

급증하는 담석증, 내과 의사의 역할은 무엇일까?

동국대학교 의과대학 내과학교실

이 준 규

서 론

담석증(gallstone disease)은 선진국의 경우 전 인구의 10-15%에서 발병할 정도로 높은 유병률을 가지는 질환이다 [1]. 미국의 통계에 의하면 담석증은 모든 소화기계 질환을 통틀어 입원의 가장 흔한 원인 질환이며, 이로 인한 의료비 지출은 위식도역류질환(gastroesophageal reflux disease, GERD)에 이어 2위를 차지하고 있다[2,3]. 이렇게 많은 환자가 담석증에 이환되어 있음에도 불구하고 사망률은 꾸준히 감소하고 있다는 점은 다행스러운 일이다. 1950년 대에는 미국에서 연간 5,000명 이상이 담석증으로 인하여 사망하였지만, 1979년에서 2004년 사이에는 사망률이 절반 이하로 감소하였으며, 이는 모든 소화기계 질환 중에서 가장 큰 변화이다[4]. 이러한 성과는 담석증에 있어서 진단 및 치료 방법이 지속적으로 발달하는데 기인한다고 하겠다.

우리나라의 경우 전국적인 대규모 조사가 이루어지지 않아 정확한 파악이 어려우나 생활 습관 및 식단의 서구화에 따라 담석증의 발생 빈도가 지속적으로 증가하고 있는 것으로 여겨진다[5]. 2014년 국민건강보험공단에서 발표한 이전 6년(2007-2012년) 동안 담석증(K80)으로 건강보험 진료비 지급자료를 분석에 따르면 진료인원은 2007년 8만 8,315명에서 2012년 12만 5,364명으로 연평균 7.3%씩 증가하였으며, 인구 10만 명당 진료인원도 연평균 6.4% 늘었다. 또한 여성

이 남성보다 많은 것으로 나타났으나, 연평균 증가율은 남성 7.7%, 여성 연평균 6.9%로 남성이 더 높았다(Table 1). 진료비 면에서 살펴보면, 2007년 1,227억 9천만원에서 2012년 1,855억 2천만원으로 늘어 연평균 8.6% 증가한 것으로 나타났다. 진료 형태별로 살펴보면 입원 진료가 가장 비중 커 2012년 기준 전체 진료비의 87.5%를 차지하였고, 다음으로 외래가 8.9%, 약국이 3.5%로 나타났다. 또한 과거에는 색소성 담석(pigmented gallstone)의 빈도가 높았으나 최근에는 콜레스테롤 담석(cholesterol gallstone)의 빈도가 증가하여 전체적인 유병률이 증가하는 것으로 보인다[6]. 이러한 변화는 특히 젊은 연령대에서 두드러지는데, 이전 세대에 비해 고도의 비만 환자 혹은 급속히 다이어트하는 경우가 많고, 예전에 비해 임신 및 출산 전후의 여성에서 담석증이 진단되는 경우가 증가하기 때문으로 해석되고 있다. 이러한 질병 양상의 변화와 새로운 치료 기법의 도입에 따라 담석증의 치료 계획 수립에 있어서도 변화가 요구되고 있다. 본고에서는 최근 급증하고 있는 담석증에 있어 최근의 임상적 지견 및 내과 의사로서의 역할에 대하여 살펴보기로 한다.

담석증의 고위험군과 조절 가능한 인자에는 어떠한 것들이 있는가?

전통적으로 담석증의 위험인자는 4 F's (Fat, Fertile, Female,

Table 1. 2007-2012년 연도별 '담석증' 진료현황(출처: 건강보험관리공단) (단위: 명, %)

구 분		2007년	2008년	2009년	2010년	2011년	2012년	연평균 증가율
진료 인원	전체	88,315	92,733	101,091	109,016	114,613	125,364	7.3
	남성	40,979	43,387	47,492	51,179	53,957	59,326	7.7
	여성	47,336	49,346	53,599	57,837	60,656	66,038	6.9
인구	전체	185	193	208	223	232	252	6.4
10만 명당	남성	170	179	194	208	217	237	6.9
진료인원	여성	200	207	222	238	248	268	6.0

Forty)로 요약되어 왔다. 최근에는 가계도 분석을 통해 Familial이 추가되었는데[7], 이러한 역학적 연구 결과는 담석의 발생에 있어 유전적 소인이 관여될 수 있음을 시사한다. 특히 콜레스테롤 담석의 경우에는 위장관을 통한 흡수, 수송 매개체로 작용하는 지단백(lipoprotein)의 순환, 간에서의 분해 및 담즙으로의 분비 등 콜레스테롤 대사의 각 과정에서 이상 및 담낭 수축력 감소에 따른 점액(mucin) 분비 증가 등과 관련되어 발생할 수 있음이 알려져 있다[8]. 하지만 쌍둥이를 대상으로 한 스웨덴의 연구에서는 실제 유전적 소인의 영향은 약 25% 정도로 보고되어[9], 결국 다른 만성 대사성 질환과 마찬가지로 위와 같은 여러 단계에서의 유전적 배경과 환경적 인자가 결합한 유전자형-환경 상호작용(genotype-environment interaction)에 의해 발생하는 것으로 여겨진다. 따라서 내과 의사는 담석증의 예방을 위하여 개별 환자에서 특히 조절 가능한 환경적 인자에 대해 관심을 가져야 한다.

비만 및 대사증후군

비만과 담석 사이의 관련성은 예전부터 알려져 왔으며, 특히 비만, 고인슐린혈증/2형 당뇨병, 이상지질혈증 등 대사증후군의 구성 요소는 콜레스테롤 담석증의 중요한 위험인자로 알려져 있다[8]. 최근 덴마크에서 10여만 명의 참여자를 대상으로 시행되었던 Mendelian randomization study에서 신체질량지수(body mass index, BMI) 상승이 증상 유발의 독립적 위험인자로서 나타났는데, 이러한 작용은 특히 여성에서 뚜렷하였다[10]. 영국의 대규모 전향적 코호트 연구에서는 허리둘레, 인슐린 저항성, 중성지방 상승, 고밀도지단백콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol) 감소 등이 담석증과 관련되었다[11]. 따라서 생활습관 개선을 통한 적정 체중 유지가 담석증의 예방에 도움이 될 것으로 여겨진다.

운동

운동과 담석증 사이의 관련성에 대해서는 세계보건기구에서 주도하여 에너지 소비와 심폐지구력(cardiopulmonary fitness)이 질병에 미치는 영향을 살펴본 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk 연구가 흥미롭다[12]. 영국에서 25,639명의 자원자를 대상으로 하여 추적하였을 때 5년 시점에서는 135명(70%가 여성, 31%에서 합병증 동반), 14년 시점에서는 290명(68%가 여성, 54%에서

합병증 동반)의 담석증 환자가 발생하였다. 성별과 관계없이 최고 수준 운동량은 70%의 유증상 담석증 감소 효과를 나타내었으며, 원인효과(causal effect)는 5년 이후에 관찰되었다. 미국에서 45,813명의 남자 의료계 종사자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다[13]. 고인슐린혈증은 전술한 콜레스테롤의 간으로서 과흡수[14] 및 담즙으로의 과분비[15] 그리고 담석 용해 작용을 나타내는 친수성 담즙산의 분비 감소[16] 등의 기전을 통해 콜레스테롤 담석의 발생을 조장한다. 이에 관련하여 규칙적인 운동은 담석증의 유병률과 음의 상관관계를 나타내는데[17], 인슐린 혈중 농도[18] 및 저항성[19]의 감소, 고중성지방혈증의 개선[20], 지방산 의존적 담낭 점액 과분비의 감소[21], 혈중 고밀도지단백콜레스테롤의 증가[22] 등의 기전이 관련되는 것으로 알려져 있다. 또한 운동은 콜레시스토킨인(cholecystokinin, CCK) 의존적 담낭 수축력을 향상시키는 효과도 나타낸다[23].

3. 식이

식사 습관

규칙적인 식사를 하면 규칙적으로 담즙이 분비되며 담석증의 발생과 연관된 담즙의 담낭 정체(gallbladder stasis) 억제를 통하여, 또 고섬유 및 고칼슘 식이를 하면 담즙으로의 소수성(hydrophobic) 담즙산 분비가 저하되어 담석증의 발생을 예방할 수 있다[24]. 식단의 서구화에 따른 콜레스테롤 담석의 발생 증가는 일본에서도 확인되었으며, 이는 총 칼로리 및 육류 섭취의 증가에 의한 것으로 보인다[25].

불포화지방(unsaturated fat)

2004년 발표된 4만 5천명의 남성을 대상으로 14년간 추적 관찰한 전향적 코호트 연구결과에 따르면 불포화지방의 섭취량이 가장 많은 군은 상대위험도 0.82로 담석의 위험도가 감소하는 것으로 나타났다[26]. 반면 포화지방의 과다 섭취는 담석질환의 위험도를 1.24까지 높이는 것으로 보고되었다[27]. 참고로 포화지방은 동물성 지방, 유제품, 아이스크림, 버터 등에 많고, 불포화지방은 견과류, 생선, 올리브유 등에 풍부하다.

섬유질(fiber)

중년 여성에서는 과일이나 채소 섭취의 예방 효과가 보고되었지만, 남성에서의 효과는 확실하지 않다[28,29]. 최근 들어서는 섬유질(fiber)이 관심을 끌고 있다. 약 7만명으로 구성

된 여성 코호트를 16년간 추적관찰 한 2004년의 대규모 연구 결과에 따르면 5 g의 섬유질 섭취 증가에 따라 담낭절제를 하는 상대위험도는 0.94로 감소하였다[30]. 특히 과일에 많은 수용성 섬유질보다는 통곡물이나 채소에 풍부한 불용성 섬유질 더 도움이 되었다. 식이섬유 5 g은 딸기 12개, 오이 1.6개, 토마토 4개 정도의 양에 해당한다. 이 외에도 여러 연구에서 섬유질 섭취는 남성보다는 주로 여성에서 담석의 위험도를 낮추는 것으로 알려져 있다[31-33].

카페인(caffeine)

카페인 섭취와 담석 형성과의 관계를 연구한 기존의 연구 결과들은 일관적이지는 않다. 8만명의 여성 코호트[34] 4만 6천명의 남성 코호트[35]를 대상으로 한 연구에서 카페인 섭취에 따른 담석증의 상대위험도는 각각 최대 0.85, 0.55까지 낮아지는 것으로 발표하였고, 이는 섭취량과 반비례하였다. 반면, 담석의 예방에 도움이 되지 않는다는 보고들도 역시 있으나, 코호트 연구가 아니고 대부분 단면적 연구들이다[36-38]. 따라서 연구의 질까지 고려한다면 전향적 코호트 연구에서 용량의존적인 보호 효과를 보였다는 점에서 카페인 섭취는 담석에 어느 정도 도움이 된다고 여겨진다.

알코올(alcohol)

여러 역학연구[11,36,39,40] 및 쌍둥이 연구[41]에서 알코올 섭취는 담석증 예방에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 섭취량에 대해서는 일관된 결과를 보이고 있지 않은데, 연구에 따라 기준은 다르지만 대개 중등도의 알코올 섭취가 도움이 되는 것으로 보고되었다. 그러나 알코올 섭취에 의한 영향은 개인차가 매우 심하고, 심혈관계·간·췌장 질환에 대한 영향까지 고려하여 판단해야 하므로, 단지 담석증에 대한 예방효과만을 고려하여 알코올 섭취를 권장해서는 안 된다.

비타민 C (vitamin) 및 기타 미량 원소

비타민 C는 여러 연구에서 비교적 일관되게 담석증에 도움이 되는 것으로 알려져 있다[42-45]. 이는 비타민 C가 간세포에서 일어나는 콜레스테롤의 담즙산으로 이화(catabolism) 작용을 촉진시키기 때문으로 여겨진다[46]. 비타민 C 결핍증 환자의 경우 담석증의 발생이 증가한다는 연구 결과도 있다[44]. Gustafsson 등은 하루 비타민 C 500 mg을 하루 4회 섭취하였을 때 담즙에서의 담즙산 조성을 변화시키고 인지질을 증가시켜 콜레스테롤 결정화시간(nucleation time)을 연장시켰다고 보고하였다[47]. 또한 독일에서 비교적 최근 시행된 2,129명의 대상자를 한 EMIL 연구자 그룹의 관찰 연구에 의

하면 정기적 비타민 C 섭취군에서의 담석증 유병률은 4.7%로서 비섭취군의 8.2%에 비하여 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 보고되었다[43]. 이러한 효과는 비타민 C를 많이 함유한 음식뿐 아니라 보충제를 복용할 때에도 나타나는 것으로 알려져 있다.

마그네슘 섭취가 담석증 예방에 도움이 된다는 연구 결과가 있는데, 이는 마그네슘 결핍이 이상지질혈증과 연관되기 때문으로 생각된다[48]. 이 외에도 레시틴, 철분 등은 도움이 된다는 연구가 있으나 받아들이기에는 근거가 부족하고[49], 한 소규모 연구에서 홍삼은 담석에 큰 도움이 되지 않는 것으로 나타났다[50].

예방적 조치가 필요한 대상은?

급격한 체중 감소가 예상되는 환자

1주일에 1.5 kg 이상의 급격한 체중 감소 혹은 체중의 주기적 증감 역시 담석증의 발생 위험을 증가시킨다[51,52]. 또한 하루에 800 Kcal 미만을 섭취하는 초저칼로리 다이어트나 비만대사수술(bariatric surgery)을 시행하는 경우에도 마찬가지이다[53,54]. 급격한 체중이 급격히 감소하면 콜레스테롤이 과도하게 신생 생합성(de novo biosynthesis)되고, 담즙 내로의 분비가 증가하여 담석을 발생시키는 것으로 알려져 있는데[55], 이러한 영향은 체중이 안정화되는 24개월 이후에 감소한다[53].

저칼로리 다이어트를 시행할 때에도 하루에 7 g 정도의 지방은 섭취하도록 하면 담낭의 운동성이 좋아져서 담석증을 예방할 수 있다[53]. 또한 ursodeoxycholic acid (UDCA)의 경우에는 콜레스테롤 담석의 형성을 예방하고, 발생한 경우에도 증상의 발현을 예방할 수 있다. 5개의 무작위 대조 연구를 대상으로 한 메타분석에 의하면 비만대사수술을 시행받은 322명의 UDCA군(일일 투여 용량 300-1,200 mg)과 199명의 위약군을 비교하였을 때 UDCA는 중대한 부작용 없이 담석증의 발생 가능성을 20% 정도 감소시키는 것으로 나타났다[56]. 또한 저칼로리 다이어트(하루 1,200 Kcal 중 20%는 지방으로 섭취)를 시행하는 비만 여성을 대상으로 한 무작위적 이중맹검 대조연구에서 [n-3]다중불포화지방산(魚油)을 복용하면 콜레스테롤 결정화 시간이 단축되지 않는 효과가 관찰되었다[57]. 이러한 예방 효과는 [n-3]다중불포화지방산에 의한 담즙내 아라키돈산의 치환[58] 및 인지질의 증가[59] 등으로 인하여 간에서의 콜레스테롤 대사가 결석용해성

(litholysis)이 증가하는 쪽으로 변화하기 때문에 여겨진다 [60]. 비만대사수술의 시행 초기에는 예방적 담낭절제술을 함께 시행해야 한다는 견해도 있었으나[61], 실제로 담석이 발생하더라도 무증상인 경우가 대부분이고 자연 소실되는 경우가 많으므로 일반적으로 추천되지는 않는다[62].

특정한 약물을 투여 받는 환자

소마토스타틴 또는 유사체를 장기간 투여받는 환자의 경우에는 담즙 성분의 변화 및 담낭 정체에 의해 담석이 호발하게 되므로[63,64], UDCA의 병용 투여를 고려해 보아야 한다[65]. 또한 치료적 목적의 금식을 위하여 총정맥영양법(total parenteral nutrition; TPN)을 시행하는 환자에서도 담석의 발생 가능성이 증가하는데, 아미노산 제제나 CCK를 함께 투여하면 예방적 효과를 기대할 수 있다[66]. 하지만 다시 식이를 진행하면 저절로 소실되는 경우가 많아 일반적으로 경구 용해요법은 추천되지 않는다[24]. 또한 여러 연구에서 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy, HRT)을 받는 여성에서 담석증 발생의 위험도가 높은 것으로 알려졌지만, 예방적 치료에 대해서는 연구가 거의 시행되지 않아 추시할 필요가 있다[67]. 그 외에 ceftriaxone이나 thiazide 등의 약물에 의해서도 담석증이 유발될 수 있다[68,69]. Fibrate의 경우 이론적으로는 담석증의 발생 가능성을 증가시킬 가능성이 있지만, 여러 임상시험에서의 결과에서는 확실하지 않았다[70]. 반면 HMG-CoA reductase 억제제인 statin은 간에서의 콜레스테롤 합성과 담즙내 분비를 억제하여 담석 발생을 예방하는 것으로 알려져 있다[71].

요약 및 결론

담석증은 선진국의 경우 10-15%의 높은 유병률을 보이는 질환으로서 미국의 통계에 의하면 모든 소화기계 질환을 통틀어 입원의 가장 흔한 원인 질환이다. 우리나라의 경우도 생활 습관 및 식단의 서구화에 따라 콜레스테롤 담석을 중심으로 발생 빈도가 증가하고 있는 것으로 여겨지며, 이러한 변화는 특히 젊은 연령대에서 두드러진다. 내과 의사는 담석증에 대한 일반적인 사항을 숙지하고 예방을 위하여 개별 환자에서 특히 조절 가능한 환경적 인자에 대해 관심을 가져야 한다. 즉 생활 습관과 식이 조절, 운동을 통해 적절한 체중을 유지하고, 대사증후군을 예방함과 동시에, 당지질 대사에 영향을 미칠 수 있는 인자가 있는지 확인한다. 급격한 체중 감

소가 예상되거나 소마토스타틴 등 특정 약물을 복용하는 경우에는 예방을 위한 약물요법을 고려하여야 한다.

REFERENCES

1. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004;91:734-738.
2. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 1989;42:127-136.
3. Russo MW, Wei JT, Thiny MT et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1448-1453.
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009;136:376-386.
5. Kim JW, Oh HC, Do JH, et al. Has the prevalence of cholesterol gallstones increased in Korea? A preliminary single-center experience. *J Dig Dis* 2013;14:559-563.
6. Youn GW, Whang SI, Shin JH. 15 years of Experience in Laparoscopic Cholecystectomy by a single Surgeon. *J Korean Surg Soc* 2009;76:173-178.
7. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L et al. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002;235:842-849.
8. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-239.
9. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology* 2005;41:1138-1143.
10. Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology* 2013;58:2133-2141.
11. Banim PJ, Luben RN, Bulluck H, et al. The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. *Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk)*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:733-740.
12. Banim PJ, Luben RN, Wareham NJ, et al. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:983-988.
13. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998;128:417-425.
14. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low-density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts.

- Mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest* 1979; 64:1309-1319.
15. Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, et al. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. *Arch Biochem Biophys* 1974;160:387-396.
16. Subbiah MT, Yunker RL. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase of rat liver: an insulin sensitive enzyme. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;124:896-902.
17. Petitti DB, Friedman GD, Klatsky AL. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1981;304:1396-1398.
18. Kirwan JP, Kohrt WM, Wojta DM, et al. Endurance exercise training reduces glucose-stimulated insulin levels in 60- to 70-year-old men and women. *J Gerontol* 1993;48:M84-M90.
19. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF, et al. Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. *JAMA* 1984;252:645-649.
20. Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:393-402.
21. Mingrone G, Greco AV, Finotti E, Passi S. Free fatty acids: a stimulus for mucin hypersecretion in cholesterol gallstone biles. *Biochim Biophys Acta* 1988;958:52-59.
22. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S502-515; discussion S28-S29.
23. Philipp E, Wilckens T, Friess E, et al. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides* 1992;13:125-128.
24. Portincasa P, Di Ciaula A, Grattagliano I. Preventing a Mass Disease: The Case of Gallstones Disease: Role and Competence for Family Physicians. *Korean J Fam Med* 2016;37:205-213.
25. Tsunoda K, Shirai Y, Hatakeyama K. Prevalence of cholesterol gallstones positively correlates with per capita daily calorie intake. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1271-1274.
26. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Int Med* 2004;141:514-522.
27. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men. *Ann Surg* 2008;247:95-103.
28. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med* 2006;119:760-767.
29. Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study of women and men. *Eur J Nutr* 2016.
30. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1364-1370.
31. Sulaberidze G, Okujava M, Liliashvili K, et al. Dietary fiber's benefit for gallstone disease prevention during rapid weight loss in obese patients. *Georgian Med News* 2014;(231):95-99.
32. Schwesinger WH, Kurtin WE, Page CP, et al. Soluble dietary fiber protects against cholesterol gallstone formation. *Am J Surg* 1999;177:307-310.
33. Attili AF, Scafato E, Marchioli R, et al. Diet and gallstones in Italy: the cross-sectional MICOL results. *Hepatology* 1998;27:1492-1498.
34. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology* 2002;123:1823-1830.
35. Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106-2112.
36. Walcher T, Haenle MM, Mason RA, et al. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:1345-1351.
37. Ishizuk H, Eguchi H, Oda T, et al. Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol* 2003;18:401-405.
38. Kratzer W, Kachele V, Mason RA, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:953-958.
39. Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, et al. Key Findings on Alcohol Consumption and a Variety of Health Outcomes From the Nurses' Health Study. *Am J Public Health* 2016;106:1586-1591.
40. Leitzmann MF, Tsai CJ, Stampfer MJ, et al. Alcohol consumption in relation to risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nut* 2003;78:339-347.
41. Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C et al. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study. *J Int Med* 2007;262:581-587.
42. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21:5191-5209.
43. Walcher T, Haenle MM, Kron M, et al. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. *BMC Gastroenterol* 2009;9:74.
44. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder

- disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931-936.
45. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of gallbladder disease among US adults. *Am J Public Health* 1998;88:1208-1212.
46. Ginter E. Chenodeoxycholic acid, gallstones and vitamin C. *N Engl J Med* 1976;295:1260-1261.
47. Gustafsson U, Wang FH, Axelson M, et al. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest* 1997;27:387-391.
48. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term effect of magnesium consumption on the risk of symptomatic gallstone disease among men. *Am J Gastroenterol* 2008;103:375-382.
49. Gaby AR. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Altern Med Rev* 2009;14:258-267.
50. Lee JK, Kang HW, Kim JH, et al. Effects of Korean red ginseng as an adjuvant to bile acids in medical dissolution therapy for gallstones: a prospective, randomized, controlled, double-blind pilot trial. *Food & function* 2013;4:116-120.
51. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98:115-117.
52. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med* 2006;166:2369-2374.
53. Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, et al. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:279-284.
54. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003;238:467-484.
55. Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, et al. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2009;23:1640-1644.
56. Uy MC, Talingdan-Te MC, Espinosa WZ, et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg* 2008;18:1532-1538.
57. Wudel LJ, Jr., Wright JK, Debelak JP, et al. Prevention of gallstone formation in morbidly obese patients undergoing rapid weight loss: results of a randomized controlled pilot study. *J Surg Res* 2002;102:50-56.
58. Booker ML, Scott TE, La Morte WW. Effects of dietary fish oil on biliary phospholipids and prostaglandin synthesis in the cholesterol-fed prairie dog. *Lipids* 1990;25:27-32.
59. Mizuguchi K, Yano T, Kawano H, et al. [Preventive effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on cholesterol gallstone formation in hamsters]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1997;110 Suppl 1:50P-55P.
60. Smit MJ, Temmerman AM, Wolters H, et al. Dietary fish oil-induced changes in intrahepatic cholesterol transport and bile acid synthesis in rats. *J Clin Invest* 1991;88:943-951.
61. Tarantino I, Warschkow R, Steffen T, et al. Is routine cholecystectomy justified in severely obese patients undergoing a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass procedure? A comparative cohort study. *Obes Surg* 2011;21:1870-1878.
62. Worni M, Guller U, Shah A, et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes Surg* 2012;22:220-229.
63. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:181-185.
64. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer* 1997;79:830-834.
65. Avila NA, Shawker TH, Roach P, et al. Sonography of gallbladder abnormalities in acromegaly patients following octreotide and ursodiol therapy: incidence and time course. *J Clin Ultrasound* 1998;26:289-294.
66. Lee SK, Kim MH. Updates in the treatment of gallstones. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:649-660.
67. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-339.
68. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone-induced cholelithiasis. *Ann Intern Med* 1991;115:712-714.
69. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, et al. Thiazides and acute cholecystitis. *N Engl J Med* 1980;303:546-548.
70. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-811.
71. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. *Gastroenterology* 2009;136:1593-1600.