.
3. Beckingham I.J.: Gallstone disease. B.M.J. 2001; 322: 91-4.
4. Heaton K.W., Braddon F.E.M., Mountford R.A., Hughes A.O., et al.: Symptomatic and silent gallstones in community. Gut 1991;32: 316-20.
5. Attili A.F., Carulli N., Roda E., et al.: Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the multicentric Italian study on cholelithiasis. Am. J. Epidemiol. 1995; 141: 158-65.
6. Acavolachi M., Dumitrescu D., Caluser I., et al.: Comparative prevalence of gallstone disease at 100 year interval in a large Romanian town, a necropsy study. Dig. Dis. Sci. 1987;32: 354-7.
7. Heaton K.W. Review article: epidemiology of gall-bladder disease – role of intestinal transit. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (Suppl. 2): 9-13.
8. Dowling R.H. Review: pathogenesis of gallstones. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14 (Suppl. 2): 39-47.

9. Konikoff F, Danino D., Weihs D., Rubin M. and Talmon Y.: Microstructural evolution of lipid aggregates in nucleating model and human biles visualized by cryogenic transmission electron microscopy. *Hepatology* 2000; 31: 261-268.
10. Festi D., Sottili S., Colecchia A., Attili A., Mazzella G., Roda E. et al.: Clinical manifestations of gall stone disease: Evidences from the multicentric Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 1999; 30: 839-846.
11. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N. and Osuga T.: Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gall bladder stones: A cohort analysis. *Hepatology* 1999; 30: 6-13.
12. Ahmad M., Cheung C., Keeffe E., Ahmed A.: Differential diagnosis of gallstone-induced complications. *South Med. J.* 2000; 93(3): 261-264.
13. Brunt E.: Intrahepatic small duct disease of adulthood: A Welcome review of a growing topic. *The American J. of Gast.* 2000; 95(5): 1115-6.
14. Rim A.A., Werner L.H., Van Yserloo B., Bernstein R.A.: Relationship of obesity and disease in 73,532 weight-conscious women. *Public Health Rep.* 1975;90:44-51.
15. Maclure K.M., Hayes K.C., Colditz G.A., Stampfer M.J., Speizer F.E., Willett W.C. Weight; diet and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N. Engl. J. Med.* 1989;9:563-9.
16. Liddle R.A., Goldstein R.B., Saxton J.: Gallstone formation during weight reduction in the dieting. *Arch. Int. Med.* 1989; 149: 1750-3.
17. Pixley F., Wilson D., McPherson K., et al.: Effect on vegetarianism on development of gallstones in the woman. *BMJ* 1985; 291: 11-12.
18. Grodstein F., Colditz G., Hunter D., et al.: A prospective study of gall bladder.
19. Pastides H., Tonou A., Trichopoulos A., et al.: A case control study of the relationship between smoking, diet and gall bladder disease. *Arch. Int. Med.* 1990; 1409-12.
20. Danzinger R.G., Gordon H., Thistle H., et al.: Lithogenic bile in siblings of younger women with cholelithiasis. *Mayo Clin. Proc.* 1972; 47: 762-6.
21. Gilat T., Feldman C., Halpern Z., et al.: An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology* 1983;84: 242-6.

22. Smit J.J., Schrinkel A.I., Oude E., et al.: Homozugous disruption of the murine *mdr2* P-glycoprotein leads to a complete absence of phospholipid from bile and to a liver disease. *Cell* 1993;75:41-62
23. Deleuze J., Jacqueremin E., Dubuisson C. et al.: Defect of multifrug resistance 3 gene expression in a subgroup of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996; 23: 904-8.
24. de Vree J.M.L., Jacqueremin E., Sturm. et al.: Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 282-7.
25. Heaton K.W., Ennett P.S., Symes C.I. Et al.: An explanation for gall stones in normal weight women: slow intestinal transit. *Lancet* 1993; 341: 8-10.
26. Versey M.J., Thomas L.A., Mallet A.L. et al.: Prolonged large bowel transit increase serum deoxycholic acid: a risk factor for gallstone appearance. *Gut* 1999;44: 675-81.
27. Thomas L.A., Versey M.J., Murpky G.M. Et al.: Is cholelythiasis an intestinal disease. *Gut* 1997; 41 : Supp. 1 Abst 2.