

Efecto de la administración de fibra en la prevención de litiasis vesicular en obesos sometidos a dieta de reducción. Ensayo

Dr. Segundo Morán,* Dr. Misael Uribe,* Dra. María Elena Prado,** Dr. Guillermo de la Mora,*** Dra. Rosa María Muñoz,* Dra. María Fernanda Pérez,**** Dra. Pilar Milke,* Dr. Juan Manuel Blancas,***** Dra. Margarita Dehesa*****

* Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», ** Departamento de Nutrición de la Universidad Iberoamericana, *** Manuel Gea González, México, D.F., **** Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE, México D. F., ***** Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

Correspondencia: Dr. Segundo Morán Villota, Laboratorio de pruebas especiales, Clínica de Gastroenterología Torre II, Sexto Piso, Médica Sur, Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra, Tlalpan 14050, México, D. F. Teléfono: 424-72-70.

Parcialmente financiado por CONACyT, proyecto 652 M9209.

Premiado como mejor trabajo in extenso durante el Congreso de Gastroenterología llevado a cabo en la Ciudad de Monterrey durante el mes de diciembre de 1996.

RESUMEN En personas obesas que llevan dietas de reducción, la incidencia de litiasis vesicular (LV) alcanza el 30% y el único tratamiento comprobado es la administración de ácido ursodesoxicólico (AUD). La fibra induce síntesis de ácidos biliares. Para comparar el efecto de una dieta de reducción equilibrada más AUD vs una dieta de reducción equilibrada suplementada con Psyllium plantago (Pp) en la prevención de LV en obesos se realizó un ensayo clínico doble ciego, en el que se incluyeron personas con índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, con ultrasonido normal de vesícula y vías biliares (USVV). Cada persona se sometió a una dieta de reducción calculada a partir de su gasto energético (GE) y se asignaron en forma aleatoria a uno de los siguientes grupos: Grupo I: (dieta+750 mg AUD+placebo de fibra) y el Grupo II (dieta recibió+15 g de Pp+placebo de AUD). Antes y después de dos meses de tratamiento se les realizó evaluación antropométrica, medición del GE en reposo por medio de calorimetría indirecta, USVV y endoscopia para conteo de cristales de colesterol en bilis duodenal a cada uno de los participantes. Fueron incluidas 36 personas, 18 para cada grupo. El promedio de reducción de peso fue de 6 ± 3 kg para el grupo I y 6 ± 2 kg para el grupo II. Una persona del grupo I (1/18) desarrolló LV vs dos personas (2/18) del grupo II, ($p > 0.05$). Todas las personas que desarrollaron LV perdieron un mínimo de 4 Kg durante el periodo de estudio. El desarrollo de LV no correlacionó con la presencia de cristales en la bilis duodenal al inicio del estudio. Los resultados sugieren que una dieta equilibrada, baja en energía y suplementada con fibra per-

SUMMARY Nearly 30% of the obese patients treated with hypoenergetic diets for weight reduction develop gallstone disease (GD). Until the present time, the use of ursodeoxycholic acid (UDA) is the only available therapeutic measure to avoid the development of GD. Dietary fiber induce a bile acid synthesis. A double-blind clinical trial was conducted to compare the effect of rational diet plus UDA vs a rational diet supplemented with Psyllium plantago (Pp) for the prevention of GD in obese subjects undergoing a weight-reduction diet. Patients with a body mass index (BMI = weight in Kg/square height in m) of 30 Kg/m² or more and with normal gallbladder and biliary tree ultrasound (GBUS) were included. Weight-reduction diets were individually calculated for each patient according to their energy expenditure (EE). Patients were randomly and blindly assigned either to group I (diet+750 mg UDA+fiber placebo) or group II (diet+15 g Pp+ UDA placebo). An anthropometric evaluation was performed to each patient before and after the two-month treatment, as well as resting EE by indirect calorimetry, GBUS and endoscopy for the determination of cholesterol crystals in duodenal bile. Weight reduction was similar in both groups (group I = 6 ± 2 Kg vs group II= 6 ± 3 Kg). GD development was observed in one patient of group I (5.5%) and two patients of group II ($p > 0.05$). All patients with GD lost a minimum of 4 Kg during the study period. GD development did not correlate with the presence of crystals in the duodenal bile at the beginning of the study. Our results suggest a beneficial effect of a rational diet

mite la reducción de peso y disminuye el riesgo para desarrollar LV.

Palabras clave: Litiasis vesicular, obesidad, dietas hipoenergéticas, reducción de peso, fibra, ácido ursodesoxicólico.

Está demostrado que la reducción de peso tiene un efecto benéfico sobre las enfermedades crónico-degenerativas, tales como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, diabetes y litiasis vesicular (LV); sin embargo la prescripción de dietas de reducción, el método más recomendado y socorrido para lograr la disminución de peso,¹ se asocia con el desarrollo de LV hasta en 30% de los casos.²

Actualmente la única alternativa terapéutica comprobada para la prevención de LV es la administración de ácido ursodesoxicólico (AUD) durante las dietas de reducción. Sin embargo, su prescripción es discutible, si se tiene en cuenta el costo elevado del tratamiento y la evolución asintomática de la mayoría de las personas obesas incluidas en programas de reducción de peso.³ Ante esta situación y en la búsqueda de otras estrategias, se planteó probar la indicación de dietas equilibradas suplementadas con fibra como tratamiento alternativo para la prevención de la LV teniendo en cuenta los resultados de estudios experimentales que demuestran que la adición de fibra a la dieta puede disminuir la incidencia de LV mediante cambios en la composición de la bilis.⁴⁻⁶

El objetivo del estudio fue comparar el efecto de la administración AUD vs fibra dietética a personas obesas incluidas en un programa para reducción de peso con una dieta equilibrada.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el ensayo clínico se seleccionaron personas de ambos sexos que acudieron al Departamento de Gastroenterología del INNSZ y se incluyeron aquellos que tenían IMC igual o superior a 30 y aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron personas con LV y mujeres embarazadas. Durante el estudio se realizaron los siguientes procedimientos y evaluaciones: historia clínica, medidas antropométricas, endoscopia gastroduodenal, calorimetría indirecta en ayuno, ultrasonido de hígado y vías biliares, así como pruebas de laboratorio que inclu-

with fiber supplementation to prevent GD development in obese patients included in a weight reduction program.

Key words: Gallstone disease, obesity hypoenergetic diets, weight reduction, fiber, ursodeoxycholic acid.

yeron biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

Ultrasonido de hígado y vías biliares

Se efectuó en ayuno con el paciente en posición supina, con un equipo Toshiba Sonolayer V Sal 38-D, con el transductor de tiempo real de 3.5 MHz. Se hizo diagnóstico de LV cuando se observó una imagen en la vesícula biliar que producía sombra sónica y se movía con el cambio de posición de la persona examinada. El diagnóstico fue corroborado por dos médicos ultrasonografistas.

Calorimetría

Se realizó con un calorímetro MGM/Two (Metabolical gas monitor) de marca UTHA medical. La calorimetría se hizo a las 8 horas en el Departamento de Gastroenterología del INNSZ con la siguiente técnica: después de 30 minutos de reposo en posición acostado, se colocó la mascarilla que se mantuvo durante 15 minutos para lograr la adaptación del paciente al aparato. Previa introducción del valor correspondiente a nitrógeno urinario se procedió a realizar las determinaciones de consumo de oxígeno, producción de CO₂ y se calculó el cociente respiratorio que se obtuvo de dividir la producción de CO₂ entre el consumo de oxígeno. Se calculó el gasto energético según las tablas de Lusk,⁷ y la cantidad y tipo de sustrato oxidado.

Endoscopia

Todos los estudios endoscópicos fueron realizados por un médico endoscopista utilizando xilocaína al 1% en spray para anestesia local de la faringe. Se utilizaron gastroscopios Pentax de fibra óptica de 11 mm de diámetro externo y canal de trabajo de 2.8 mm. Con el paciente en posición de decúbito lateral izquierdo se introdujo el gastroscopio con la técnica habitual, en el estómago se instiló 50 mL de una mezcla de aminoácidos para estimular la contracción de la vesícula; posterior-

mente se avanzó hasta la segunda porción del duodeno y una vez en este sitio se introdujo un tubo nasobiliar de polivinilo⁷ Fr a través del canal y con la técnica de Seldinger (ir empujando la sonda al momento que se retira el endoscopio) se constató la posición correcta de la sonda. Con la extracción del gastroscopio se dio por terminado el estudio. Se colocó un adaptador a la sonda (utilizando un catéter Angiocath calibre 14) para recoger la muestra de bilis.

Dieta de reducción

La dieta diaria se estableció sustrayendo 500 Kcal del gasto energético total.^{1,7} El gasto energético en reposo se obtuvo por calorimetría indirecta.⁸

Tratamiento

Las personas se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos: Grupo I; dieta con 60% del valor energético total como hidratos de carbono, 25% como lípidos, 15% de proteínas y 20 g de fibra más 3 cápsulas de 250 mg de AUD que se tomaron después de la cena. Los pacientes recibieron además un bote cerrado con placebo (dextromaltrina) de igual forma y tamaño que el de *Psyllium plantago*, que se administró de la siguiente manera: 5 g en el desayuno, 5 g en la comida y 5 g en la cena.

El grupo II recibió la dieta anterior suplementada con 15 g de fibra al día en forma de *Psyllium plantago* que se administró de la siguiente manera: 5 g de fibra con el desayuno, 5 g con la comida y 5 g con la cena y 3 cápsulas de placebo de igual forma y tamaño que las cápsulas de AUD.

Con el fin de que todos los pacientes obtuvieran 20 gramos de fibra de los alimentos, se les presentó un menú tipo, según los requerimientos de energía, especificando las recomendaciones y restricciones necesarias. A todos los pacientes se les entregó una lista de alimentos clasificados según su contenido de fibra y se les explicó qué cantidad de cada grupo de alimento debían consumir; la dieta se siguió de acuerdo al sistema de equivalentes. Para corroborar el manejo correcto de la dieta por equivalentes, cada participante realizó varios menús «tipo» que posteriormente fueron revisados por la nutrióloga del grupo.

Seguimiento

El estudio tuvo una duración de ocho semanas. A todos los pacientes al inicio y al final del estudio se les realizó

calorimetría, ultrasonido de hígado y vías biliares y endoscopia.

Los pacientes asistieron a control cada 15 días después del inicio de la dieta de reducción.

Determinación de cristales

Para evaluar la presencia de cristales de colesterol en la bilis, se tomó una alícuota de al menos 2 mL, que se centrifugó a 3,000 rpm durante 10 minutos y se decantó desechando el sobrenadante. Del sedimento se tomaron gotas que se colocaron sobre laminillas; los cristales se observaron con un microscopio de contraste de fase y se cuantificaron de la siguiente manera:¹⁰ Grado 1: menor a 10 cristales por campo, a 10 X; grado 2: de 2 a 10 cristales por campo a 40 X; grado 3: mayor a 10 cristales o «grumos» a 40 X.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1) De los pacientes que se someten a dietas de reducción, 22% desarrollan cálculos vesiculares.¹¹
- 2) Se logra reducir la incidencia de LV hasta un 2% con la administración de 600 mg de ácido ursodesoxicólico.¹¹
- 3) Esperando obtener éxito similar con la suplementación de la dieta con fibra y considerando un error $\alpha = 0.05$ y un error $\beta = 0.30$, se requirieron 18 pacientes por grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La síntesis de los valores obtenidos se hizo en términos de media \pm desviación estándar ($X \pm DE$). Para comparar promedios se utilizó la prueba *t* de Student. Con el fin de comparar el número de pacientes que desarrollaron cálculos entre los dos grupos, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideraron significativas las diferencias cuando se determinó un valor de $p < 0.05$.

Ética

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación con riesgo mínimo. Este protocolo fue sometido para su apro-

bación por los comités de ética del Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán» y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del IMSS.

RESULTADOS

De agosto de 1994 a enero de 1996 se incluyeron un total de 36 personas obesas, de los cuales 18 se asignaron al grupo I que recibió dieta, placebo de fibra y tratamiento con 750 mg de AUD y 18 al grupo II, recibió dieta suplementada con 15 g de fibra y placebo de AUD.

Características demográficas

De los 36 pacientes incluidos, 6 fueron hombres y 30 mujeres. La distribución por sexo fue similar en ambos grupos; no existieron diferencias significativas en edad, índice de masa corporal, tipo de obesidad ni en el porcentaje de grasa corporal entre grupos (*Cuadro 1*).

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

	Grupo I n = 18	Grupo II n = 18	Valor de p
Sexo			
Hombres	3	3	NS
mujeres	15	15	NS
Tipo de obesidad			
Androide	12	12	NS
Ginecoide	6	6	NS
Edad (años)	39 ± 15	38 ± 10	NS
IMC	34 ± 5	35 ± 4	NS
Grasa (%)	40 ± 5	39 ± 6	NS
Complexión			
Pequeña	0	0	NS
Mediana	18	16	NS
Grande	0	2	NS

IMC = índice de masa corporal (peso/talla²).

NS = no significativo.

Indicadores dietéticos al inicio del estudio

Recordatorio de 24 horas

El consumo promedio de energía fue de 1415 ± 513 Kcal, 52 ± 18 g de proteínas, 39 ± 14 g de lípidos y 214 ± 81 g de hidratos de carbono; no existieron diferencias en el consumo de energía, proteínas, lípidos y de hidratos de carbono entre los dos grupos, como se muestra en el *cuadro 2*.

Gasto energético en reposo

El promedio fue de 1791 ± 309 Kcal. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (grupo I = 1809 ± 308 Kcal vs grupo II = 1773 ± 318 Kcal, NS).

Características de la dieta de reducción

Los pacientes consumieron una dieta de reducción de peso promedio de 1679 ± 187 Kcal que contenían 248 ± 32 g de hidratos de carbono, 48 ± 6 g de lípidos y 67 ± 8 g de proteínas. La dieta de reducción fue similar en cuanto a energía y macronutrientes en ambos grupos (*Cuadro 3*).

Reducción de peso

En todas las personas se observó reducción de peso. El promedio fue de 6 ± 3 Kg (intervalo 2.4-14.1 Kg) (*Figura 1*) y no existió diferencia significativa en la reducción de peso entre ambos grupos (grupo I 6 ± 3 Kg vs grupo II 6 ± 2 Kg).

Ultrasonido final

De los pacientes incluidos en el estudio, tres desarrollaron cálculos vesiculares (uno del grupo I vs dos del grupo II; p > 0.05) (*Figura 1*). En el *cuadro 4* se describen las características de los pacientes que desarrollaron LV.

CUADRO 2
RECORDATORIO DE 24 HORAS

Grupo	Consumo de energía (Kcal)	Hidratos de carbono (g)	Proteínas (g)	Lípidos (g)
I (n = 18)	1372 ± 86	211 ± 69	49 ± 18	37 ± 16
II (n = 18)	1504 ± 628	216 ± 93	55 ± 18	40 ± 12

Determinación de cristales

No se encontró correlación entre el grado de cristales de colesterol determinado en la bilis al inicio y al final del estudio en los pacientes que desarrollaron cálculos (Cuadro 4).

estudio se indicó una dieta equilibrada, individualizada a partir del GER y acorde con los parámetros de las guías terapéutica recomendadas para los programas profesionales de control de peso.^{1,7}

La incidencia de litiasis observada tanto en el grupo que recibió AUD 1/18 (5.5%) como en el que recibió

CUADRO 3
RECOMENDACIÓN DIETÉTICA

Grupo	Consumo de energía (Kcal)	Hidratos de carbono (g)	Proteínas (g)	Lípidos (g)
I (n = 18)	1689 ± 160	248 ± 31	67 ± 8	48 ± 5
II (n = 18)	1679 ± 187	247 ± 34	66 ± 10	48 ± 6

CUADRO 4
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON LITIASIS VESICULAR

Paciente	Grupo	Sexo	Edad años	IMC (inicial)	ICC	Reducción kg	(inicial)	Cristales final
12	I	F	23	32.9	0.90	6.7	negativo	negativo
13	II	F	22	42.4	0.88	4	+	++
35	II	F	45	38.3	1.00	5	negativo	negativo

IMC = índice de masa corporal (peso/talla³),
ICC = índice cintura cadera (cintura/cadera).
F = femenino.

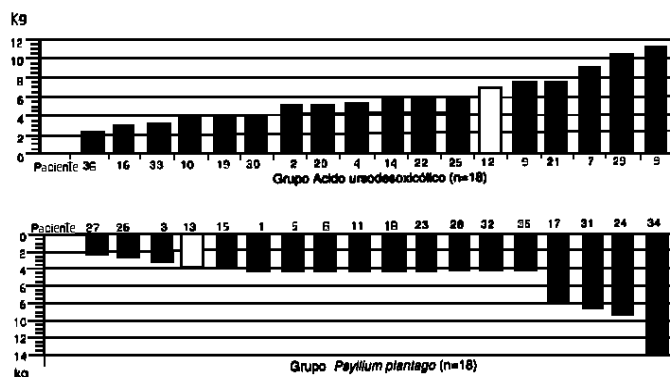


Figura 1. En barras blancas se indican los pacientes que desarrollaron LV. La reducción de peso fue similar en los dos grupos. No hubo diferencia significativa en la incidencia de litiasis vesicular al comparar los dos grupos.

DISCUSIÓN

A diferencia de la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, en los cuales se han utilizado dietas muy bajas en energía (500-1000 Kcal/día),¹² para el presente

suplemento de fibra 2/18 (11.1%) es similar a la encontrada en estudios previos en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con AUD y menores que las informadas en los grupos que no reciben tratamiento.^{11,13,14}

Algunos autores han considerado adecuado evaluar simultáneamente el grado de reducción de peso y el tiempo de seguimiento del tratamiento. Hoy y cols.¹⁵ informaron una incidencia de LV de 3.8% en un grupo de pacientes que bajaron 9.4 ± 4.2 kg en un periodo de 10 semanas. Por su parte, Liddle¹³ encontró una incidencia de LV del 25.5% en pacientes con una pérdida de peso de 16 ± 0.6 Kg en 8 semanas y en el estudio de Broomfield¹⁴ se determinó una incidencia de LV de 26% entre los pacientes con una reducción de 20.9 ± 11 Kg durante 16 semanas. Todo ello parece indicar que el incremento de la incidencia de LV depende no sólo del grado de reducción, sino también del tiempo de seguimiento de la dieta^{13,15} aunque la heterogeneidad en el diseño de cada uno de los estudios no permiten una conclusión definitiva al respecto. Se considera que el tiempo mínimo para el desarrollo de LV en las personas que se someten a dietas

de reducción es de 4 semanas,¹⁶ por lo tanto un periodo de seguimiento de 8 semanas permite evaluar tratamientos alternativos de profilaxis de LV en obesos que se encuentran bajo dietas de reducción.

Weinsier y cols. consideraron que el riesgo de desarrollar LV durante las dietas de reducción aumenta exponencialmente en la medida en que se incrementa la tasa de pérdida de peso, cuyo punto de corte es 1.5 Kg/semana, ya que una pérdida superior se asocia a una alta incidencia de LV; sin embargo, se hace énfasis en las limitaciones de todos los análisis parciales propuestos que no toman en cuenta las condiciones metabólicas de las personas que se someten a las dietas de reducción.¹⁶ Así el principal factor de riesgo para el desarrollo de LV en el obeso que se somete a dietas de reducción de acuerdo a la información actual es la propia pérdida de peso,¹⁴ ya que esta condición está determinada tanto por variables externas (dieta, tiempo de seguimiento) como internas (insulina, lípidos, etc) involucradas en la reducción de peso. De esta forma, la modificación del riesgo para LV es el resultado de la interrelación entre la manipulación de los factores externos y la respuesta metabólica de cada individuo y por lo tanto los estudios clínicos futuros en este campo deberían tener en cuenta este planteamiento.

La disminución en el número de casos con LV en el grupo que recibió suplementación con fibra apoya lo observado en estudios experimentales en hámsters en los que se ha demostrado el efecto profiláctico del Pp en el desarrollo de cálculos biliares.⁶ Se ha propuesto que el mecanismo que previene el desarrollo de los cálculos podría estar relacionado con el cambio en el perfil de ácidos biliares de la bilis. Se sabe que la fibra remueve los ácidos biliares conjugados con taurina (principalmente el ácido quenodesoxicólico) ya que éstos no se absorben pasivamente en el intestino y permanecen más tiempo en la luz intestinal; a diferencia de los ácidos biliares conjugados con glicina, esta situación induce la síntesis de *ново* de ácidos biliares y consecuentemente la disminución moderada de los lípidos en sangre y del índice litogénico.¹⁷ En forma aguda se ha observado que dieta con fibra induce mayor contracción vesicular.¹⁸

Se ha mencionado que las dietas que contienen una cantidad insuficiente de lípidos impiden la contracción de la vesícula biliar, ocasionando el secuestro de la bilis, lo cual causa disminución de la poza metabólica de ácidos biliares circulantes y por ende la síntesis de bilis sobresaturada de colesterol.^{15,19} Sin embargo, no existen pruebas suficientes que apoyen esta hipótesis.¹¹ Algunos autores han sugerido que para lograr la contracción completa de la vesícula se requieren por lo menos 7 g de

lípidos.³ En este estudio el aporte de lípidos correspondió al 25% del aporte energético total (40 g), superior a la cantidad empleada en otros estudios.

La saturación biliar y la precipitación de cristales de colesterol son eventos necesarios para la formación de cálculos vesiculares; sin embargo, a juzgar por los resultados del estudio y de otros autores, la cuantificación de cristales de colesterol en bilis duodenal no constituye un buen índice para predecir el desarrollo de LV. Metzger considera que la bilis producida durante el ayuno no se mezcla completamente con el contenido de la vesícula biliar por la inadecuada contracción vesicular, y por lo tanto la precipitación de colesterol puede ocurrir en sitios localizados en la vesícula biliar, por lo que no se pueden detectar cristales en el contenido duodenal aun en presencia de bilis sobresaturada de colesterol y a pesar de que se haya desarrollado LV.^{20,21}

Los resultados de este estudio sugieren que una dieta de reducción equilibrada e individualizada que cumpla con las necesidades en nutrimentos exceptuando la energía, con una distribución del valor energético total del 60% de hidratos de carbono, 25% lípidos, 15% proteínas y con 35 g de fibra permite bajar de peso y disminuir el riesgo para desarrollar LV, hecho que debe corroborarse con la realización de otros ensayos clínicos que incluyan un mayor número de pacientes.

Agradecimiento

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los laboratorios Columbia y Farmasa de la ciudad de México por el suministro de los medicamentos para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

1. Council on Scientific Affairs Treatment of obesity in adults. *JAMA* 1988; 260: 2547-2555.
2. Worobetz LJ, Inglis FJ, Shaffer EA. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *AJG* 1993; 88: 1705-1710.
3. Méndez-Sánchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M: Prevention of gallstones during weight reduction. *Ann Intern Med* 1996; 5: 532-535.
4. Andersen J, Zettwoch N, Feldman T y cols. Cholesterol lowering effects of *Psyllium hydrophilic mucilloid* for hypercholesterolemic men. *Arch Intern Med* 1988; 148: 292-296.
5. Bell C, Hectorne K, Reynold H y cols. Cholesterol-lowering effects of *Psyllium hydrophilic mucilloid*. *JAMA* 1989; 26: 3419-3423.
6. Zhang JX, Lundin E, Hallmans G y cols. Dietary effects of barely fiber, wheat bran and rye bran on bile composition and gallstone formation in hamsters. *APMIS* 1992; 100: 553-557.
7. Weinsier RL, Wadden TH, Ritenbaugh CH y cols. Recommended therapeutic guidelines for professional weight control programs. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 865-872.

8. Jequier E. Measurement of energy expenditure in clinical nutrition assessment. *JPEN* 1987; 11: 86S-89S.
9. Bursatein S, Elwyn D, Askanazi J, Kinney JM. Indirect calorimetry: history and overview. *Energy metabolism, indirect calorimetry and nutrition* 1989; 1: 1-25.
10. Rose E, Navarro S, Bru C y col. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 1991; 101: 1701-9.
11. Shiffman M, Kaplan G, Brinkman-Kaplan VY y cols. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very low calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995; 122: 899-905.
12. Kamarath R, Plummer L, Sadur C y cols. Cholelithiasis in patient treated with a very low calorie diet. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 255S-257S.
13. Liddle R, Godstein R, Saxton J. Gallstone formation during weight reduction dieting. *Arch Intern M* 1989; 149: 1750-1753.
14. Broomfield PH, Chopra R, Sheimbaum R y cols. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1981; 379: 1567-1572.
15. Hoy K, Heshka S, Allison D y cols. Reduced risk of liver function test abnormalities and new gallstone formation with weight loss on 3350 KJ (800 Kcal) formula diets. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 249-54.
16. Weinsier R, Wilson L, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *The American Journal of Medicine* 1995; 98: 115-117.
17. Hayes KC, Livingstone, Trautwein A. Dietary impact on biliary lipids and gallstones. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 236-299.
18. De la Mora G, Romero AP, Juárez R, Sandoval A, Morán S, Uribe M. Efectos agudos de una dieta alta fibra sobre la cinética vesicular. *Rev Gastroenterol Mex* 1994; 59(S4): 92s.
19. Everhart J. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1029-1035.
20. Dill JE, Callis J, Berkhouse P y col. Combined endoscopic ultrasound and stimulates biliary drainage in cholecystitis and microlithiasis-diagnoses and outcomes. *Endoscopy* 1995; 27: 424-427.
21. Metzger A, Adler R, Heymsfield, Grundy S. Diurnal variation in biliary lipid composition. Possible role in cholesterol gallstone formation. *N Engl J of Med* 1973; 288: 333-336.