

Formación de cálculos biliares de colesterol. Nuevos avances científicos

Autor Ibrahim G. Castro-Torres

Afiliación Laboratorio de Neurofarmacología. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).
Dirección electrónica: ibrahim1002@hotmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2012;66(1):57-62. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Resumen

La investigación científica sobre la formación de cálculos biliares de colesterol, ha comprobado la participación de numerosos genes, entre los cuales se encuentran receptores nucleares y transportadores biliares. El desequilibrio fisicoquímico entre los lípidos biliares más importantes produce hipersecreción de colesterol en la bilis, una etapa necesaria para sobresaturar la vesícula biliar. Las sales biliares son insuficientes para solubilizar al colesterol en micelas mixtas, por lo que esta molécula se solubiliza, en su mayoría, dentro de liposomas (fosfolípidos y escasas sales biliares), y en ellos existe en alta concentración, que tiende a precipitar y a formar cristales, evento considerado como limitante para la formación de cálculos biliares. El desarrollo del cálculo puede acelerarse si existe hipersecreción de proteínas mucinas y escasa motilidad vesicular. La presente revisión tiene el objetivo de informar los nuevos aportes científicos sobre la formación de cálculos biliares de colesterol, analizando y discutiendo sus resultados enfocados a la búsqueda de tratamientos farmacológicos, porque la litiasis no tiene terapia eficaz y la colecistectomía es el método quirúrgico invasivo, cuando la enfermedad produce síntomas.

Palabras clave: cálculos biliares, colesterol, bilis, vesícula biliar, liposomas, mucinas.

Summary

Scientific research about cholesterol gallstone formation has shown the involvement of many genes, such as nuclear receptors and biliary transporters. Physicochemical imbalance of three major biliary lipids produces hypersecretion of cholesterol in bile, a key process for supersaturation of gallbladder. Bile salts are insufficient for solubilization of cholesterol in mixed micelles; therefore this molecule is solubilized mostly into liposome (phospholipids and few bile salts); there is a high concentration of cholesterol into liposomes, which leads to its precipitation and crystallization, the key factor for cholesterol gallstone formation. Development of gallstones might accelerated when there is hypersecretion of mucins and gallbladder hypomotility. The aim of this review is to inform about new scientific contributions of cholesterol gallstone formation, analyzing them to the investigation of possible pharmacological treatments, since it is a disease that has no effective treatment and the only cholecystectomy is an invasive surgical treatment for symptomatic gallstone.

Key words: cholesterol, bile, gallbladder, liposomes, mucins.

Introducción

Los cálculos biliares (litiasis biliar) de colesterol son la enfermedad más común de la vesícula biliar y en gastroenterología, uno de los padecimientos más frecuentes que implica elevados costos en los sistemas de salud.¹ En la actualidad, no existen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de litiasis biliar de colesterol en México. Por otro lado, en Estados Unidos la enfermedad prevalece en el 10-15% de las personas adultas, principalmente por obesidad, alimentación rica en grasas y sedentarismo; estas personas también tienen riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares y cáncer.² El tratamiento farmacológico para cálculos de colesterol es limitado y se reduce a grupos selectos de pacientes que no requieren cirugía, ya que cuando existen cálculos sintomáticos, el tratamiento estándar es la extirpación de vesícula biliar o colecistectomía.³ En su mayoría, las investigaciones sobre la formación de litiasis biliar están encaminadas a la búsqueda de blancos terapéuticos que prevengan la enfermedad, pocos estudios se centran en su tratamiento, analizando el costo/beneficio que implica. El conocimiento sobre la química de la litiasis biliar de colesterol es fundamental para entender su fisiopatología.⁴ La hipersecreción de colesterol biliar es un proceso necesario para generar cálculos biliares, pero no suficiente;⁵ en este paso, se alteran las interacciones hidrofóbicas de los tres principales lípidos biliares (colesterol, fosfolípidos y sales biliares) y en particular, las sales no son suficientes para emulsificar el colesterol, lo que genera sobresaturación en bilis.⁶ La formación de vesículas con fosfolípidos y escasas sales biliares, denominadas unilamelares o liposomas biliares, puede evolucionar a vesículas multilamelares, en donde los niveles de colesterol son elevados, originando un cambio fisicoquímico clave para la formación de cálculos: la nucleación, es decir, el cambio de fase del colesterol desde un estado líquido a otro sólido de microcristales.^{5,7} Estos cambios en la composición de la bilis impiden la absorción de lípidos biliares por parte del epitelio vesicular, produciendo reacciones de inflamación, infiltración celular, edema, hipersecreción de mucina, formación de lodo biliar y todos estos factores intervienen en el desarrollo de litiasis de colesterol (**Figura 1**).⁸ Muchos procesos fisicoquímicos no han sido explorados en su totalidad, por ejemplo, los cambios en los transportadores de lípidos biliares de la membrana canalicular en el hepatocito, puesto que la bilis se altera desde el nivel hepático. Por ello, la presente revisión tiene el objetivo de proporcionar información actual sobre los cambios que se presentan en la fisiopatología de litiasis biliar de colesterol, complementando con el aporte de nuevas investigaciones sobre receptores nucleares y transportadores de lípidos biliares, que podrían ser dianas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad.

Secreción de lípidos biliares

La bilis hepática es un líquido isotónico, alcalino y de color amarillo-verdoso; entre sus componentes principales están los lípidos biliares, quienes interactúan hidrofóticamente para generar micelas mixtas, encargadas de transportar las grasas de la dieta, facilitando su absorción.⁹ El receptor nuclear Farnesoide X ó FXR (del inglés *Farnesoid X Receptor*) es un regulador importante en la formación de bilis, controla la secreción de fosfolípidos, sales biliares y también se asocia a la regulación de receptores hepáticos X, LXR (*Liver X Receptor*), moduladores de la secreción de

colesterol.¹⁰ El colesterol, sales biliares y fosfolípidos (95% fosfatidilcolina) llegan a la membrana canalicular del hepatocito para ser transportados por moléculas del tipo Casete de Unión a ATP o también denominadas ABC (del inglés *ATP Binding Cassette*), las cuales pueden sufrir mutaciones en el desarrollo de litiasis de colesterol.¹¹ La Bomba Exportadora de Sales Biliares, BSEP (*Bile Salt Export Pump*) o ABCB11 se encarga de transportar sales biliares, se encuentra en la membrana canalicular del hepatocito;¹² el transportador ABCB4 o MDR3 (*Multidrug Resistance 3*) recibe fosfolípidos en la membrana canalicular, la mayor parte de la secreción corresponde a fosfatidilcolina;¹³ las proteínas ABCG5 y ABCG8 secretan el colesterol biliar y se localizan en los hepatocitos y enterocitos.¹⁴

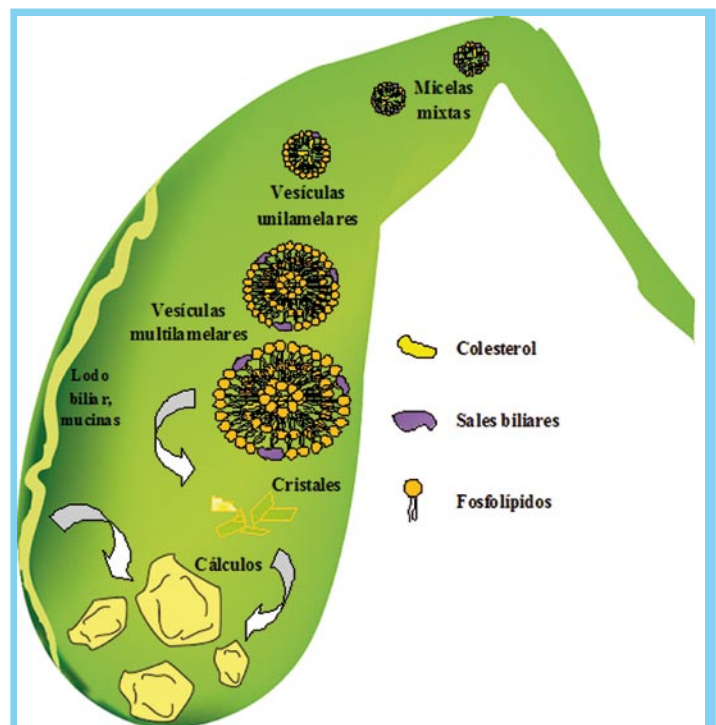


Figura 1 Formación de cálculos en vesícula biliar

Cuando la bilis está sobresaturada con colesterol, las micelas mixtas son insuficientes para solubilizarlo, por lo que abundan vesículas unilamelares (liposomas) para solubilizar el colesterol. Estas vesículas pueden fusionarse para convertirse en multilamelares, en donde el colesterol cristaliza. La producción de lodo biliar (en su mayoría mucinas) y la escasa motilidad vesicular favorecen la formación del cálculo, que puede crecer y generar sintomatología.

Un proceso importante para generar litiasis de colesterol es la secreción hepática constante de esta molécula, que supera las tasas de secreción biliar normales. El flujo de colesterol biliar es concomitante a la secreción de fosfolípidos y sales biliares y por ello, un desajuste en alguna de estas secreciones se traduce a un desequilibrio general.¹⁵ Estudios actuales demostraron que en pacientes con cálculos de colesterol, los transportadores ABC sufren cambios genéticos, por ejemplo, se presentaron mutaciones

en el transportador ABCB4/MDR3 en pacientes con litiasis y los investigadores opinan que la regulación positiva de la expresión genética de este transportador, podría prevenir la formación de cálculos.¹⁴ Pocos análisis han comprobado la presencia de mutaciones en ABCB11/BSEP; en personas de Dinamarca con cálculos de colesterol se reportaron estos cambios, pero en modelos experimentales se corroboró que la sobreexpresión de ABCB11 no influye en la formación de litiasis de colesterol.¹⁶ Otros estudios indican que las proteínas ABCG5/8 cambian su estructura genética en condiciones de litiasis y cuando la enfermedad no está presente, las alteraciones en estos transportadores incrementan el riesgo a desarrollarla.^{17,18} El manejo en la expresión genética (inhibición o sobreexpresión) de los transportadores antes mencionados, aún no proporciona resultados contundentes para considerarlos como dianas terapéuticas, adicionando el tema de la secreción de lípidos biliares, que es concomitante y se efectúa bajo respuestas de regulación específicas por parte de los receptores nucleares; para finalizar este apartado, se adiciona que el transporte de colesterol en el hepatocito aún no se termina de explicar.

Evidencias actuales en el transporte hepático de colesterol

El transporte de colesterol en el hepatocito sigue requiriendo de investigación; sólo los transportadores ABCG5/8 a nivel de la membrana canalicular cuentan con más estudios y asociaciones a litiasis de colesterol. Existen otras moléculas que intervienen en el transporte, estudiadas en modelos experimentales ante las restricciones de la experimentación humana: proteína de Niemann-Pick, tipo C1, tipo 1 (NPC1L1); Receptor Depurador clase B, tipo 1, SRB1 (*Scavenger Receptor*); Proteína de Unión al Elemento Regulador de Esteroles, SREBP (*Sterol Regulatory Binding Element Protein*), entre los más importantes.

NPC1L1. Es un transportador de colesterol localizado en los enterocitos y para el caso del humano, también en los hepatocitos.¹⁹ En hígado e intestino la proteína regula la homeostasis del colesterol y actualmente existe un fármaco llamado ezetimiba, capaz de inhibir la proteína NPC1L1 y con ello la absorción intestinal de colesterol.²⁰ En ratones susceptibles a litiasis de colesterol, ezetimiba previene el desarrollo de la enfermedad^{21,22} y sólo un caso ha sido reportado en donde el fármaco tiene un poder de disolución sobre cálculos de colesterol en humanos.²¹ Se necesitan estudios adicionales para considerar esta proteína como blanco en el tratamiento de litiasis de colesterol.

SRB1. Este transportador se encuentra en el hepatocito y su importancia radica en que es el receptor que promueve la captación selectiva del colesterol que transporta la Lipoproteína de Alta Densidad o HDL (*High Density Lipoprotein*), principal fuente de colesterol biliar.²³ En modelos murinos, la sobreexpresión de SRB1 produce una reducción en los niveles de colesterol HDL y en presencia de cálculos de, la proteína sufre modificaciones genéticas.²⁴

SREBP. Proteína localizada en los hepatocitos, particularmente en retículo endoplásmico.²³ Existe como tipo 1 y tipo 2, y en particular, SREBP2 ha demostrado ser un importante regulador de la proteína NPC1L1 que se encuentra en el hígado, quien

modula el transporte de colesterol biliar.²⁵ En hámsteres dorados tratados con dieta hipercolesterolémica y susceptibles a litiasis, la inhibición en la expresión de SREBP1/SREBP2 redujo los niveles de colesterol hepático y si las investigaciones continúan, esta proteína puede fungir como blanco importante para reducir la secreción biliar de colesterol.²⁶

Otros transportadores del colesterol en el hepatocito y que requieren de estudios asociados a litiasis son: Proteínas de Niemann-Pick tipos C1 y C2 (NPC1 y NPC2) y transportador ABCA1.

Cristalización/nucleación del colesterol

Cuando la bilis está sobresaturada por colesterol y fisicoquímicamente inestable, abundan liposomas o vesículas (en su mayoría compuestas de fosfolípidos) para solubilizar al colesterol, a diferencia de micelas mixtas (concentración equitativa de sales biliares y fosfolípidos).²⁷ Las vesículas que transportan al colesterol, se denominan unilamelares, porque están formadas por una bicapa de fosfolípidos de diámetro amplio y que incluyen un compartimento acuoso.²⁸ Estas vesículas tienen la capacidad de fusionarse, convirtiéndose en multilamelares, disminuyendo su diámetro por las multicapas de fosfolípidos y con ello la concentración de colesterol es elevada en el interior. En las vesículas multilamelares, las moléculas de colesterol generan fluctuaciones rápidas sobre sí mismas, bajo un ambiente acuoso, produciendo núcleos cristalinos.²⁸ Este proceso fisiopatológico en donde el colesterol cambia de un estado líquido a otro sólido en forma de microcristales, se conoce como nucleación o cristalización y es el paso limitante para producir cálculos biliares de colesterol.⁵ Los cristales de colesterol que son precursores del cálculo biliar, pueden estar hidratados, por el ambiente acuoso de las vesículas multilamelares. En la bilis de pacientes con cálculos de colesterol, se pueden observar cristales monohidratados utilizando microscopía de luz polarizada, lo mismo se puede notar en bilis de modelos biológicos para litiasis, principalmente ratones.²⁸ La velocidad de nucleación del colesterol es multifactorial, existen agentes pronucleantes (que facilitan la cristalización) y antinucleantes (que retardan el tiempo de cristalización) quienes determinan el tiempo de formación del cálculo.²⁹ Los principales agentes pronucleantes son las glicoproteínas llamadas mucinas.³⁰ En modelos in vitro, también está demostrado que las inmunoglobulinas IgM e IgG promueven la nucleación del colesterol. Los factores antinucleantes podrían ser utilizados para impedir que una sobresaturación de colesterol, en bilis inestable, produzca cristalización.

Actualmente se investiga la participación de la osteopontina y de su receptor, integrina αv en la formación de litiasis de colesterol. La osteopontina es una fosfoproteína que se une al calcio y ha demostrado en un modelo in vitro con bilis humana, retardar la velocidad de nucleación e inhibir el efecto pronucleante del calcio.³¹ En técnicas de inmunotinción, la osteopontina e integrina αv muestran mayor expresión en epitelios vesiculares sin daños por litiasis a diferencia de los epitelios dañados. Debido a las propiedades antinucleantes de la osteopontina, puede ser un posible blanco para prevenir la formación de litiasis.³²

Producción de mucina, inflamación y estasis vesicular

La mucina es una mucoproteína producida en el epitelio de la ve-

sícula biliar, quien expresa de manera normal los genes MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5B, MUC5AC y MUC6, de los cuales MUC5B y MUC5AC son los que comúnmente participan en el desarrollo de cálculos.³³ Cuando la bilis se encuentra sobresaturada y con cristales de colesterol, los daños ocasionados al epitelio vesicular ocasionan que la mucina se produzca en exceso. Al tener la capacidad de unir lípidos y pigmentos biliares en matrices glucoproteicas, esta proteína favorece el crecimiento del cálculo biliar.³⁰ En cultivos de colangiocitos, los genes de mucina son regulados por moléculas mediadoras de inflamación como el Factor de Necrosis Tumoral alfa, TNF- α (*Tumoral Necrosis Factor alpha*) y el Factor de Crecimiento Epidérmico, EGF (*Epidermic Growth Factor*), ambos con sus respectivos receptores.³⁴

El sistema inmunológico implicado en el epitelio vesicular es un tema muy importante dentro de la fisiopatología de cálculos de colesterol; lamentablemente, poco se ha explorado este apartado.³⁵ Las reacciones de inflamación en las células epiteliales se deben llevar a cabo en conjunción con el desorden biliar que conlleva a litiasis, porque de manera independiente la inflamación no puede sobresaturar la vesícula con colesterol y formar cálculos. El incremento en la producción de mucina es mediado por la enzima ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandina E2;³⁶ estos procesos determinan cambios histopatológicos al epitelio vesicular, como edema, producción de células inflamatorias y especies reactivas de oxígeno, consideradas factores pronucleantes.³⁵ Todas las alteraciones mencionadas generan cambios en la motilidad de la vesícula biliar e impiden que el epitelio realice la absorción y transporte de sustancias.

La motilidad vesicular es controlada por la hormona colecistocinina, mediante sus receptores tipo 1; gracias a esta respuesta hormonal, la vesícula realiza movimientos de contracción y relajación para facilitar el vaciamiento de la bilis en el intestino.³⁷ Un estudio reciente, empleó ratones deficientes del receptor para colecistocinina tipo 1, CCK-1R (-/-), evaluando el efecto de la administración de ursodesoxicolato, una sal biliar con capacidad de emulsificar al colesterol. La sal no ejerció efectos preventivos para litiasis de colesterol, acumulándose lodo biliar en las paredes de la vesícula por la falta de motilidad; esto demuestra que el receptor de colecistocinina tipo 1, es importante para la contracción vesicular.³⁷

Avances terapéuticos: receptores nucleares

En la actualidad, la investigación sobre receptores nucleares es constante, debido a que pueden funcionar como dianas terapéuticas y controlar la secreción de lípidos biliares, principales moléculas que intervienen en el desarrollo de litiasis biliar.

Receptor Farnesoide, FXR

El receptor FXR ha proporcionado resultados interesantes en modelos susceptibles a litiasis de colesterol. Ejerce efectos para regular la secreción de sales biliares y fosfolípidos en su mayoría, y en menor parte el transporte de colesterol. En ratones knock-out, la activación de FXR hepático es crucial para mantener una adecuada solubilidad del colesterol en micelas mixtas, por inducción en la expresión de BSEP y MDR3/Mdr2; agonistas del FXR podrían ser considerados en el tratamiento y prevención de cálculos

biliares de colesterol.³⁸ Por otro lado, la activación de FXR reduce la biosíntesis de ácidos biliares porque suprime la enzima limitante del proceso, colesterol-7 α -hidroxilasa (CYP7A1) y con ello la concentración de ácidos disminuye en el hepatocito, siendo la principal fuente de sales biliares; la disminución de ácidos puede ocasionar sobresaturación de colesterol y formación de cálculos.³⁹ El receptor FXR también se expresa en el intestino delgado, pero los estudios en humanos son restringidos.⁴⁰ En pacientes no obesos con litiasis biliar, se reportó una disminución en la expresión de FXR, importante regulador de transportadores intestinales de ácidos y sales biliares, como el Transportador Apical de Sales Dependientes de Sodio, ASBT (*Apical Sodium Bile Salts Transporter*), la Proteína Ilea de Unión a Lípidos, ILBT (*Ileal Lipid Binding Protein*) y los Transportadores de Solutos Orgánicos, OST α y OST β (*Organic Solutes Transporter*).^{41,42} Estos descubrimientos sugieren que las alteraciones intestinales en FXR modifican la concentración de ácidos y sales, lo que conllevará a un desequilibrio en la secreción de fosfolípidos y colesterol. Los estudios de polimorfismos de FXR han dejado controversias: en pacientes mexicanos, un haplotipo de FXR, denominado NR1H4-1 lo asociaron a la prevalencia de cálculos biliares. En contraste, el mismo haplotipo no estuvo asociado a la prevalencia de cálculos en pacientes alemanes y en pacientes chilenos, se observó un efecto protector del haplotipo.⁴³

Receptores Hepáticos, LXR α y LXR β

Los receptores LXR α y LXR β son reguladores intracelulares de la homeostasis de lípidos (particularmente esteroides) y ácidos biliares.⁴⁴ Los estudios clínicos son escasos, pero en ratones se ha corroborado que los LXR promueven la expresión del gen CYP7A1, limitante para la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa; asimismo, estos receptores inducen la expresión de los transportadores de fosfolípidos y colesterol (ABCB4, ABCG5, ABCG8 y ABCA1) en la membrana canalicular del hepatocito (45). Un estudio clínico en China, con pacientes no obesos y con litiasis biliar, demostró un incremento en la expresión de LXR, ABCG5 y ABCG8; con estos resultados se concluye que los LXR intervienen en la formación de cálculos de colesterol, quizás los agonistas de estos transportadores sean eficaces para controlar la secreción biliar de colesterol y prevenir litiasis.⁴⁶ Los LXR también se expresan en el enterocito y han sido objeto de estudio; su activación inhibe la absorción intestinal de colesterol en ratones transgénicos, una de las principales vías para prevenir litiasis de colesterol.⁴⁴

Receptor de Pregnano, PXR

El receptor X de pregnano o PXR (*Pregnan X Receptor*) es un factor de transcripción encargado de activar las proteínas que inducen la detoxificación celular. Su análisis en modelos biológicos para litiasis de colesterol, ha proporcionado resultados novedosos. En ratones susceptibles a litiasis de colesterol y deficientes de este receptor, PXR -/-, se comprobó que la administración de una dieta litogénica disminuye la concentración de sales biliares y fosfolípidos, promoviendo una mayor saturación de colesterol en bilis. La deficiencia de PXR suprime la expresión de la enzima limitante en la ruta de síntesis de ácidos biliares, colesterol-7 α -hidroxilasa; esta inhibición enzimática, probablemente se debe a la activación de FXR y la inducción del Factor de Crecimiento de Fibroblastos. Los autores concluyeron que PXR puede ser con-

siderado como diana terapéutica en el tratamiento de cálculos de colesterol, debido a que mantiene la homeostasis de ácidos biliares.⁴⁷

Conclusión

En la fisiopatología de cálculos biliares de colesterol intervienen diferentes genes, los cuales son estudiados de manera independiente con la finalidad de buscar un tratamiento farmacológico. Es importante destacar que dentro de las etapas para formar cálculos biliares, se debe dar mayor importancia a la secreción de colesterol biliar, porque es la fuente principal para desarrollar litiasis, bajo desajustes de hipersecreción. Por otro lado, la absorción intestinal de colesterol también se postula como un blanco para evitar que el exceso de colesterol entre al hepatocito y genere hipersecreción biliar, aunque destacando que estos sitios de transporte del colesterol, emergen como pautas para prevenir la enfermedad de cálculos, más no para tratarla. Lamentablemente, la terapia farmacológica es limitada y la colecistectomía sigue siendo el tratamiento estándar para litiasis sintomática, estimándose que la prevalencia de cálculos biliares de colesterol incrementa, debido a problemas de alimentación y obesidad.

Referencias Bibliográficas

- Casper M, Lammert F. Gallstone disease: basic mechanism, diagnosis and therapy. *Praxis* 2011;100(23):1403-1412.
- Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology* 2011;140(2):508-516.
- Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, Moschetta A, Wang DQ. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives. *Curr Med Chem* 2009;16(12):1531-1542.
- Jarrar BM, Al-Rowaii MA. Chemical composition of gallstones from Al-jouf province of Saudi Arabia. *Malays J Med Sci* 2011;18(2):47-52.
- Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: an update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(4):281-287.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstones disease. *Lancet* 2006;368(9531):230-239.
- Reddy RRL, Srinivasan K. Effect dietary fenugreek seeds on biliary proteins that influence nucleation of cholesterol crystals in bile. *Steroids* 2011;76(5):455-463.
- Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, et al. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gallbladder as target for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53(10):2592-2603.
- Hofmann AF. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann Hepatol* 2007;6(1):15-27.
- Gadaleta RM, van Mil SW, Oldenburg B, Siersema PD, Klomp LW, van Erpecum KJ. Bile acids and their nuclear receptor FXR: relevance for hepatobiliary and gastrointestinal disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(7):683-692.
- Stokes CS, Lammert F. Transporters in cholelithiasis. *Biol Chem* 2011. PMID: 22059852
- Nicolau M, Andress EJ, Zolnerciks JK, Dixon PH, Williamson C, Linton KJ. Canalicular ABC transporters and liver disease. *J Pathol* 2012;226(2):300-315.
- Oude Elferink RP, Beuers U. Targeting the ABCB4 gene to control cholesterol homeostasis. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15(10):1173-1182.
- Kuo KK, Shin SJ, Chen ZC, Yang YH, Yang JF, Hsiao PJ. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease. *Br J Surg* 2008;95(8):1005-1011.
- Dikkers A, Tietge UJ. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. *World J Gastroenterol* 2010;16(47):5936-5945.
- Acalovschi M, Tirziu S, Chiorean E, Krawczyk M, Grünhage F, Lammert F. Common variants of ABCB4 and ABCB11 and plasma lipid levels: a study in sib pairs with gallstones, and controls. *Lipids* 2009;44(6):521-526.
- Wang HH, Lammert F, Schmitz A, Wang DQ. Transgenic overexpression of ABCB11 enhances biliary bile salt outputs, but does not affect cholesterol cholelithogenesis in mice. *Eur J Clin Invest* 2010;40(6):541-551.
- Katsika D, Magnusson P, Krawczyk M, Grünhage F, Lichtenstein P, Einarsson C, et al. Gallstone disease in Swedish twins: risk is associated with ABCG8 D19H genotype. *J Intern Med* 2010;268(3):279-285.
- Pramfalk C, Jiang ZY, Parini P. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(3):225-230.
- de Barrio O, Neuschwander-Tetri BA, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Ezetimibe: its novel effects on the prevention and the treatment of cholesterol gallstones and nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipids* 2012. PMID: 22132342.
- Wang HH, Portincasa P, Méndez-Sánchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134(7):2101-2110.
- Zúñiga S, Molina H, Azocar L, Amigo L, Nervi F, Pimentel F, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28(7):906-907.
- Dikkers A, Tietge UJ. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. *World J Gastroenterol*. 2010;16(47):5936-5945.
- Storey SM, McIntosh AL, Huang H, Landrock KK, Martin GG, Landrock D, et al. Intracellular cholesterol binding proteins enhance HDL-mediated cholesterol uptake in cultured primary mouse hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012. PMID: 22241858.
- Pramfalk C, Jiang ZY, Cai Q, Hu H, Zhang SD, Han TQ, et al. HNF1 α and SREBP2 are important regulators of NPC1L1 in human liver. *J Lipid Res* 2010;51:1354-1362.
- Rodríguez-Cantú LN, Gutiérrez-Urbe JA, Arriola-Vucovich J, Díaz-De La Garza RI, Fahey JW, Serna-Saldívar SO. Broccoli (Brasica oleracea var. italica) sprouts and extracts in glucosinolates and isothiocyanates affect cholesterol metabolism and genes involved in lipid homeostasis in hamsters. *J Agric Food Chem* 2011;59(4):1095-1103.
- Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl: S406-411.
- Liu CL, Chang SJ, Chiang HJ. Quantitative analysis of cholesterol nucleation with time in supersaturated model bile. *Chem Phys Lipids* 2011;164(2):125-130.
- Reddy RRL, Srinivasan K. Effect dietary fenugreek seeds on biliary proteins that influence nucleation of cholesterol crystals in bile. *Steroids* 2011;76(5):455-463.
- Chuang SC, His E, Wang SN, Yu ML, Lee KT, Juo SH. Polymorphism at the mucin-like protoadherin gene influences susceptibility to gallstone disease. *Clin Chim Acta* 2011;412(23-24):2089-2093.

31. Yang L, Chen JH, Cai D, Wang LY, Zha XL. Osteopontin and integrin are involved in cholesterol gallstone formation. *Med Sci Monit* 2012;18(1):16-23.
32. Yang L, Chen JH, Cai D, Wang LY, Zha XL. Osteopontin plays an anti-nucleation role in cholesterol gallstone formation. *Hepatol Res* 2011;41(5):437-445.
33. Andrianifahanana M, Moniaux N, Batra SK. Regulation of mucin expression: mechanistic aspects and implications for cancer and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765(2):189-222.
34. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Tsuneyama K, Katayanagi K, Yamamoto Y, et al. Lipopolysaccharide induces overexpression of MUC2 and MUC5AC in cultured biliary epithelial cells: possible key phenomenon of hepatolithiasis. *Am J Pathol* 2002;161(4):1475-1484.
35. Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of infection, inflammation and immune system in cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2009;136(2):425-440.
36. Koppiseti S, Jenigiri B, Terron MP, Tengatiini S, Tamura H, Flores LJ, et al. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53(10):2592-2603.
37. Nihei N, Sekime A, Miyasaka K, Kanai S, Takiguchi S, Funakoshi A. Administration of ursodeoxycholate failed to prevent sludge and/or gallstone formation in cholecystokinin-1(A) receptor-deficient mice. *Biomed Res* 2011;32(6):401-406.
38. Lo Sasso G, Petruzzelli M, Moschetta A. A translational view on the biliary lipid secretory network. *Biochim Biophys Acta* 2008;1781(3):79-96.
39. Modica S, Gadaleta RM, Moschetta A. Deciphering the nuclear bile acid receptor FXR paradigm. *Nucl Recept Signal* 2010;8:e005.
40. Gadaleta RM, van Mill SW, Oldenburg B, Siersema PD, Klomp LW, van Erpecum KJ. Bile acids and their nuclear receptor FXR: Relevance for hepatobiliary and gastrointestinal disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(7):683-692.
41. Bergheim I, Harsch S, Mueller O, Schimmel S, Fritz P, Stange EF. Apical sodium bile acid transporter and ileal lipid binding protein in gallstone carriers. *J Lipid Res* 2006;47(1):42-50.
42. Renner O, Harsch S, Strohmeyer A, Schimmel S, Stange EF. Reduced ileal expression of OST alpha-OST beta in non-obese gallstone disease. *J Lipid Res* 2008;49(9):2045-2054.
43. Kovacs P, Kress R, Rocha J, Kurtz U, Miquel JF, Nervi F, et al. Variation of the gene encoding the nuclear bile salt receptor FXR and gallstone susceptibility in mice and humans. *J Hepatol* 2008;48(1):116-124.
44. Vázquez MC, Rigotti A, Zanlungo S. Molecular mechanism underlying the link between nuclear receptors function and cholesterol gallstone formation. *J Lipids* 2012. PMID:22132343.
45. Uppal H, Zhai Y, Gangopadhyay A, Khadem S, Ren S, Moser JA, et al. Activation of liver X receptor sensitizes mice to gallbladder cholesterol crystallization. *Hepatology* 2008;47(4):1331-1342.
46. Hou L, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Weiss JM, Yang G, et al. Anthropometric measurements, physical activity and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol* 2009;19(5):344-350.
47. He J, Nishida S, Xu M, Makishima M, Xie W. PXR prevents cholesterol gallstone disease by regulating biosynthesis and transport of bile salts. *Gastroenterology* 2011;140(7):2095-2106.


 SÍGUENOS!


@sovegastro



Sociedad Venezolana de Gastroenterología

 o visítanos en nuestro portal Web
www.sovegastro.com

 ¿Quieres asistir a los próximos
Workshops and Hands on?

 Esríbenos a:
gastrove@gmail.com

 o contáctanos por los teléfonos
 0212/991.67.57 y 0212/991.26.60