

în măsură să stabilească cauza, în urma examenului clinic și/sau a investigațiilor suplimentare și să ofere tratamentul țintit. Un diagnostic precoce este necesar și deosebit de important nu numai pentru cazul luat în discuție, întrucât depistarea unor boli în stadiul incipient și instituirea tratamentului țintit previn apariția complicațiilor. Pentru fiecare din cauzele expuse mai sus, tratamentul se bazează pe principii diferite. În hipertensiunea arterială, scăderea tensiunii prin tratament cu antihipertensive determină și remiterea cefaleei, corectarea tulburărilor de vedere conform indicației medicului oftalmolog determină și dispariția cefaleei; în cazul spondilozei cervicale, antiinflamatoarele rezolvă și problema cefaleei, alături de care este necesar tratamentul conform indicațiilor medicului de specialitate.

Concluzii

Posibilitatea realizării autodiagnosticului corect și a autotratamentului eficient este mult mai mică decât în cazul consultării medicului, ceea ce poate întârzia instituirea tratamentului necesar sau poate duce chiar la o abordare terapeutică greșită. Dacă la acest lucru se mai adaugă și faptul că orice medicament prezintă efecte secundare și contraindicații, este clar că, din tot arsenalul terapeutic, numai medicul

poate stabili tratamentul adecvat, cu beneficiu maxim și risc minim. O altă posibilitate de tratament este sfatul vecinilor, prietenilor, rudelor care consideră că au obținut succese prin autotratament și care recomandă oricui medicamentul respectiv, iar dacă acesta a fost promovat și în mass-media, pacientul este convins cu multă ușurință și autotratamentul este garantat, dar spre regret – ineficace și posibil cu urmări nedorite și grave. Nu se ține cont de faptul că nu există panaceu universal, nici măcar farmacologic, că răspunsul la un medicament diferă de la individ la individ sau că orice medicament prezintă și efecte secundare, chiar dacă el poate fi eliberat fără prescripție medicală.

References

1. Ghicavii V. The drug: benefit or injury. Chisinau: S.C. editorial-poligrafical company, Central Printing Works, 2004;642.
2. Rational drug use: consumer education and information – WHO. 1996;50.
3. Ghicavii V, Bacinschi N, Gusuila Gh, et al. Clinical Pharmacology. Chisinau: Editorial-Poligrafical Center of SUMP. 2009;1067.
4. Ghicavii V. Drugs and their rational use. Chisinau: S.C. editorial-poligrafical company, Central Printing Works, 2004;642.
5. The list of drugs which can be released from pharmacy without prescription (OTC list) reassessed and consented by Drug Commission based on order No 21 of Midical Agency of the Republic of Moldova from 12.05.06. (Report No 12 from 26.12.2013). Chisinau, 2013;90.

The role of gallbladder motor dysfunction and infection in the development of cholelithiasis, etiopathogenic aspects

V. Hotineanu, *V. Moraru, P. Bujor, S. Bujor

Department of Surgery No 2, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: viorel_moraru@ymail.com. Manuscript received April 16, 2014, accepted May 15, 2014

Abstract

Background: Gallstones represent a common and costly health problem and calculous cholecystitis is the most prevalent gastroenterological disease which requires a surgical treatment. The changing epidemiology of gallstone disease is reflected by a marked shift in its composition and necessitates the definition of target populations for future non-surgical and surgical therapies. The pathogenesis of gallstone disease is suggested to be multifactorial and many risk factors are not modifiable such as ethnic background, increasing age, female gender and family history or genetics. Classification of gallbladder stones and analysis of the clinical characteristics of each type of stone provide a theoretical basis for the study of the formation mechanism of different types of gallbladder stones. By virtue of their active role in the enterohepatic circulation of bile salts, impaired gallbladder emptying and infection transit not only contribute to the „lithogenic” state, but also perpetuate it.

Conclusions: It is revalued the role of infection in etiopathogenesis of cholestasis through the current concepts of lithogenesis. It is concluded that any disturbance of the activity of the gallbladder may not be reflected in terms of etiopathogenic on the hepato-bilio-pancreatic area and biliary cholelithiasis is not an exception in this regard.

Key words: cholelithiasis, gallbladder dysmotility, infection.

Rolul disfuncției motorii a colecistului și infecției în evoluția colelitiazii: aspecte etiopatogenetice

Primele relatări în Europa referitoare la colelitiaza veziculară sunt atribuite sec. XIV-XV, iar cele mai numeroase cercetări au fost efectuate în sec. XX, fapt determinat de o escaladare substanțială a morbidității prin această patologie. Colelitiaza veziculară reprezintă o patologie plurifactorială

(cu mecanisme intrinseci și extrinseci), caracterizată prin perturbări ale proprietăților de dispersie a particulelor biliare, asociate cu procese de aglomerare, agregare și formare a calculilor biliari, punct de plecare a evoluției și persistenței inflamației cronice a peretelui vezical. Afecțiunea ocupă un

loc aparte în patologia zonei hepato-bilio-pancreatice, cu o importanță notorie în ceea ce privește diagnosticul etiologic, cât și din punct de vedere al impactului asupra funcției organelor adiacente.

Conform concepțiilor contemporane, suprasaturația bilei cu colesterol este necesară, dar nu constituie o condiție suficientă pentru formarea calculilor biliari, iar modificările proprietăților coloidale ale bilei cu creșterea producției de mucus și depunerea cristalelor de colesterol reprezintă un factor complementar, și nu un element decisiv în dezvoltarea colelitiazii biliare [1]. În acest context, literatura de specialitate cataloghează disfuncția vezicii biliare drept o condiție necesară, *sine-qua-non* litogenezei biliare [2], exteriorizată în primul rând, fie prin modificările propriu-zise ale motilității și tonicității vezicii biliare (distonie și diskinezie), fie prin tulburările funcționale ale aparatului sfincterian al căilor biliare extrahepatice [3].

Diskineziile sistemului biliar sunt definite drept contracții neconcordanțe, insuficiente sau excesive a vezicii biliare și a sfincterelor Oddi, Lutkens, Mirizzi [4]. Punctul de plecare a diskineziilor căilor biliare extrahepatice reprezintă perturbările interacțiunii sistemelor de inervație și a celui paracrin, care coordonează succesivitatea de contracție și relaxare a vezicii biliare și a sistemului sfincterian, în particular al sfincterului Oddi [5].

Funcția motorie a vezicii biliare și a tractului biliar este dependentă în mare măsură de influența componentelor simpatic și parasimpatic ale sistemului nervos autonom [6]. Distonia sistemului nervos autonom, consolidarea sau slăbirea impulsurilor vagale și celor simpatică pot deteriora consistența contractilă a musculaturii vezicii biliare și relaxarea sfincterelor, contribuind la congestia și retenția bilei [7].

Concomitent, are loc modificarea funcției de rezorbție și concentrație a vezicii biliare prin creșterea absorbției apei și a unor substanțe organice caracteristice bilei [8]. Astfel, la bolnavii cu colelitiază veziculară (CLV) se observă scăderea raportului „concentrația acizilor biliari în bila v. biliare”/ „concentrația acizilor biliari în bila hepatică” de la valori fiziologice spre 4-2/1; a fosfolipidelor – 4-2/1; a bilirubinei – 2/1; proteinelor biliare – 2/1 spre 2/1 [9].

Mai mulți cercetători sugerează, că hipokinezia vezicii biliare constituie un factor de risc al etiopatogeniei colelitiazii [2, 4], ce corelează cu concepția unui proces evolutiv comun al afectării vezicii biliare, cu etape consecutive interdependente: diskinezie, colecistită cronică acalculoasă, slăbiciune biliară, colelitiază biliară [3, 6].

În diverse studii, se remarcă creșterea volumului vezicii biliare în cadrul colelitiazii comparativ cu lotul de control [10]. Diminuarea funcției evacuatoarei este atribuită micșorării vitezei de sintetizare și concentrației de colecistochinină în serul sanguin [9]. Golirea colecistului decurge mult mai lent atunci, când bila sa este suprasaturată cu colesterol [8]. Eventual, acest fapt poate fi condiționat de acumularea unei rate de colesterol absorbită în celulele musculare netede ale peretelui vezical [11]. În același timp, s-a demonstrat experimental *in vitro*, că acizii biliari pot reduce contractibilitatea

celulelor musculare colecistice [12], funcția motor-evacuatorie fiind dependentă de profilul și indicele hidrofil-hidrofob al acizilor biliari [13].

Cea mai mare activitate în această privință posedă acizii biliari secundari, cuprinzând dezoxicolatul și litocolatul (formați în colon ca metaboliți bacterieni ai acizilor biliari primari) [11]. De asemenea, acidul ursodezoxicolic (un izomer al chenodezoxicolatului) precum și o varietate de acizi biliari „aberați” se găsesc în cantitate redusă la persoanele sănătoase, dar sunt produși în cantități crescute la pacienții cu sindroame colestatice cronice, reducând activitatea contractilă a colecistului [14].

Un alt aspect important este reprezentat de modificările circulației entero-hepatice ale acizilor biliari în CLV. Se consemnează, că în colelitiază survine o micșorare esențială (cca de 2 ori) a debitului biliar în intestinul subțire după ciclul primar, urmat de creșterea duratei pasajului duodenal [5]. Corespunzător, la acești pacienți escaladează numărul de cicluri entero-hepatice circulatorii de la 2-3 spre 4-6 în cadrul unei alimentări. Acest fapt determină și facilitează [15, 16]:

- √ creșterea intensității 7α -dehidroxilării bacteriene a acizilor biliari primari cu modificarea lor în cei secundari (acid colic → acid desoxicolic; chenodesoxicolat → lecitină colată);
- √ exacerbarea catabolismului acizilor biliari cu micșorarea nivelului lor;
- √ augmentarea ratei acizilor biliari secundari hidrofobi, implicați în circulația entero-hepatică;
- √ micșorarea vitezei de tranzit al acizilor biliari pe intestinul subțire contribuie expunerii mai îndelungate către procesele de 7α -dehidroxilare bacteriană cu formarea acizilor biliari secundari, ceea ce comportă caracter hepatocitotoxic, agravându-se astfel sindromul colestatic.

Deteriorarea funcției contractile a vezicii biliare are drept consecință o scădere a circulației enterohepatice a acizilor biliari cu creșterea agregării și aglomerării componentelor biliare [11, 16]. La rândul său, hipersecreția colesterolului constituie un mecanism de declanșare a supraproducției arahidonilcitetinei. Escaladarea nivelului ei activează reacția în cascadă de sinteză a prostanoidei, care servește drept cauză a secreției mucinei în vezica biliară [17].

Mucina – gel glicoproteic – asigură nucleația colesterolului cu implicarea lanțurilor de polipeptide hidrofobe, reducând astfel valoarea critică de nucleație cu desființarea joncțiunilor hidro-colesterinice, iar sarcina de consolidare sau „cimentare” a particulelor dispersate este realizată de ionii de calciu. În cazul unui proces inflamator cronic, expresia și concentrația mucinei în celulele epitelului vezicii biliare poate ajunge la 20 mg/ml. Activatorii „interni” ai acestui proces sunt acidul biliar secundar desoxicolic cu caracter hidrofob, arahinodatul de lecitină, radicalii de peroxidați, care în ansamblu activează ciclul prostanoide cu metabolizarea acidului arahidonic în prostaglandine E_2 și F_{2a} ultimii fiind factori proinflamatori [18]. Este importantă anume acțiunea prostaglandinei E_2 , care diminuează tonicitatea musculaturii netede a tractului gastro-intestinal (acțiune asupra

EP₂-receptorilor), inhibă mecanismele de lipoliză, stimulează secreția de mucus, perturbază funcția neurotransmițătorilor (acțiune asupra EP₃-receptorilor) [19]. Astfel, cercetările morfo-histochimice ale peretelui vezicii biliare la bolnavii colecistectomizați în legătură cu colelitiază veziculară acută au consemnat o hiperproducție de prostaglandine în peretele colecistului [20].

Unii autori consideră, că totalitatea de apariție a condițiilor date este determinată de creșterea absorbției colesterolului în peretele vezicii biliare cu creșterea concentrației sale, iar schimbarea funcției contractile reprezintă o repercusiune a acțiunii colesterolului asupra sarcolemelor celulelor musculare netede ale vezicii bilare [21]. Mai mult decât atât, s-a demonstrat că bila suprasaturată cu colesterol induce un proces inflamator aseptice, stimulând în acest fel producerea de mucină, evoluând astfel într-un „cerc vicios” [4, 9, 12].

Cercetările în domeniul patofiziologiei colelitiazii constată următorul fenomen: odată cu acumularea în bilă a peroxidilor lipidici, glicoproteinelor și colesterolului, „cimentate” între ele prin intermediul mucinei, asociate cu un grad redus de concentrație a acizilor biliari, evoluează așa-numitul fenomen de „sladjiliar” (SB) [22]. În acest caz survine o perturbare a proprietăților fizico-chimice cu modificări biochimice ale bilei, favorizate de starea de disfuncție hipokinetică a vezicii biliare [23].

Totodată, un rol deosebit în evoluția acestui proces este atribuit glicozaminoglicanilor, care își schimbă compoziția, contribuind în acest mod la destabilizarea membranelor și accelerarea fenomenului de fuzionare a veziculelor colesterinice în pereții vezicii biliare [9]. Concomitent, specificarea comparativă a compoziției biliare, prelevate din ficat și vezică, atestă că probele biliare hepatice sunt mai puțin saturate. Probabil, acest lucru reprezintă o dovadă suplimentară indirectă în favoarea rolului special al funcției motorii a vezicii biliare în constituirea „sladjuluiiliar” [1, 24].

Estimarea dinamicii evoluției SB în CLV indică următoarele etape constitutive: sladjiliar difuz → sladjiliar superficial → sladjiliar precipitant → calculiliar colesterolic fără umbră acustică → calculiliar cu umbră acustică. Relația temporară în ceea ce privește consolidarea calculului indică un termen de la 3 până la 36 de luni, în funcție de etiologie [25].

Reducerea semnificativă a funcției contractile a vezicii biliare în litiaza biliară sunt remarcate în multiple cercetări [13], fiind determinată, în prim rând, de reacția slăbită a celulelor musculare netede față de factorul hormonal (colecistochinina) sau insuficiența sa de sintetizare. În același timp, o serie de autori consemnează o prevalență semnificativă a tipului hipomotor de diskinezie, care în asociere cu reducerea raportului colat-colesterolic conduce spre inițializarea CLV [12, 13]. Se observă predominarea acestui tip de dereglări mai ales în grupul de vârstă mai mare de 50 de ani [26], iar rata de incidență nu corelează liniar în funcție de sex, în unele studii fiind mai superioară la bărbați [10].

Așadar, la ora actuală, teoria colesterinică a etiopatogeniei CLV pune multiple întrebări în ceea ce privește etiopa-

togenia afecțiunii la persoanele de sex masculin [27]. Astfel, factorii etiopatogenici la bărbați necesită concretizare, și specificare, fiind probabil implicate, sau asociate alte mecanisme, cu un impact litogenic puternic. Unii cercetători consideră drept factor responsabil de constituire a calculilor biliari procesul inflamator intrinsec al peretelui colecistului [1, 9]. Simultan se menționează, că tulburările motorii și de tonicitate în sine provoacă și contribuie la declanșarea proceselor inflamatorii ale arborelui biliar [3, 6].

În acest mod, se impune necesitatea de a lua în considerație atât concepția „inflamatorie”, cât și ipoteza „metabolică” a patogeniei afecțiunilor vezicii biliare, predecesoare constituirii calculilor biliari [4, 11]. La ora actuală, tehnicile biochimice și morfologice moderne permit detectarea perturbărilor proceselor fizico-chimice ale bilei și ale modificărilor morfologiei peretelui vezicii biliare până și la etapele de inițiere a inflamației bacteriene catarale [8, 14].

Cercetările biochimice ale componenței bilei pe fundal de sladjiliar cu hipotonie a vezicii biliare denotă modificarea indicilor de peroxidare lipidică, schimbarea compoziției lor calitative în plasmă, eritrocite și bilă [8, 21], precum și o creștere a oxidului nitric plasmatic și biliar [22, 23], ultima fiind potențată de mediatorii inflamatori endogeni în cazul unui proces inflamator acut [17, 20].

Acest fapt are o importanță distinctă, luând în considerație stresul oxidativ al epiteliului vezicii biliare cu schimbări ultrastructurale, datorate creșterii semnificative a radicalilor liberi de oxigen [25]. Survine în cascadă o hiperproducție de enzime mitocondriale și citozolice, și în special a xantinoxidazei, exteriorizându-se prin augmentarea proceselor de apoptoză cu alterația funcțională și structurală a celulelor epiteliale [27]. Concomitent, diskinezia hipomotorie a vezicii biliare cu inflamația aseptice a peretelui poate fi provocată și de exacerbarea nivelului de ciclooxygenază-2 (COX-2) în stratul muscular neted, celulele epiteliale și endoteliul vascular [28].

Actualmente, încă nu este pe deplin înțeles procesul de formare a calculilor biliari. Formarea lor *in vivo* necesită un termen îndelungat, este nevoie de ani, ceea ce face practic imposibilă modelarea experimentală și supravegherea dinamică din momentul constituirii nucleului calculului până la stadiul său de consolidare.

O serie de cercetători indică asupra rolului posibil al diferitor tipuri de microorganisme [29], inclusiv și al *Helicobacter pylori* în procesul inflamator al vezicii biliare și dezvoltarea calculilor biliari, în alte cercetări opinia dată este contestată [31]. Kornilovska I. et al. (2001) [30] au stabilit la 50% bolnavi cu colelitiază prezența *Helicobacter pylori*, în circa 30 la sută cazuri fiind identificat *Helicobacter pylori*. ADN-ul bacterian, prelevat din nucleul concrementului biliar, a fost detectat preponderent în calculii pigmentari (87%, bacili gram negativi și floră anaerobă), colesterinici (57%, coci gram pozitivi) și micști (67%, dintre care bacili gram negativi 50%, coci gram pozitivi 40%, anaerobi 10%). Ivanchenkova R. A. [57], studiind probele biliare recoltate intraoperator la bolnavii cu CLV a constatat culturi pozitive în circa 44,5%

cazuri, mai frecvent fiind identificată flora gram-negativă: *Escherichia coli* (25,9%), reprezentării grupului *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (21%), bacterii gram negative (15,6%).

Pe de altă parte, este posibil ca flora microbiană detectată în calculii biliari să comporte un caracter secundar, deci calculul deja format servind drept substrat pentru colonizarea bacteriilor. Din acest punct de vedere se poate presupune că, în cazul când analiza bacteriană a calculului denotă floră multiplă, probabil în astfel de situații prezența bacteriilor este determinată de infectarea secundară a concrementului. Și în mod contrar, dacă examenul bacteriologic relevă doar o singură specie de microorganisme putem presupune un rol primar al factorului infecțios în geneza CLV [31].

La ora actuală, teoria infecțioasă de constituire a calculilor biliari comportă mai degrabă un aspect și interes istoric, factorul infecțios fiind catalogat de marea majoritate a cercetătorilor drept complementar [30]. Cu toate acestea, progresele în domeniul tehnicilor de diagnostic, bazate pe specificarea genomului bacterial, au trezit din nou interes vizavi de concepția sus-nominalizată.

Astfel, recent au fost prezentate rezultatele unui studiu realizat de Wu T. și coaut. (2013) [32], în care se consemnează prezența unei disbioze a microbiotei intestinale, asociată cu CLV colesterinică. Autorii evidențiază o conexiune între constituirea calculilor biliari colesterolici și unii germeni microbieni, în premieră fiind depistate 15 specii cu genome noi (*Proteobacteria phylum*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides vulgates*, *Pseudomonas putida*).

Deci, analizând datele din literatura de specialitate, pu-

tem conchide că la ora actuală nu există o teorie, ce ar putea explica integru mecanismele etiopatogenetice ale colelitiazei, fiind implicați diverși factori declanșatori, cu toate că, până în prezent, cea mai fiabilă teorie a formării calculilor biliari este considerată concepția veziculară. În schema următoare (fig. 1) vom încerca să sistematizăm concepțiile referitoare la etiopatogenia CLV.

Așadar, cea mai semnificativă cantitate de colesterol este dispersată și transportată sub formă de vezicule fosfolipidice, și nu în miceli. Veziculele sunt reprezentate de particule fosfo-lipido-colesterolice, învelite cu un strat monolamennar lipidic - sistemul principal de transport al colesterolului. În vezicule, moleculele de colesterol și colelecitină sunt grupate ca palisada, fiecare conglomerat cristalic fiind înconjurat de un film glicoproteino-veziculos. În anumite condiții, veziculele pot fuziona, formând lipozomi amplii sau conglomerate ale acestora. Agregarea accelerată a veziculelor constituie mecanismul principal de declanșare a proceselor de nucleere biliară cu formarea cristalelor de monohidrat colesterolic, care precede formării calculilor biliari. Factorii de contribuție nucleației sunt reprezentați de staza biliară și/sau un proces inflamator, care se soldează cu fenomenul de sladj biliar, la etapele inițiale cosemnându-se consecutiv sladj biliar difuz, →superficial →precipitant, însoțit de inflamație cronică aseptică.

După cum s-a menționat mai sus, evoluția colecistitei cronice inițial acalculoase este însoțită de un exces de secreție a mucinei glicoproteice pe fundal de activare a cascadei prostanoide și eliberarea de substanțe proinflamatorii

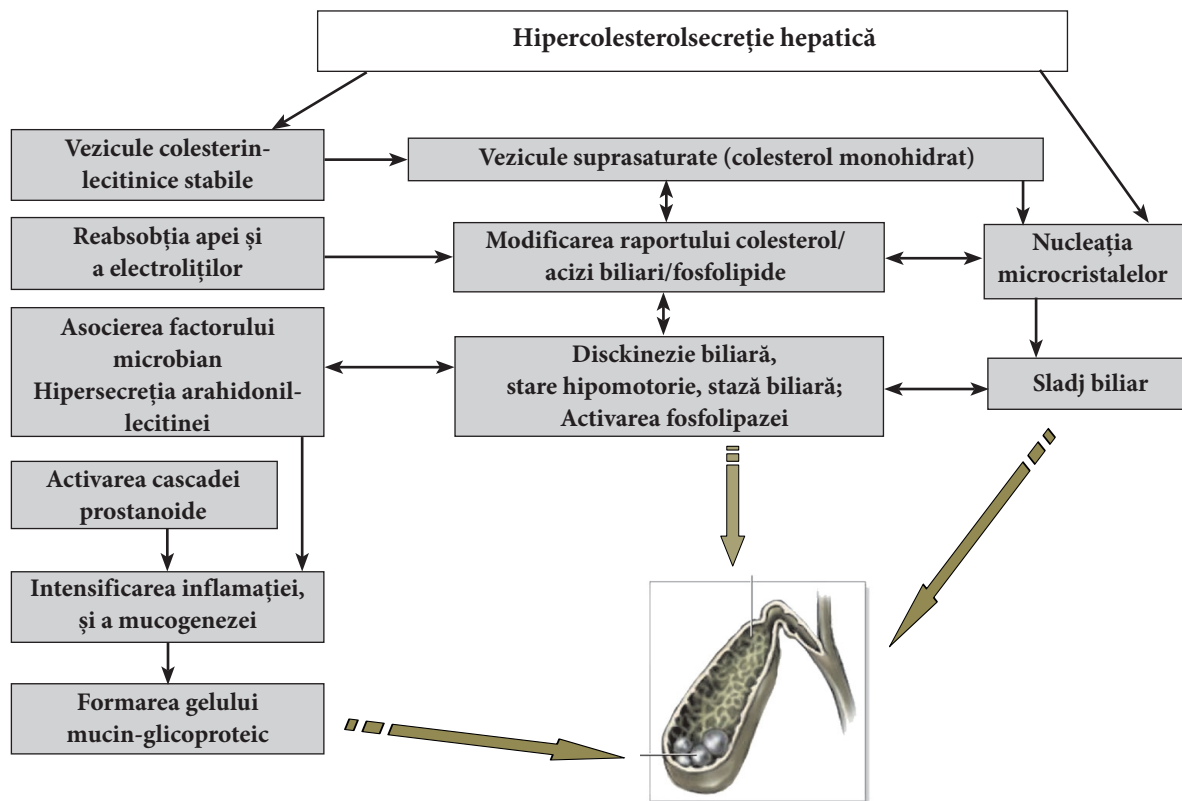


Fig. 1. Schema etiopatogeniei colelitiazei veziculare conform concepțiilor contemporane.

(prostaglandine, leucotriene). Concomitent cu acumularea produselor de peroxidare lipidică, care servește drept principala verigă de legătură în constituirea CLV, survin modificări compoziționale ale bilei, exteriorizate prin deteriorarea raportului colesterol/săruri biliare/fosfolipide și exacerbarea nivelului de acizi biliari secundari hepatocelulari toxici. Pe lângă acestea și nu în ultimul rând, evoluează o creștere a ciclicității entero-hepatice de metabolizare a acizilor biliari, iarăși cu o rată patologică de formare a acizilor biliari secundari, respectiv cu escaladarea absorbției acestor substanțe. Anume aceste modificări biochimice compoziționale ale bilei din colecist condiționează obținerea unor proprietăți litogenice, cu formarea ulterioară a calculilor, cât și menținerea sau intensificarea proceselor inflamatorii ale peretelui colecistului. Astfel, se conturează un cerc vicios, atunci când factorii etiopatogenici inițial primari devin secundari, și *vice-versa*, cei complementari ulterior induc progresarea proceselor inflamatoare și de constituire a calculilor. Prin urmare, în evaluarea mecanismelor de litogeneză colesterolică necesită a fi luat în vedere factorul „vezical”: pe fundal de hipokinezie cu pierdere funcțională a contractibilității asociată cu inflamație cronică și mucogeneză excesivă survine fenomenul de precipitare colesterinică cu nucleație și formarea microcristalelor. Ultimii devin nucleul calculilor în baza conglomeratelor fuzionate și consolidate prin mucin-glicoproteine, în anumite condiții asociindu-se factorul microbial.

Concluzii

Analizând datele din literatura de specialitate, putem concluziona, că tulburările motor-evacuatorii ale sistemului biliar și inflamația peretelui colecistului joacă un rol important în procesele de litogeneză și necesită, la acești pacienți terapie patogenetic adecvată.

References

- Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology*. 1996;90:677-686.
- Buchner AM. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):905-909.
- Hansel SL, DiBaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:369-379.
- Portincasa P, diCaula A, Vendemiale G, et al. Gallbladder motility and cholesterol crystallisation in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(4):317-324.
- Bistriz L, Bain VG. Sphincter of Oddi dysfunction: Managing the patient with chronic biliary pain. *World J Gastroenterol*. 2006;12(24):3793-3802.
- George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:322-327.
- Yi SQ, Ohta T, Tsuchida A, et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to orphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2066-2071.
- Bear CE, Strasberg SM. Techniques for studying biliary secretion: electrolytes in bile. *Hepatology*. 1994;4(5):25-30S.
- Dowling RH. Review: pathogenesis of gallstones. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(2):39-47.
- Caroli-Bosc FX, Pugliese P, Peten EP, et al. Gallbladder Volume in Adults and Its Relationship to Age, Sex, Body Mass Index, Body Surface Area and Gallstones. *Digestion*. 1999;60(4):344-348.
- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993;649.
- Xiao ZU, Rho AK, Biancani P, et al. Effects of bile acids on the muscle functions of guinea pig gallbladder. *Am J Physiol*. 2002;283:G87-G94.
- Xu QW, Freedman SM, Shaffer EA. Inhibitory effect of bile salts on gallbladder smooth muscle contractility in the guinea-pig in vitro. *Gastroenterology*. 1997;112:1699-1706.
- Carey MC, Gerok W, Loginov AS, et al. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts. *New Trends in Hepatology*. Dordrecht: Kluwer, 1996;64-83.
- Jiang ZY, Han TQ, Suo GJ. Polymorphisms at cholesterol 7 α -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(10):1508-1512.
- Carey MC, Duane WC, Arias IM, et al. Enterohepatic circulation. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994;719-767.
- Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(2):122-129.
- Ashby B. Co-expression of prostaglandin receptors with opposite effects: a model for homeostatic control of autocrine and paracrine signaling. *Biochem Pharmacol*. 1998;55(3):239-246.
- Koshitani T, Kodama T, Sato H, et al. A synthetic prostaglandin E1 analog, alprostadiol alfadex, relaxes sphincter of Oddi in humans. *Dig Dis Sci*. 2002;47:152-156.
- Csendes A, Smok G, Burdiles P, et al. Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig Dis Sci*. 1998;43:931-934.
- Corradini SG, Elisei W, Giovanelli L, et al. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology*. 2000;118(5):912-920.
- Monte MJ, Marin JJ, Antelo A, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15:804-816.
- Uchiyama K, Kawai M, Tani M, et al. Pathogenesis of hepatolithiasis based on the analysis of components of intrahepatic stones. *Hepato-gastro-enterology*. 2007;54:1798-1804.
- Cerçi SS, Ozbek FM, Cerçi C, et al. Gallbladder function and dynamics of bile flow in asymptomatic gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2763-2767.
- Bilhartz LE, Horton JD, Feldman M; et al. Gallstone disease and its complications. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998;948-972.
- Novacek G. Gender and gallstone disease. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156:527-533.
- Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J Intern Med*. 2007;261:529-542.
- Czabanka M, Peter C, Martin E, et al. Microcirculatory endothelial dysfunction during endotoxemia—insights into pathophysiology, pathologic mechanisms and clinical relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(4):266-275.
- Cetta F, Dhamo A, Malagnino G, et al. Fewer infectious manifestations are induced by bacteria entrapped in cholesterol stones than by bacteria in brown pigment gallstone. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):988-990.
- Kornilovska I, Nilsson HO, Abu Al-Soud W, et al. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pullorum* in patients with cholelithiasis. *Gut*. 2001;49(Suppl. 11). abstr. No 12/07, p. A205.
- Soloway RD, Crowther RS. Bacteria and cholesterol gallstones: molecular biology comes to gallstone pathogenesis. *Gastroenterology*. 1995;108(3):934-936.
- Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics*. 2013;14:669.