

La hepatología
molecular:
un enfoque
multidisciplinar

Factores de riesgo en la génesis de la Litiasis Vesicular

MERCEDES GONZÁLEZ HITA
BLANCA ESTELA BASTIDAS RAMÍREZ
ARTURO PANDURO CERDA

INTRODUCCIÓN

La litiasis biliar (LB) es una patología multifactorial determinada por la compleja interacción de genes y el medio ambiente, se caracteriza por alteraciones en la homeostasis del colesterol y en el metabolismo de las sales biliares, lo que origina disminución de la solubilidad del colesterol y su precipitación en la bilis (1). Es una enfermedad común en las sociedades occidentales, en donde el estilo de vida moderno se caracteriza por una dieta con abundantes alimentos refinados y un bajo nivel de actividad física; estos factores ambientales favorecen la ganancia de peso y el desarrollo

de diversas patologías relacionadas con la obesidad, entre las que se encuentra la LB. El conocimiento acerca de la prevalencia y los factores que originan la formación de cálculos biliares (CB) en las distintas poblaciones del mundo y en nuestro país, es limitado, los estudios epidemiológicos sugieren que la LB es una patología determinada por factores genéticos; sin embargo, los factores ambientales relacionados con la alimentación pueden ser de igual importancia, se sabe que los nutrimentos modulan la expresión de los genes y cambios adversos del medio ambiente son determinantes en el desarrollo de la patología (2). Mediante estudios de

RESUMEN

La litiasis de la vesícula biliar (LB) es un padecimiento del aparato digestivo, cuyo origen y patogénesis no se conoce con precisión. Estudios epidemiológicos y de familias señalan la importancia de los factores genéticos; los factores ambientales son de igual relevancia ya que interactúan con los genes asociados a la litiasis. La colelitiasis al igual que los padecimientos cardíacos y la diabetes mellitus, es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, en los países occidentales se presenta en 10% hombres y 20% mujeres. En México, la prevalencia es de 8.5% hombres y 20.5% mujeres. Los componentes de la dieta señalados como factores de riesgo son: una ingesta energética excesiva, alto consumo de azúcares simples, de colesterol y grasa saturada animal. Otros factores son la edad, la paridad en mujeres, la obesidad, la pérdida rápida de peso corporal. El consumo de verduras, fibra dietaria, café y alcohol parecen tener una correlación negativa con LB. Ya se ha reportado la localización cromosómica de los genes asociados a la formación de cálculos de colesterol y se cuenta con un mapa genómico en el ratón. La fisiopatología de la colelitiasis es compleja, involucra a muchos genes y factores ambientales, el conocimiento de esto se aplicará en mejores estrategias de diagnóstico tratamiento y prevención de la LB.

Palabras clave: Litiasis biliar, cálculos de colesterol, factores de riesgo, dieta, nutrición, medio ambiente, genes.

ABSTRACT

Cholesterol cholelithiasis is a common digestive disease, the etiology and the pathogenesis of cholesterol gallstones (GS) have not been elucidated. Family and epidemiological studies underscore the importance of genetic factors; environmental factors are likely to be as important and in complex interactions with gallstone genes. Cholelithiasis is, together with heart disease and Diabetes Mellitus, one of the most frequent diseases in industrialized countries, affects 15% of the western populations (10% males, 20% females). In Mexico, the reported prevalence of GS is 8.5% males, 20.5% females. Diet is one relevant environmental factor of GS formation, dietary risk factors are: increased caloric intake, elevated intake of cholesterol and animal fat. Age, parity, obesity and dieting with body weight lost (fast and repeated) also play a part. Vegetables, dietary fiber, coffee and alcohol intake seem to have an inverse relationship to GS. Chromosomal organization of candidate genes involved GS in the mouse have been presented as a gallstone map. The pathophysiology of cholesterol GS formation is complex due to a large number of interacting genes that regulate cholesterol homeostasis and its secretion into bile.

Key words: cholesterol gallstones, risk factors, diet, nutrition, environment, genes.

necropsias se ha encontrado que la prevalencia de LB es más elevada en las mujeres que en los hombres; lo que indica que la formación de CB esta relacionada con los estrógenos; evidencia de esto es el mayor riesgo para desarrollar LB en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (3). Los estrógenos tienen importantes efectos en la regulación de la síntesis, el recambio y la excreción de los lípidos. La relación entre obesidad y LB puede ser explicada en parte por la elevación de estrógenos en las mujeres obesas. En el presente trabajo se presentan información acerca de la epidemiología de la litiasis biliar, los factores de riesgo asociados a la formación de los cálculos biliares de colesterol, los resultados de investigaciones sobre el papel de la dieta y los hábitos alimentarios en la patogénesis de LB, así como de los avances acerca de la identificación de genes implicados en la formación de cálculos biliares de colesterol.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA LITIASIS

Estudios epidemiológicos mediante la técnica de ultrasonografía han mostrado grandes variaciones en la prevalencia de LB a nivel mundial; lo cual se explica en base a diferencias raciales y étnicas, que a su vez reflejan características genéticas y ambientales distintas. Los países occidentales presentan una elevada prevalencia de LB en comparación con los países orientales y los africanos. Datos epidemiológicos apoyan la hipótesis de que la población indígena Norteamericana es portadora de genes litogénicos dominantes, ya que se ha encontrado que los Indios Norteamericanos presentan la mayor prevalencia a nivel mundial (29.5% en hombres y 64.1% en mujeres) (4). También se ha reportado una elevada prevalencia (35% general) en los Indios Mapuches de Chile (12.6% en hombres, 49.4% en mujeres, que aumenta al 60% en mujeres de más de 50 años) (5). En países europeos la prevalencia reportada es menor del 9% en población Italiana, 7.5% en Alemania y menor aún en Japón. (2). En México mediante un estudio de necropsias realizado en el Hospital General de la Ciudad de México de 1953-1988, con sujetos de 22 a >80 años de edad, se encontró una prevalencia general de LB de 14.3% (8.5% en hombres y 20.4% en mujeres) (6). En otro estudio realizado por ultrasonografía en sujetos México-americanos, se encontró una prevalencia similar de 7.2% en hombres y 23.2% en mujeres (7).

PATOGÉNESIS DE LA LB

Existen dos tipos de cálculos biliares, los pigmentarios y los de colesterol; estos últimos se presentan con una mayor frecuencia del 75-89% de todos los casos de LB, y serán los que se traten a continuación. La colelitiasis es la formación de cálculos de colesterol en la vesícula biliar y en ocasiones también pueden presentarse en los conductos biliares intra- y extra-hepáticos. El mecanismo de formación de cálculos de colesterol no se conoce del todo; sin embargo, en la patogénesis del proceso se identifican 3 fases: 1. La fase de sobresaturación de la bilis 2. La fase de nucleación del colesterol en la bilis y 3. La fase de hipomotilidad de la vesícula, cuando ésta ya no se contrae lo suficiente para vaciar regularmente su contenido (8). Los factores etiopatogénicos críticos para la formación de CB son: 1. Una hipersecreción

biliar de colesterol, lo que incrementa el índice de saturación de la bilis, 2. Un exceso de glucoproteínas promotoras del proceso de nucleación, 3. Una deficiencia de proteínas inhibidoras de la nucleación, 4. El incremento de sales biliares hidrófobas, 5. El aumento del tiempo de tránsito intestinal y alteraciones en la motilidad de la vesicular (fig 1). Los pacientes con LB con frecuencia presentan un mayor volumen de la vesícula en ayunas y un vaciamiento vesicular posprandial disminuido en comparación con sujetos sanos.

Proceso fisiopatológico de formación de cálculos biliares

La colelitiasis es el resultado de una falla en la conservación de la homeostasis del colesterol biliar cuando se pierde el balance fisicoquímico que se requiere para mantener al colesterol disuelto en la bilis de la vesícula, esto se debe a un desequilibrio en la proporción de los componentes de la bilis causado por disminución de las sales biliares y los fosfolípidos, con un incremento del contenido de colesterol. La bilis sobresaturada en presencia de agentes nucleantes como el gel de mucina, progresa a la precipitación de cristales de colesterol monohidratado, que por aglomeración originan la formación de piedras de mayor tamaño en la vesícula (9).

Factores que promueven la formación de cálculos biliares

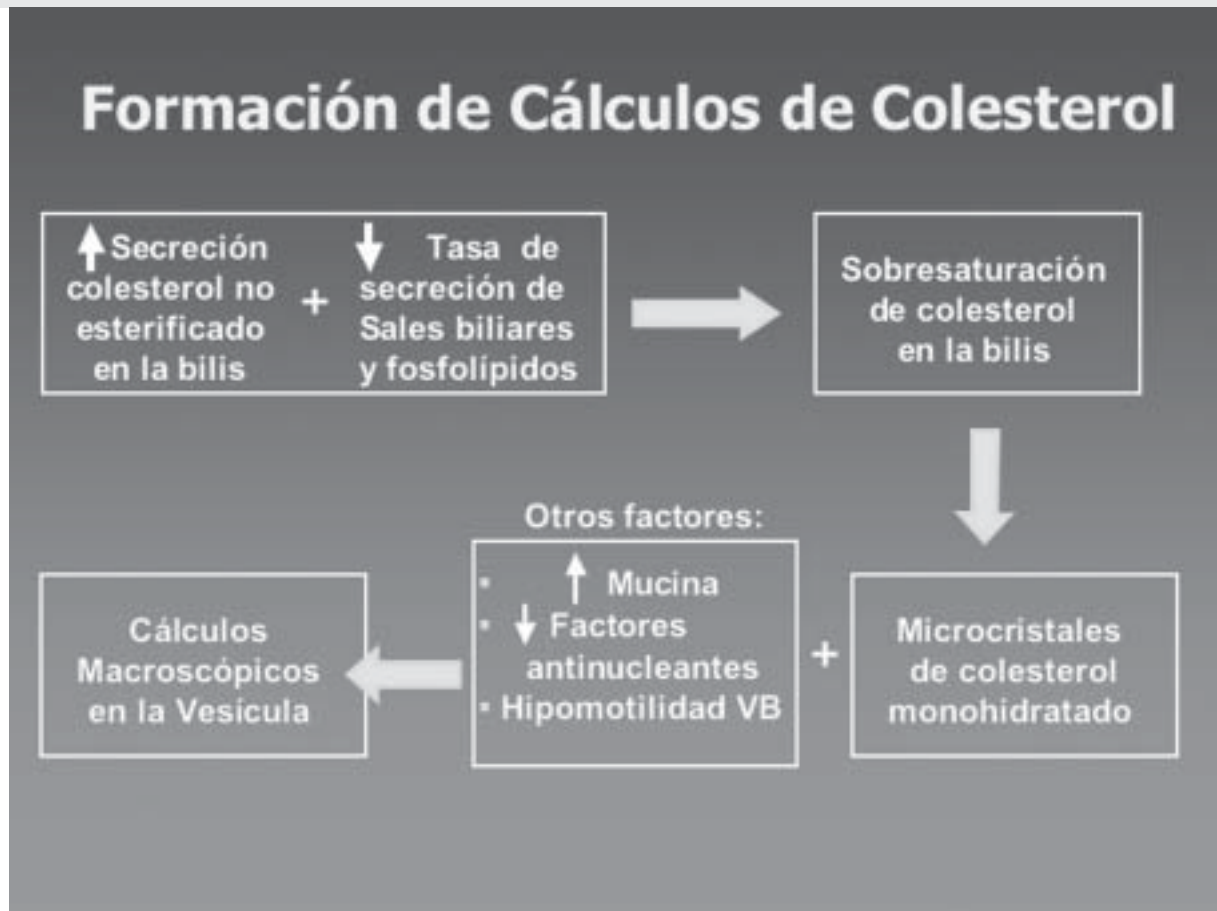
Los factores no modificables relacionados a LB son el género y la edad. La LB predomina en el género femenino, y en cuanto a la edad, estudios con diferentes grupos raciales reportan que el riesgo de CB se eleva de manera importante con la edad en ambos géneros; pero en hombres el riesgo se eleva a edad más avanzada, en comparación con las mujeres (10,11,12). Existe controversia en cuanto a los factores controlables, como son la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, el estilo de vida sedentario. Se ha observado asociación positiva de género femenino y ciertos factores como la edad, la obesidad, la pérdida drástica y repetida de peso corporal y la multiparidad (11). Por otro lado, también se ha investigado la influencia positiva o negativa de fármacos utilizados en diversos tratamientos, por ejemplo los fibratos empleados para disminuir los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, se asocian con un alto riesgo de LB (13).

Género femenino y paridad

El riesgo de CB es mayor en mujeres que en hombres de todas las edades. En las mujeres jóvenes el elevado riesgo se relaciona con el embarazo, la paridad, el tratamiento con anticonceptivos y la terapia de reemplazo con estrógenos en la menopausia (14). Durante el embarazo, se forman CB en 1-3% de las mujeres, y el lodo biliar se presenta en más del 30% de las embarazadas. Los niveles elevados de estrógenos séricos activan la secreción de bilis sobresaturada de colesterol, y los elevados niveles de progesterona causan estasis vesicular.

En la población masculina, los factores ambientales y fisiológicos asociados con CB incluyen obesidad, historia personal de reducción de peso, bajo nivel sérico de colesterol

FIGURA 1



Se muestra la secuencia de eventos que conducen a la formación de cálculos de colesterol en la vesícula biliar (VB). El proceso inicia con la hipersecreción de colesterol y con la disminución en la secreción de sales biliares y de fosfolípidos, lo que lleva a la formación de bilis sobresaturada, evento relevante que conduce a la formación de microcristales de colesterol, que en presencia de proteínas nucleantes (mucina), baja concentración de proteínas antinucleantes y alteraciones en la motilidad de la VB favorecen la aglomeración de los cristales y la formación de cálculos de mayor tamaño.

y elevación de triglicéridos, tabaquismo y diabetes mellitus. El consumo de alcohol se ha encontrado que se correlaciona en forma inversa con la frecuencia de colelitiasis (10).

Obesidad

El principal factor de riesgo nutricional en el desarrollo de CB es la obesidad (15). La incidencia de LB se eleva en forma paralela al incremento del índice de masa corporal (IMC); 35% de las mujeres con IMC > 32 kg/m², presentan CB. El mecanismo por el cual se forman estos cálculos no está claramente definido, se ha encontrado que los obesos, sintetizan una mayor cantidad de colesterol en hígado, el cual se secreta en cantidades excesivas, lo que origina sobresaturación de la bilis. También se han encontrado alteraciones en el tiempo de nucleación, que se asocian con elevación de la concentración de ácido araquidónico, prostaglandina E₂ y glucoproteínas del tipo de la mucina (16).

Reducción de peso

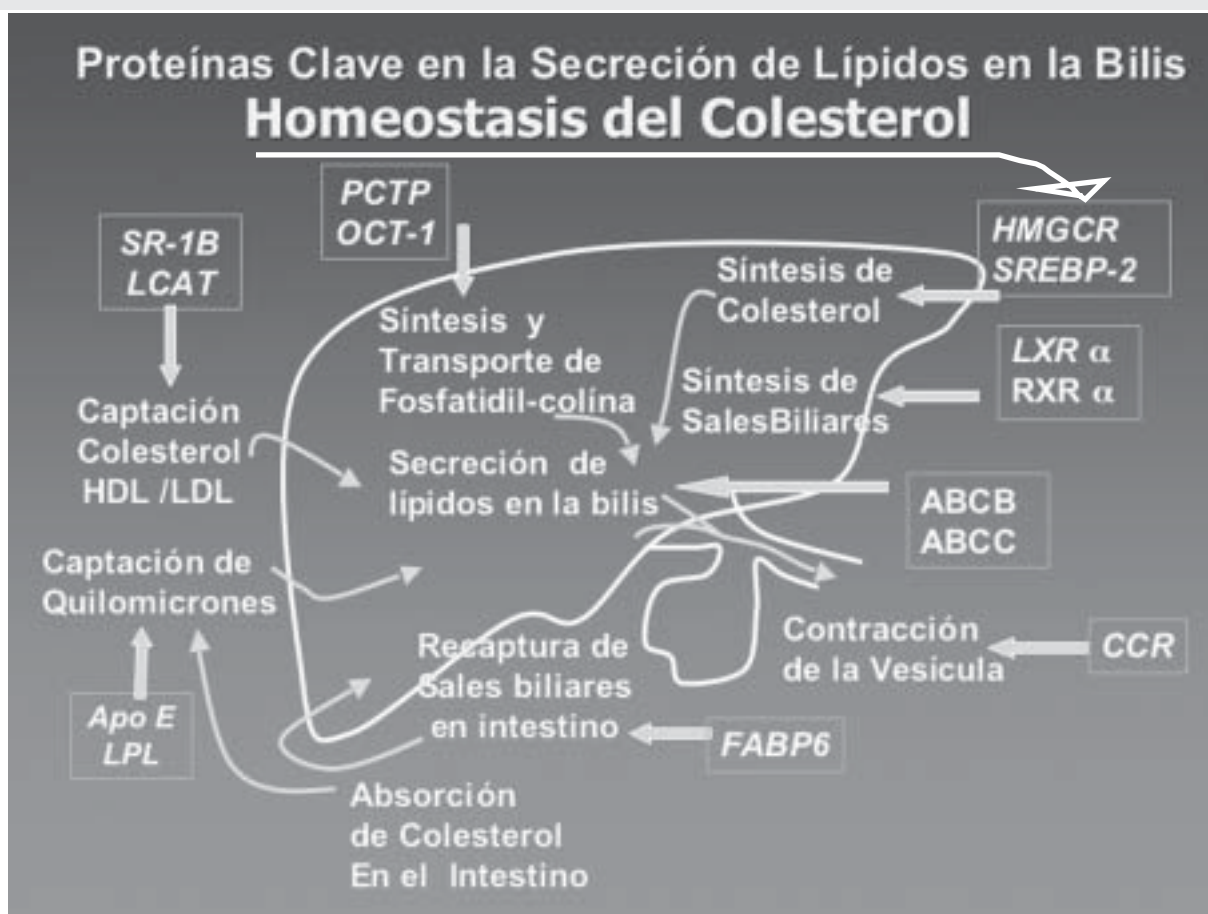
Paradójicamente la pérdida de peso en corto tiempo también es un factor de riesgo de CB. En estudios donde se

utilizaron dietas de reducción de peso de 500-520 kcal/día, se encontró que la incidencia de formación de CB fue de 11-28%. En general, aproximadamente 25% de los pacientes que pierden peso rápidamente ya sea por métodos quirúrgicos o con dietas hipocalóricas, presentan CB en un periodo de 1-5 meses y pueden requerir de una colecistectomía (17).

COMPONENTES DE LA DIETA

Estudios epidemiológicos comparativos entre sujetos sanos y pacientes con LB, han examinado la relación entre hábitos alimentarios, composición de la dieta y el riesgo para desarrollar CB. Los factores dietarios de alto riesgo encontrados son: consumo energético excesivo, dietas con elevado contenido de colesterol y de grasa de origen animal (18,19). El consumo excesivo de carbohidratos simples, la obesidad y los episodios frecuentes de reducción-recuperación de peso, también parecen jugar un papel importante en la aparición de la enfermedad vesicular. Por otro lado se ha encontrado que los factores con una correlación inversa para el desarrollo de LB son el consumo de proteína vegetal, el alto contenido de fibra en la dieta, el consumo de café

FIGURA 2



Se indican las proteínas involucradas en la secreción biliar de lípidos y en la homeostasis del colesterol, cuyos genes podrían estar involucrados en la fisiopatología de la litiasis vesicular (30). En el sentido de las manecillas del reloj: HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, SREBP-2: Proteína que se une a los elementos de regulación de esteroides, LXR α : Alfa receptor X hepático, RXR α : Alfa Receptor X de retinoides, ABCB, ABCC: Cajas que se unen a ATP (son transportadores canaliculares de lípidos biliares), CCR: Receptor de colecistocinina, FABP6: Proteína que se une a ácidos grasos libres en ileon, Apo E: apolipoproteína E, LPL: Lipasa de lipoproteínas, LCAT: Lecitin-colesterol-aciltransferasa, SR-1B: Receptor de las lipoproteínas HDL, PCTP: Proteína que transfiere fosfatidilcolina, OCT-1: transportador de cationes orgánicos.

(con cafeína) y alcohol. Personas que consumen habitualmente café presentan un menor riesgo de enfermedad vesicular debido a los efectos antilítogénicos de algunos componentes del café, como son: estimular la liberación de colecistocinina, activar la contracción vesicular, inhibir la absorción de lípidos en la vesícula, disminuir la cristalización de colesterol en la bilis. Los diterpenos del café disminuyen tanto el número de receptores hepáticos para LDL, como la actividad de la enzima clave en la síntesis del colesterol (HMGCoA) la 3-hidroxi,3-metilglutaril-CoA (20).

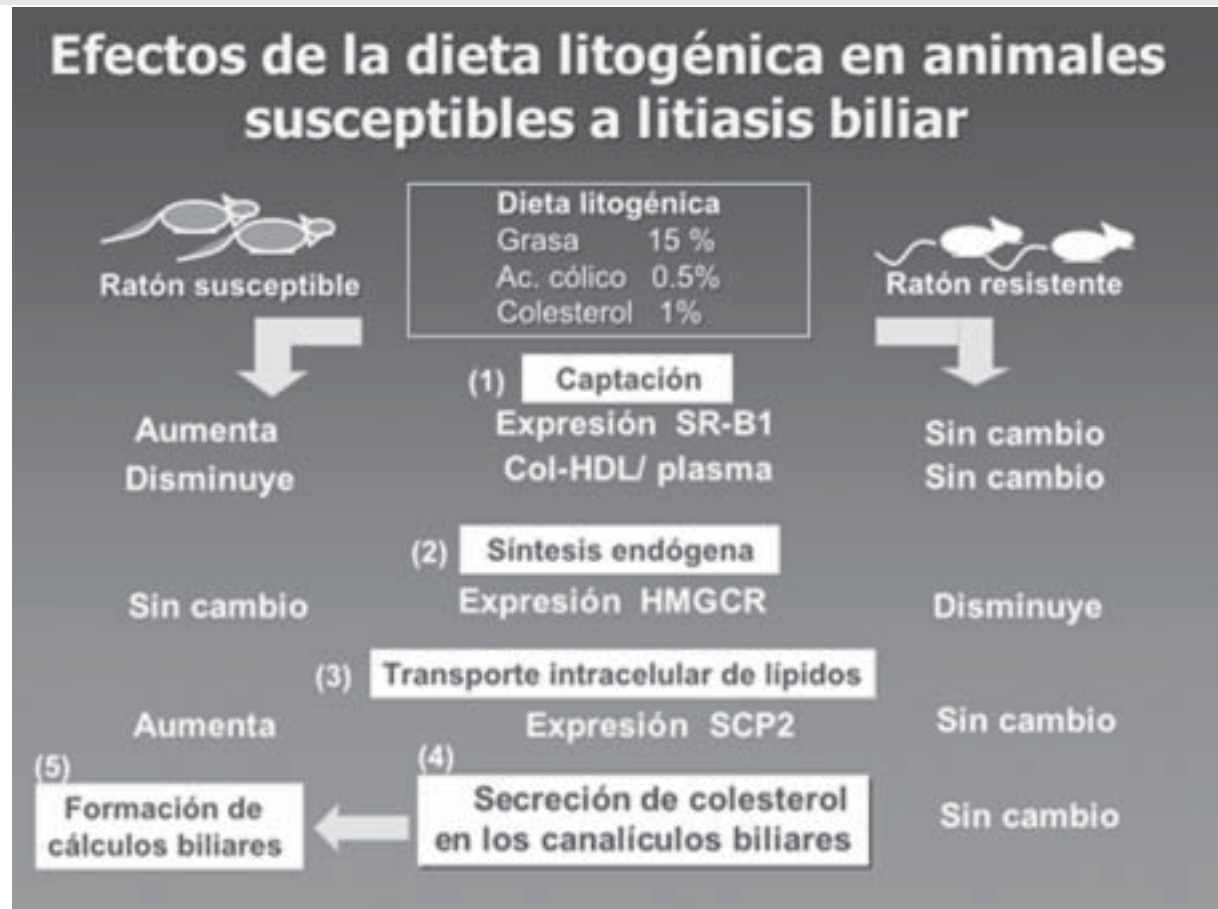
Fibra dietaria

El elevado contenido de fibra en la dieta parece ser un factor protector de LB, se ha encontrado una asociación inversa entre LB y consumo elevado de fibra dietaria (11). En mujeres vegetarianas; se encontró una menor frecuencia de LB (11.5%) en comparación con mujeres que consumen una dieta de tipo occidental (24.6%) (21).

Consumo de grasa

Mediante estudios de intervención en humanos y en animales, se ha encontrado que las dietas muy pobres en grasa pueden ser causa de colelitiasis (22). Dietas líquidas que aportan >1g/día de grasa originan disminución del vaciamiento vesicular, el cual se restablece cuando se eleva el consumo de grasa a 10g/día. Los programas de reducción de peso con dietas hipocalóricas que aportan de 1-3g/día de grasa, así como la variación frecuente de peso son factores de riesgo adicional. El consumo de dietas de muy bajo valor energético (800 kcal/día) se asocia con cambios en la proporción de colesterol y de sales biliares en la vesícula, lo que favorece la sobresaturación y el proceso de formación de CB. Periodos prolongados de ayuno y la práctica común de los sujetos obesos de reducir el número de comidas, son factores que desencadenan el proceso litogénico debido a

FIGURA 3



Respuesta de animales genéticamente susceptibles a desarrollar litiasis vesicular tratados con una dieta litogénica: 1) Mayor captación hepática de colesterol por aumento en la expresión del receptor SR-B1 (*Scavenger Receptor Class B type 1*), 2) No se modifica la síntesis hepática de colesterol, ni hay cambios en la expresión de HMGCR (Hidroxi metilglutaril coenzima A reductasa), 3) Incremento del transporte intracelular de lípidos, con elevación de la expresión de SCP2 (*Sterol Carrier Protein-2*), 4) incremento en la secreción biliar de colesterol y 5) Aparición de cálculos de colesterol en la vesícula.

que la secreción de colesterol se mantiene relativamente elevada, mientras que la secreción de sales biliares disminuye (23). El consumo elevado de colesterol (610mg/día) en pacientes que ya tienen CB, origina un incremento en la secreción biliar de colesterol y disminuye la síntesis de ácidos biliares. Estos resultados confirman la existencia de alteraciones en la homeostasis del colesterol en individuos que sufren de LB (24).

Consumo de ácidos grasos poli-insaturados (AGPI)

Estudios de los efectos de los AGPI sobre la composición de los lípidos en la bilis, muestran efectos diferentes relacionados al sexo. Hombres tratados con AGPI, mostraron un mayor riesgo para LB (2X más elevado), en comparación con hombres que consumieron la típica dieta norteamericana. En cambio, en el estudio de las enfermeras se encontró que las mujeres que ingieren dietas ricas en AGPI, mostraron menor riesgo de síntomas de coleditiasis. Por otro lado, mujeres obesas que fueron tratadas con AGPI n-3,

durante un proceso acelerado de reducción de peso, no mostraron cambios en el índice de saturación del colesterol, en el tiempo de nucleación, y no desarrollaron cálculos (25). Los AGPI de la dieta, tanto los de la familia n-6, como n-3, son reguladores negativos de la lipogénesis hepática, y además disminuyen la resistencia a la insulina asociada a la obesidad visceral (26). El mecanismo propuesto por el cual los AGPI disminuyen la lipogénesis hepática, se explica por una regulación negativa de las enzimas lipogénicas, por inhibición de la transcripción y una menor estabilidad del ARNm de las proteínas que se unen a los elementos reguladores de la transcripción de esteroides (SREBPs). Estas proteínas son factores transcripcionales que regulan la lipogénesis y la síntesis de colesterol en el hígado y en el tejido adiposo. A la fecha se han identificado tres isoformas de SREBPs: 1a, 1c y 2. En el hígado y el tejido adiposo, la forma predominante es la SRBPE-1c; que regula la tasa de síntesis de los triglicéridos y la cantidad de estos lípidos en la reserva hepática. SREBP-2, juega un papel central en la regulación de

la síntesis de colesterol, curiosamente, los AGPI disminuyen selectivamente SRBP-1, sin afectar SREBP-2; es decir, la síntesis hepática de colesterol, al parecer no se modifica por efecto de los AGPI; sin embargo, la secreción biliar de colesterol se eleva considerablemente. Otro efecto importante de los AGPI, es el de activar al factor transcripcional PPAR α (proliferador activado del receptor alfa del peroxisoma); el cual estimula la beta oxidación de ácidos grasos, así el efecto final de los AGPI es de desviar el balance energético hacia la utilización de energía proveniente de la oxidación de grasa y por tanto se disminuye la reserva de la misma (27). En caso de obesidad visceral que se asocia con hígado graso, se ha encontrado que los AGPI previenen la acumulación de grasa y ayudan en el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (28).

FACTORES METABÓLICOS

Estudios de asociación entre diabetes mellitus y LB han generado resultados controversiales, algunos autores reportan que la presencia de CB es significativamente más elevado entre diabéticos (29), mientras que otros autores no encuentran diferencias cuando comparan grupos de sujetos con peso corporal adecuado con y sin diabetes (30). Al parecer la presencia de adiposidad excesiva y una distribución desfavorable de grasa corporal, podrían ser la causa de la discrepancia en los resultados; ya que los diabéticos presentan una prevalencia de obesidad visceral del 80%.

Estudios de correlación entre obesidad y diabetes mellitus como factores de riesgo de colelitiasis se han realizado comparando las características de la dieta y el estilo de vida de los indios Mapuche de Chile y de los Indios Norteamericanos en especial los Indios Pima (31), ambos grupos étnicos se caracterizan por una elevada prevalencia de LB; sin embargo la prevalencia de obesidad y diabetes en los Mapuche es baja (<6%), mientras que en los Norteamericanos es muy alta (>45%). Se han señalado diferencias importantes en la dieta, en la actividad física y desde luego en las características genéticas. La dieta de los Indios Mapuche es rica en frutas y verduras y su nivel de actividad física es elevado; pero se han encontrado alteraciones en el metabolismo y la secreción del colesterol, que podrían ser los factores determinantes en la aparición de la enfermedad vesicular. La resistencia a la insulina, la adiposidad visceral y bajos niveles séricos de HDL, también se encuentran asociados a la colelitiasis (4).

Papel de genes litogénicos en la formación de CB

Ya se ha mencionado que la hipersecreción biliar de colesterol no esterificado es el principal factor responsable de la formación de CB; sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular que explique las alteraciones en la tasa de secreción de los lípidos biliares en la colelitiasis humana. En el estudio de las bases moleculares de la LB se han considerado como posibles genes litogénicos (genes candidato) a los que codifican para las proteínas que regulan la secreción biliar de lípidos y la homeostasis del colesterol (34). En la figura 2 se muestran estos procesos y se señalan las proteínas involucradas. Ya se ha propuesto el mapa genómico de la litiasis para el ratón, en el cual se señalan los

genes candidato, denominados genes *Lith* y las posibles regiones cromosómicas (QTLs) que podrían estar involucradas en la formación de cálculos biliares de colesterol en el ratón. Ya que el genoma de los mamíferos es altamente conservado, los genes *Lith* identificados en el ratón, han sido la base para estudiar los genes homólogos en el humano (32). Considerando los posibles factores genéticos que podrían contribuir a la sobresaturación biliar de colesterol, a la formación de cristales y posteriormente de cálculos de colesterol en la vesícula; se han propuesto 6 clases de genes candidato para LB, estos son los genes que codifican para: 1. Las enzimas reguladoras del metabolismo de los lípidos en el hígado, 2. Los receptores hepáticos de lipoproteínas y las proteínas relacionadas, 3. Los transportadores intracelulares de lípidos en hígado y en intestino, 4. Los transportadores transmembranales de lípidos en intestino y en hígado, 5. Los factores transcripcionales que regulan lipólisis y lipogénesis, 6. La colecistocinina, su receptor y las mucinas biliares (33).

Efectos de dietas litogénicas en animales susceptibles a LB

Los modelos murinos con cepas de ratones susceptibles a desarrollar cálculos de colesterol (C57L, SWR, AKXL-29), han contribuido a comprender las bases moleculares de la LB; así como el papel de la alimentación en la génesis de la LB. Los ratones susceptibles tratados con una dieta litogénica (15% de grasa, 1% col y 0.5% ácido cólico), presentan sobresaturación biliar de colesterol, acumulación de mucina, una vesícula biliar de mayor tamaño y una mayor prevalencia de CB, en comparación con los animales control (34). En estos animales se encontró que la actividad de HMGCoA, la enzima clave en la síntesis endógena de colesterol, no mostró cambios; mientras que la actividad de las enzimas que regulan la biosíntesis de las sales biliares, sí disminuyó significativamente. Se encontró aumento en la expresión del gen de la proteína SCP2 (*Sterol Carrier Protein*), esta proteína participa en el tránsito intracelular del colesterol hepático. También aumentó la expresión del gen del receptor SR-B1, este receptor "carroñero" SR-B1 (por sus siglas en inglés: *Scavenger Receptor* clase B tipo 1), promueve la captación selectiva del colesterol esterificado de las HDL, hacia el interior del hepatocito. Estos datos apoyan el papel de alteraciones en el transporte reverso del colesterol en la génesis de la LB (35). En la figura 3 se muestran los efectos de la dieta litogénica, la cual favoreció la sobresaturación biliar de colesterol, ya que disminuyó la síntesis de sales biliares, elevó la captación y movilización intracelular del colesterol, sin disminuir la síntesis endógena de éste.

Papel del receptor SR-1 de HDL

Solo una pequeña fracción del colesterol hepático (5-20%) se deriva de la síntesis de novo, la mayor parte proviene de la captación de las lipoproteínas circulantes. Por tanto, en la patogénesis de la formación de CB deben estar implicados los procesos de captura de colesterol en la membrana basolateral y el subsecuente transporte hepatocelular para la secreción de la bilis en la membrana canalicular. Evidencia reciente apoya el papel de las HDL en el transporte re-

verso y en la secreción biliar del Colesterol (35). El receptor "carroñero" SR-B1, promueve la captación selectiva del colesterol esterificado de las HDL. En el interior del hepatocito el colesterol esterificado se hidroliza y posteriormente se transporta a la membrana canalicular, en el tránsito intracelular del colesterol participan varias proteínas acarreadoras, tales como la proteína acarreadora de esteroides (SCP2), la proteína que se une a AGL (FABP) y la caveolina (CAV1).

Estudios en ratón que sobre-expresa el receptor SR-B1 de HDL, han encontrado un paralelismo entre el considerable incremento de la secreción de colesterol en la bilis y la disminución simultánea en la concentración sérica del colesterol-HDL; estos datos apoyan el papel de alteraciones en el transporte reverso del colesterol en la génesis de la LB (35).

CONCLUSIONES

Ya se tiene información acerca del papel que juegan los componentes de la dieta en el proceso patológico de sobresaturación biliar de colesterol y subsecuente cristalización y formación de cálculos en la vesícula y en los conductos biliares; los factores alimentarios contribuyen en la génesis de la LB y representan un factor de riesgo elevado solo en individuos con susceptibilidad genética. Al igual que en otras patologías crónico degenerativas, el consumo energético mayor al gasto, el consumo elevado de azúcares simples, el exceso de grasa saturada y de colesterol en la dieta, la deficiencia de fibra y los ayunos prologados, son los factores alimentarios que se asocian con un elevado riesgo de enfermedad vesicular en la mayoría de los grupos de población. La alimentación inadecuada junto con otros factores como el género, la edad; la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2; también contribuyen a la formación de cálculos biliares. Con respecto a las bases moleculares de la LB, ya se han identificado algunos genes implicados, llamados "genes Lith", destacan los genes que participan en la regulación de la homeostasis del colesterol (síntesis, captación hepática y secreción en los conductos biliares), también se han identificado múltiples regiones cromosómicas y se ha propuesto el mapa genómico de la LB en el ratón; algunos de estos genes Lith seguramente se confirmarán en el humano. El conocimiento de las bases genéticas y moleculares de la formación de cálculos de colesterol en el humano, servirá para hacer un diagnóstico temprano, así como implementar mejores estrategias de prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest*, 1996;26:343-352.
2. Uribe Esquivel M, Méndez-Sánchez N, Morán Villota S. Litiasis biliar. Actualización y tratamiento. Ed. Médica Panamericana, 1996.
3. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstones formation in women: effects of exogenous estrogen and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest*, 1991;87:237-246.
4. JE Everhart, Yeh F, Lee ET, Hill MC, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. *Hepatology*, 2002;35:1507-1512.
5. JF Miquel, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglirli L, Carballo P, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean, Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*, 1998;115:937-946.

6. Méndez-Sánchez N, Jessurum J, Ponciano-Rodríguez G, Alonso de Ruiz P, Uribe M, Hernández-Ávila M. Prevalence of gallstone disease in México. A necropsy study. *Dig Dis Sci*, 1993;38:680-683.
7. Hanis CL, Ferrell RE, Tulloch BR, Schull WJ. Gallbladder disease epidemiology in Mexican-American in Star County Texas. *Am J Epidemiol*, 1985;122:820-829.
8. Stolk MF, J Van Erpecum KJ, Peeters TL, Samson M, Smout AJPM, Akkermans LMA, Vanberge-Henegouwen GP. Interdigestive Gallbladder emptying, antroduodenal motility, and motilin release patterns are altered in cholesterol gallstones patients. *Dig Dis Sci*, 2001;46:1328-1334.
9. Hyogo H, Tazuma S, Cohen DE. Cholesterol gallstones. *Current Opinión in Gastroenterol*, 2002;18:366-371.
10. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian study on epidemiology of cholelithiasis. *Hepatology*, 1997;26:809-818.
11. Devesa F, et al. Cholelithiasis disease and associated factors in Spanish population. *Dig Dis Sci*, 2001;46:1424-1436.
12. Méndez-Sánchez N, Uribe M, Guevara M, Ramos MH, Vargas-Vorackova. Risk factors for gallstone disease in Mexican patients are similar to those found in Mexican-Americans. *Dig Dis Sci*, 1998;43:935-939.
13. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstone. *Lancet*, 1975;1:1083.
14. Nervi FO, Covarrubias CF, Valdivieso DV, Ronco BO, Solari A, Tocornal J. Hepatic cholesterologenesis in Chilean with cholesterol gallstone disease: evidence of sex differences in the regulation of hepatic cholesterol metabolism. *Gastroenterology*, 1981;80:539-545.
15. JE Everhart. Contributions of obesity and weight loss to gallstones disease. *Ann Intern Med*, 1993;119:1029-1035.
16. Marks JW, Bonorris GG, Albers G, Schoenfield LJ. The sequence of biliary events preceding the formation of gallstones in humans. *Gastroenterology*, 1992;103:566-570.
17. Zapata R, Severín C, Manríquez M, Valdivieso V. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss. *Dig Dis Sci*, 2000;45:421-428.
18. Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, Trevisan M. Diet, Physical activity and gallstones: a population-based, case control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*, 1999;69:120-6.
19. Rakesh Tandon, Anoop Saraya, Sushma Paul, Kapur BML. Dietary Habits of Gallstone Patients in Northern India. A case control study. *J Clin Gastroenterol*, 1996;22:23-27.
20. Leitzmann FM, Meir J, et al. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstones disease in women. *Gastroenterol*, 2002;123:1823-1830.
21. Pixley F, et al. Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *BMJ*, 1985;291:11-12.
22. Froehlich F, Gonnors JJ, Fried M. Role of fat and cholecystokinin in regulation of gallbladder emptying in man. *Dig Dis Sci*, 1995;40:529-533.



Eduardo Viana

23. Gebhard RL, Prigge WE, Ansel HJ, Schlasner L, Ketover SR, Sande D, et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology*, 1996;24:544-548.
24. Kern F. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acids homeostasis in patients with cholesterol gallstones. *J Clin Invest*, 1994;93:1186-1194.
25. Méndez-Sánchez N, González V, Aguayo P. Fish oil (n-3) Polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. *J Nutr*, 2001;131:2300-2303.
26. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology*, 2003;38:1529-1539.
27. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Ezaki O. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPAR alpha activator and ROS production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002;282:G338-G348.
28. Clarke SD, et al. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Ann Rev Nutr*, 1994;14:83-98.
29. Haffdneer SM, Diehl AK, Mitchel BD, Stern MP, Hazuda HP. Increase prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 1990;132:327-335.
30. Pacchioni M, Nicoletti C, Caminiti M. Association of obesity and type 2 diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. *Dig Dis and Sci*, 2000;45:2002-2006.
31. Sampliner RE, Bennet PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in Pima Indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med*, 1970;283:1358-1364.
32. Lammert F, Carey MC, Paigen B. Chromosomal organization of candidate genes involved in cholesterol gallstone formation: a murine gallstone map. *Gastroenterology*, 2001;120:221-238.
33. Welch CL, Yu-Rong Xia, Shechter I, Farese R, Mehrabian M, Mehdizadeh S, Warden CH, Lusis AJ. Genetic regulation of cholesterol homeostasis: chromosomal organization of candidate genes. *J Lip Res*, 1996;37:1406-1421.
34. Wang D Q-H, et al. Phenotypic characterization of *lith* genes that determine susceptibility to cholesterol cholelithiasis in inbred mice: pathophysiology of biliary lipid secretion. *J Lip Res*, 1999;40:2066-2079.
35. Fuchs M, Ivandic B, Müller O, Schalla C, Scheibner J, Bartsch P, Stange AF. Biliary cholesterol hipersecretion in gallstone-susceptible mice is associated with hepatic up-regulation of the HDL receptor SRB1. *Hepatology*, 2001;33:1451-1459.

MERCEDES GONZÁLEZ HITA¹
BLANCA ESTELA BASTIDAS RAMÍREZ²
ARTURO PANDURO CERDA³

¹ Profesor Investigador Titular B. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

² Profesor Investigador Titular A. Instituto de Enfermedades Crónico-Degenerativas. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

³ Profesor Investigador Titular C. Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

CORRESPONDENCIA

Mercedes González Hita.
 Servicio de Biología Molecular en Medicina. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
 Hospital 278. Guadalajara, Jalisco.
 Tel/fax (33) 36-14-7743
 Correo electrónico: mhita@hotmail.com

Conflicto de interés no declarado



Eduardo Viana