

REVIEW ARTICLE

## 비만과 담낭질환

정승욱, 이성구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

### Obesity and Gallbladder Diseases

Seung Uk Jeong and Sung Koo Lee

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Obesity is an important health problem in the world and related to many critical diseases, such as diabetes, cardiovascular disease, and metabolic syndrome. Obesity leads to fat infiltration of multiple organs and infiltrated adipose tissue produces many cytokines resulting in the dysfunction of organs such as the gallbladder. In the biliary diseases, obesity and overweight have been known as a major risk factor for gallstones. According to current studies, obesity, insulin resistance, hyperinsulinemia, and metabolic syndrome are related to various gallbladder diseases including gallbladder stones, cholecystitis, gallbladder polyps, and gallbladder cancers. We reviewed further literature on the obesity and gallbladder diseases, in aspects of epidemiology, mechanism, pathology and prevention. (Korean J Gastroenterol 2012;59:27-34)

**Key Words:** Obesity; Gallbladder diseases

## 서론

최근 식습관 및 생활습관의 변화로 인해 인종, 연령, 성별에 관계 없이 비만의 유병률이 급격히 증가하고 있는 추세이다.<sup>1,2</sup> 2005년도에 발표된 국내 조사에 따르면 체질량지수(BMI) 25 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만 인구가 31.8% (남자 35.2%, 여자 28.3%)로 알려져 있으며,<sup>3</sup> 지속적인 증가를 보이고 있다. 비만은 그 자체가 만성질환인 동시에 다양한 질환과의 연관성이 밝혀지고 있다. 비만과 연관된 대표적인 질환인 대사증후군(metabolic syndrome), 제2형 당뇨병, 심장질환, 고지질혈증(hyperlipidemia)의 유병률 및 사망률이 증가하는 것은 이미 잘 알려져 있으며, 최근 여러 연구를 통해 각종 종양의 발병 및 이로 인한 사망률 또한 증가하는 것으로 보고되고 있다.<sup>4,5</sup>

비만과 대사증후군은 콜레스테롤 담석의 증가와 연관이 있음이 이미 알려져 있으며,<sup>6</sup> 다른 담낭질환 역시 비만과의 관련

성이 하나씩 밝혀지면서 비만이 독립적인 현상이 아니라 다양한 담낭질환의 위험인자인 것으로 인식되고 있다.

따라서 여러 담낭질환과 비만과의 관련성을 살펴보고자 하였다.

## 본론

### 1. 비만 관련 지표

비만이란 지방이 체내에 과다하게 축적된 상태를 말하며, 비만도의 측정방법으로 BMI, 허리둘레(waist circumference), 허리 엉덩이 둘레비(waist to hip ratio) 등이 이용되고 있다.<sup>7</sup> 또한 비만은 당불내성(glucose intolerance), 제2형 당뇨병 등과 관련성이 매우 높은 것으로 되어 있고, 대사증후군의 가장 중요한 구성요소 중 하나이다. 따라서 제2형 당뇨병, 대사증후군도 비만과 동일한 스펙트럼의 질환으로 여겨지고 있으며, 실제 연구에서도 복부 비만의 대리지표인 허리 엉덩이 둘

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이성구, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

Correspondence to: Sung Koo Lee, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3186, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: sklee@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

레비가 담낭질환과 관련이 있다고 보고하였다.<sup>8</sup>

따라서 이 중설에서는 비만과 더불어 BMI, 허리둘레, 허리 엉덩이 둘레비, 제2형 당뇨병 및 대사증후군 등과 담낭질환의 연관성을 살펴보았다.

## 2. 비만과 연관된 담낭질환의 발병 기전

비만은 다양한 내장기관에 지질의 축적을 유발하고 이로 인해 장기의 기능이상, 만성 염증 및 조직 손상이 유도되며 인슐린 저항성(insulin resistance), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia) 등이 발생할 수 있다.<sup>9,10</sup>

일반적으로 비만 환자의 지방세포는 대식세포(macrophage)와 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)을 증가시키는 adipokines을 분비한다.<sup>11-13</sup> 피하지방(subcutaneous fat)과 비교했을 때, 내장지방(visceral fat)은 내분비 기관으로 역할이 더욱 많은 것으로 알려져 있고, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1)를 포함하는 염증성 사이토카인의 분비를 증가시킨다. 더구나 거대해진 지방세포가 염증성 사이토카인을 더욱 많이 발생시키고 항염증성 펩티드(anti-inflammatory peptides)는 더 적게 분비하기 때문에, 비만인 경우 무증상의 만성 염증상태, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 등을 유발하는 것으로 제시되고 있다.<sup>10,14,15</sup>

또한 비만세포에 의한 여러 작용으로 발생된 고인슐린혈증은 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase나 간세포의 저밀도 지단백 수용체(low-density lipoprotein receptor)에 의해 간의 콜레스테롤 분비를 증가시키고 콜레스테롤의 과포화(supersaturation)를 유발하는 것으로 생각되고 있다.<sup>16,17</sup>

최근의 동물과 인체 실험에 따르면, 인슐린 저항성과 고지혈증은 담낭의 운동성 이상과 관련이 있고 담낭의 용적을 증가시키며, 이런 것들이 담도계 증상을 유발하는 것으로 나타났다.<sup>18-22</sup>

즉, 비만 환자에서는 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 고지혈증 등에 의해 간의 콜레스테롤 분비가 과도하게 일어나며 담즙의 과포화, 담낭의 용적 증가, 담낭 수축력 저하 등을 보이는데 이들 모두는 여러 가지 담낭 질환을 유발하는 데 관련이 있는 것으로 받아들여지고 있다.<sup>23-25</sup>

## 3. 비만과 관련된 담낭질환

### 1) 담낭 담석(gallbladder [GB] stone)

담석 발생률은 지역, 주변환경, 식습관 및 사회경제적인 차이 등에 의해 각 국가마다 다르게 나타나고 있다.<sup>26-29</sup> 일본, 한국, 인도 및 중국 등의 아시아 국가에서도 담석증의 유병률이 높고, 서구에 비해 색소담석, 총담관담석 및 간내담석의 빈도가 높았다.<sup>30-33</sup> 하지만 서구화된 식습관과 생활방식에 의

해 최근 담석발생의 특징 및 빈도가 과거와 다르게 변화하고 있는 양상이다. 국내에서 진행된 연구에서 1980년대보다 1990년대에 담낭 담석의 비율이 증가하는 것으로 나타났고 담낭 담석을 가진 환자군이 담도 담석을 가진 환자들에 비해 BMI가 높다고 보고되었다.<sup>34</sup> 일본 및 중국에서도 식습관과 생활방식의 변화로 인해 국내 추이와 비슷한 경향을 보이며, 서구와 다른 형태의 질병 패턴이 점점 서구의 담석질환과 비슷한 양상으로 변해가는 것이 확인되었다.<sup>35,36</sup>

기존 연구들에 의해 밝혀진 담낭 담석의 위험인자로는 연령, 여성, 임신, 경구피임약, 비만, 식이패턴, 활동량 감소 등이 있다.<sup>37-39</sup> 비만이나 이와 관련된 지표들과의 연관성을 밝힌 대규모 무작위 전향적 연구는 거의 시행된 바 없지만 비만이 담낭 담석의 위험인자라는 것은 다양한 연구를 통해 알려져 있었고, 비만도를 구체적으로 평가하여 담낭 담석질환과의 관련성을 살펴본 여러 연구들이 시행되었다. 1990년대 초반의 관찰연구를 보면, BMI $\geq$ 45인 고도비만 여성환자들과 BMI $\leq$ 24인 정상 성인여성들을 8년간 관찰한 결과 고도비만군에서 담낭 담석 발생률이 7배 이상 증가한다고 보고하였다.<sup>40</sup>

독일인들을 대상으로 연구한 보고에 따르면 색소 담석은 감소하고 있고 콜레스테롤 담석이 증가하는 추세이며, BMI $\geq$ 30인 비만한 환자들의 95%가 콜레스테롤 담석을 가지고 있는 것으로 보고하였다.<sup>41</sup> 또한 다른 연구에서는 독일인과 덴마크인들의 담낭 담석의 유병률의 차이가 기존에 알려진 위험인자들만으로는 설명이 되지 않는다는 점을 근거로, 이런 유병률의 차이점을 보여줄 수 있는 다른 원인들을 분석하였다. 분석 결과 기존에 알려진 위험인자들 뿐만 아니라 비만, 당뇨병, 혈중지질농도 등의 차이도 담석증의 중요한 위험인자라는 것을 보고하였다.<sup>42</sup>

비만 뿐만 아니라 비만과 동일한 스펙트럼의 질환인 고인슐린혈증, 제2형 당뇨병, 대사증후군도 담낭 담석과 관련이 있다는 것이 여러 연구를 통해 보고되었다.<sup>43-45</sup> 당뇨병 환자에서 담낭 담석의 유병률이 일반인보다 3배 이상 높고, 이런 차이를 보이는 위험인자 중 BMI가 중요하다고 하였다.<sup>46</sup> 마찬가지로 중국 상하이에서 시행된 연구에서도 제2형 당뇨병이 담낭 담석의 위험인자임이 확인이 되었다.<sup>47</sup> 또 다른 단면연구에서는 비만과 밀접한 관련이 있는 대사증후군도 담낭 담석의 위험인자라는 것을 보여주었고, 대사증후군을 구성하는 여러 요소 중 허리둘레와 BMI가 가장 중요하다고 보고하였다.<sup>48</sup>

비만인 환자에서 담석의 발생은 당불내성 및 인슐린 저항성 등과 연관된 지방의 절대량 및 지방의 분포에 의해 영향을 받는 것으로 생각되고 있으며, 또한 비만에 의한 이차적인 담낭의 운동성 감소도 담석 발생의 원인으로 제시되고 있다. 인슐린 저항성에 의한 고인슐린혈증이 조직에서 산화스트레스

를 증가시키며, 이로 인해 콜레스티로키닌 수용체를 포함한 막수용체(membrane receptors)가 손상을 받고 결과적으로 담낭 수축기능의 장애가 유발되는 것으로 생각되고 있다.<sup>49,50</sup>

## 2) 담낭 용종(GB polyp)

담낭 용종 중 가장 많은 비율을 차지하는 것은 콜레스테롤 용종으로, 이는 담낭 점막 내에 존재하는 포식세포에 콜레스테롤 에스터가 침착되어 점막이 담낭 내로 증식되어 생기는 병변이다. 대표적인 양성 용종으로 무증상의 성인에서 초음파 등의 영상검사로 발견된 담낭 용종의 약 46-70%가 콜레스테롤 용종이다.<sup>51-53</sup>

담낭 용종의 위험인자에 대해서는 여러 연구마다 약간의 차이가 있다. 몇몇 연구에서는 생활습관, 비만, 당불내성, 혈중 지질농도 등은 용종 발생과는 무관한 것으로 나타났지만,<sup>54,55</sup> 또 다른 연구에서는 BMI, 당불내성, 비만이 담낭 용종의 위험인자라는 결과를 보여주었다.<sup>56-58</sup>

국내 환자를 대상으로 하여 건강검진 초음파에서 발견된 담낭 용종에 대해 분석한 연구에서는 나이, 성별, 흡연, 혈압, 허리둘레, BMI, 고지혈증, 대사증후군 등이 담낭 용종의 위험인자임을 제시하였다.<sup>59</sup> 여러 위험인자 중 다른 변수들을 고려하였을 때에도 비만의 중요지표인 허리둘레와 대사증후군은 용종 발생과 중요한 관련이 있는 것으로 보고하였다.

콜레스테롤 용종의 발생 기전에 대해서는 정확하게 알려지지 않는다고 하지만 담즙이나 혈액 내의 콜레스테롤 흡수가 주된 기전일 것으로 생각되고 있다.

동맥경화가 발생하는 것과 마찬가지로, 혈액으로부터 콜레스테롤의 직접적인 축적에 의해 콜레스테롤 침착증(cholesterolosis)이 발생한다는 결과가 발표되었고,<sup>60</sup> 다른 연구에서는 간내 콜레스테롤 대사 변화나 담즙 내 스테롤의 에스테르화(esterification)에 의해 콜레스테롤 침착증이 발생할 수 있다고 하였다.<sup>61</sup>

## 3) 담낭염(cholecystitis)

비만은 담석질환을 증가시킬 뿐 아니라 무결석 담낭염(acalculous cholecystitis)의 발생률에도 많은 영향을 주는 것으로 알려지고 있다.

비만과 담낭 내 지질의 관련성에 대한 동물실험에 따르면, 비만은 담낭의 지질 침착과 관련이 있고 이로 인해 담낭 내 콜레스테롤의 침착이 발생한다고 제시하였다.<sup>62</sup> 이 연구에 더하여 최근 시행된 동물실험에서는 선천적인 비만과 고지방, 고콜레스테롤 식이에 의한 담낭의 지방 침착 양상이 비슷하게 나타난다고 보고하였다.<sup>63</sup>

담낭 내 지방의 증가와 이로 인한 이상 소견은 담석에 의한 담낭염 뿐만 아니라 무결석 담낭염을 보이는 환자들에서도 나타나고 있다. 담낭 내 지질을 관찰한 연구에 따르면 담낭염이

있는 환자들에서 담낭의 민무늬근육 섬유 각각에 지방의 축적이 관찰되었다고 하였다.<sup>64</sup>

## 4) 담낭암(GB cancer)

유럽 30개의 나라에서 시행된 비만과 중앙 발생률에 대한 연구자료에 따르면 BMI $\geq$ 25인 환자들에서 담낭암을 포함한 각종 중앙의 발생위험도가 확연히 증가한다고 보고하고 있다.<sup>65</sup>

미국인을 대상으로 한 전향적 연구에서도 비만도가 증가할수록 다른 여러 암들과 마찬가지로 담낭암의 위험도도 증가한다고 보고되었다. 특히 BMI $\geq$ 30이면 정상인(BMI: 18.5-24.9)에 비해 담낭암의 발생이 남성은 1.7배, 여성은 2.1배 증가한다고 보고하였다.<sup>4</sup>

중국에서 시행된 연구에서도 모든 연령층에서 BMI 및 허리 엉덩이 둘레비가 증가할수록 담낭암의 발생률이 증가한다고 보고하였다. 특히 BMI $>$ 25에서는 담낭암 발생 위험도가 1.6배 높고 이는 담석증과 관련 없이 BMI 자체가 담낭암 발생을 증가시키는 것으로 나타났으며, 허리 엉덩이 둘레비가 BMI와 관련 없이 독립적으로 담낭암 발생률을 증가시킨다고 하였다. BMI $>$ 25, 허리 엉덩이 둘레비 $>$ 0.9일 때 담낭암의 발생률이 증가하는 것으로 나타났다.<sup>66</sup> 이는 전신비만 뿐만 아니라 복부비만 자체도 담낭암을 증가시킨다는 것을 보여주는 결과이다.

노르웨이 성인들을 대상으로 담낭암과의 연관성을 본 연구에서 남성에서는 BMI 증가 시 담낭암 발병의 증가 경향이 관찰되었으나 통계적인 의미는 없었다. 하지만 여성에서는 비만도에 따른 담낭암 발생이 매우 확연하게 증가하는 것이 확인되었다. 특히 여성에서는 BMI가 1씩 증가할 때마다 담낭암의 상대위험도가 1.06씩 증가하는 것으로 나타났고, 특히 젊은 연령에서 BMI가 높을수록 담낭암의 상대위험도가 더욱 높아지는 것이 확인되었다.<sup>67</sup>

건강검진을 시행한 한국인을 대상으로 한 전향적인 코호트 연구에서도 비만도가 증가할수록 다양한 암의 발병이 증가하지만 특히 BMI $>$ 30인 남성에서 담낭암의 위험성이 증가하는 것으로 나타났다. 반면 여성에서는 비만도와 담낭암의 연관성이 크지 않았다.<sup>68</sup>

BMI에 따른 담낭암 위험성에 대한 메타분석(meta-analysis)에서는 정상체중(BMI: 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) 성인에 비해 과체중(BMI: 25-30 kg/m<sup>2</sup>), 비만(BMI $>$ 30 kg/m<sup>2</sup>)인 성인에서 담낭암의 위험도가 증가한다고 하였다. 이런 현상은 특히 여성에서 더 심하고, 과체중군은 1.15배, 비만군은 1.66배 위험도가 증가한다고 보고하였다.<sup>69</sup>

비만이 담낭암의 위험인자이지만 여러 연구에서 남녀간 편차를 보여주었다. 남성보다 여성에서 비만과 담낭암의 연관성이 더 높아 보이는 이유에 대해서는 명확하게 밝혀지지 않았

고 각 연구마다 차이를 보이기는 하지만, 여러 연구를 종합해 볼 때 비만 인구에서 당뇨병이 증가된다는 사실은 명백한 것으로 생각된다.

만성적인 국소적 염증은 여러 종양의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 비만에 의한 무증상의 염증상태가 당뇨병을 비롯한 다양한 기관의 종양 발생에 중요한 위험인자로 생각되고 있다.<sup>69,70</sup> 또한 담석증은 당뇨병의 위험인자로 알려져 있으며 담석증 자체가 비만과 직접적으로 연관성을 가지고 있다. 따라서, 비만은 당뇨병 자체에 대한 위험인자이면서, 담석의 발생 증가에 영향을 주고 이로 인해 간접적으로 당뇨병 발생의 위험성을 증가시킬 수도 있는 것이다.<sup>71-73</sup>

비만인 환자에서 종양성 질환의 증가를 설명할 수 있는 기전으로는 내인성 호르몬(endogenous hormone) 농도 변화가 있다. 비만 상태에서는 세포성장(cell proliferation) 촉진과 세포자멸(apoptosis) 방지를 통해 종양의 성장을 유도할 수 있는 성호르몬(sex steroids), 성호르몬 결합글로불린(sex hormone-binding globulin), 인슐린 유사 성장인자-I (insulin growth factor-I) 및 염증매개체(inflammatory mediators) 같은 내인성 호르몬 대사의 변화를 통해 당뇨병 발생 위험에 영향을 미칠 수 있다는 것이다.<sup>74</sup>

실험실적으로 밝혀진 다른 기전으로는 산화질소(nitric oxide)가 있다. 최근 연구에 따르면 산화질소는 내인성 돌연변이 유도체(endogenous mutagen), 혈관신생인자(angiogenesis factor) 및 세포자멸 억제인자(inhibitor of apoptosis)인 것이 알려졌다.<sup>75,76</sup> 염증이 있는 당뇨병조직에서 염증성 사이토카인이 분비되면 산화질소 생산을 증가시키는 당뇨병의 산화질소 합성효소(nitric oxide synthase) 분비가 시작되고 이로 인해 당뇨병의 정상 상피세포의 손상이 야기되는 것으로 나타났다.<sup>77,78</sup>

#### 5) 재원기간

비만이 당뇨병질환에 영향을 미친다는 것은 여러 연구들을 통해 알려지고 있으나, 재원기간 등 질환의 경과와 관련된 인자에 대한 내용은 알려진 바가 없었다.

하지만 당뇨병질환(담석증, 당뇨병, 당뇨병제술)으로 입원한 여성들을 대상으로 비만이 재원기간에 어떤 영향을 미치는지를 조사한 연구가 2008년도 영국에서 시행되었는데, 이 연구에 따르면 나이, 사회경제적인 요인 및 영향을 미칠 만한 다른 요인들을 모두 보정한 후에도 BMI가 증가할수록 재원기간이 늘어나는 것이 확인되었다.<sup>79</sup>

#### 4. 당뇨병의 병리학적인 변화

직접적으로 정상인 대조군과 비만 환자의 당뇨병조직을 병리학적으로 비교한 논문은 거의 없었지만, 당뇨병제술 후에 시행된 분석을 통해 연구된 비만 인구에서 당뇨병질환의 유병률은

높게는 87-97%로 알려져 있었다.<sup>80,81</sup>

수술 전 초음파에서 담석이 발견되지 않았지만 당뇨병제술을 시행한 87명의 비만 환자와 간이식 등의 다른 수술 시에 보조적으로 당뇨병제술을 시행한 대조군 87명을 직접 비교한 연구에서는 비만 환자의 30%만이 조직학적으로 정상 당뇨병 소견을 보였다.<sup>82</sup> 하지만 대상환자가 너무 적었기 때문에 BMI와 조직학적 이상소견 간의 연관성을 직접적으로 밝혀내지는 못하였다.

이후 배리애트릭 수술(bariatric surgery)을 시행한, BMI > 50의 매우 심한 비만 환자와 간이식 공여자가 대상인 정상 대조군에 대한 비교를 통해 비만과 당뇨병의 조직학적인 변화 사이의 직접적인 연관성을 제시하였다.<sup>83</sup> BMI ≥ 50인 비만 환자에서 당뇨병질환의 위험도가 의미있게 증가하였고, BMI ≥ 50인 비만 환자들은 BMI < 50인 환자에 비해 정상 당뇨병 조직소견을 보이는 경우가 유의하게 낮았다. 결과적으로 당뇨병의 조직학적 이상 소견은 BMI와 양의 상관관계를 보여주었다. 또한, 담석이 없는 환자는 30%에서만 조직학적 이상을 보였지만, 담석이 있는 모든 환자에서 조직학적인 이상 소견을 보였다. 이 같은 결과를 통해 당뇨병의 조직학적 이상이 담석 발생 이전에 진행된다는 사실을 제시하였다.

2007년 타이완에서도 199명의 배리애트릭 수술을 시행한 환자들을 대상으로 하여 수술 후 당뇨병의 병리학적인 소견을 분석하여 발표하였다.<sup>84</sup> 199명의 환자들 중 50%가 콜레스테롤 침착증을 보였고, 27%는 위상피 화생(gastric metaplasia), 16%는 콜레스테롤 용종, 9.5%는 급성염증 소견을 보여주었다. 즉 비만을 가진 모든 환자에서 정도의 차이는 있지만 당뇨병 점막의 이상 소견이 있다는 사실을 보여주었다.

#### 5. 예방 및 치료

비만과 관련된 여러 가지 당뇨병질환의 예방에 가장 중요한 것은 그 원인인 비만을 해결하는 것이다. 하지만 비만과 관련된 있는 당뇨병질환 자체에 대한 치료법은 일반적인 당뇨병질환과 다르지 않다. 특히 담석에 의한 치료법으로 비교적 간단한 수술적 치료인 복강경하 당뇨병제술이 많은 발전을 하면서 담석증의 예방이나 내과적 치료에 대한 관심과 연구가 많이 줄어든 상황이다. 따라서 비만인 환자들을 대상으로 당뇨병질환의 예방 및 치료에 대한 결과를 보여주는 연구는 거의 시행되지 못하였다.

많이 부족한 상태이지만 현재까지 가능성 있는 결과를 보여주는 방법으로는 저지방식, 지질강하제(lipid lowering agent), 체중감소, 운동 등이 있다. 이들에 대해 간단히 살펴 보도록 하겠다.

##### 1) Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA는 다음과 같은 아주 제한적인 상황인 경우에만 사

용될 수 있다. 즉, 가벼운 증상이 있는 담석질환, 작은 담석, 석회화되지 않은 콜레스테롤 담석, 담낭 기능이 좋은 경우, 쓸개관이 정상적 기능을 가지고 있는 경우 등의 조건이다.<sup>85</sup> 이중 콜레스테롤 담석은 장기간 금식, 급격한 체중감소, 완전 정맥영양공급(total parenteral nutrition)이나 소마토스타틴 유도체(somatostatin analog) 치료를 시행할 때 발생위험이 증가된다고 알려져 있는데, 특히 장기간 금식이나 급격한 체중감소가 있을 경우에 UDCA를 사용하는 것이 담석을 예방하는 데 효과가 있다는 보고가 있다.<sup>86,87</sup>

## 2) 지질강하제

최근에는 콜레스테롤 담석의 용해를 위해 여러 약제들의 사용이 시도되고 있다. Lipid lowering agent 중의 하나인 simvastatin (HMG-CoA reductase inhibitor)에 대한 연구를 보면, 지질 감소 및 담즙의 콜레스테롤 포화도 변화를 유발하지만 이미 형성된 담석의 용해에는 효과가 없는 것으로 나타났다. 이후 HMG-CoA reductase inhibitor에 대한 다양한 연구가 시도되었고, 동물실험에서는 담석 발생을 줄이는 것으로 나타났으나 사람에서는 매우 다양한 형태의 결과를 보여 아직 논란의 여지가 많이 남아있다.

또한 장에서의 콜레스테롤 흡수를 줄여 고콜레스테롤 환자에서 사용되는 ezetimib에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. Ezetimib는 고지방식이에도 불구하고 장의 콜레스테롤 흡수를 줄여 결과적으로 담즙 내 콜레스테롤 분비감소 및 담낭의 운동성을 유지시킨다는 내용들이 보고되고 있어 또 다른 담석의 예방, 치료법으로의 가능성이 점쳐지고 있다.<sup>88-90</sup>

## 3) 지방 및 식이

비만이 있을수록 중성지방의 농도가 높아지기 때문에 고중성지질혈증은 비만과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 중성지방의 농도가 높으면 콜레시스토키닌에 대한 민감도가 감소하기 때문에 담낭의 운동성 감소가 유발된다. 이를 근거로 중성지방을 낮추는 bezafibrate와 fish oil을 사용하여 고중성지질혈증의 환자와 일반인을 대상으로 담낭의 운동성 변화를 보는 소규모 연구가 있었다.<sup>91</sup> 결과는 담즙 내 콜레스테롤 농도를 변화시키지는 못했지만, 담낭의 운동성은 개선되는 것으로 나타났다. 또한 콜레스테롤 담석에 대해 1개월 후 수술을 시행할 비만한 여성환자들을 대상으로 하여 식이지방과 혈중지질의 연관성을 알아본 소규모 연구가 있었다. 환자들에게 서로 다른 조성의 지방산을 함유한 오일을 1개월 간 복용시킨 후 담즙 구성성분의 변화를 분석하였고, 그 결과 고농도의 담즙을 형성시키는 지방식이 식후 담석 형성에 더 많은 영향을 줄 수 있다고 제시하였다.<sup>92</sup> 영양소 섭취에 따른 담석발생 빈도의 위험성을 알아본 국내 연구자료에 따르면 연령, BMI, 총열량 등을 보정한 상태에서도 콜레스테롤 섭취가 많을수록 콜레스테롤 담석의 발생 빈도가 증가하는 것이 확인되었다.<sup>93</sup>

식이 양상이나 영양소의 구성 등이 담석 발생을 유발하는 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 담낭 결석의 발생과 빈도에 영향을 미칠 것으로 생각되고 있으며, 이와 더불어 다양한 담낭 질환을 예방하기 위해서는 식이 조절이 필요하다고 받아들여지고 있다.

## 4) 운동 및 체중감소

육체적인 활동이 담석 발생과 담석에 의한 증상 유발에 어떤 영향을 미치는지를 알아본 전향적 연구에서 육체적 활동이 적을수록 증상이 있는 담석 발생이 많았고, 활동이 많을수록 담석 발생도 적었으며 증상도 적게 발생하는 것으로 나타났다.<sup>94</sup> 다른 연구에서는 활동적인 육체활동과 담낭절제술에 대한 위험성은 반비례한다는 연구결과도 있었다.<sup>95</sup>

장기간의 몸무게 변화양상에 따른 담낭질환 발생에 대해 살펴본 연구에서는 몸무게 변화가 심할수록 그 정도에 비례하여 담낭질환의 가능성이 높아진다고 하였다.<sup>96</sup> 스웨덴의 한 연구에 따르면 남성, 여성 모두에서 허리 엉덩이 둘레비의 변화 없이 체중만 빼는 것은 담낭 질환의 위험성을 증가시킨다고 제시하였다.<sup>97</sup>

하지만 이들 연구들이 대부분 관찰연구이고, 활동 및 운동의 강도를 세분화하지 못하였다. 또한 다른 교란변수들의 개입 가능성이 높았기 때문에 정확한 결과를 보여준 것이라 할 수는 없지만, 일반적으로 운동과 담낭질환이 확실한 연관이 있을 것으로 받아들여지고 있다.

지금까지 담낭질환의 예방과 치료에 대해 가능성 있는 여러 가지 방법들을 살펴보았다. 일반적으로 비만과 관련하여 가장 흔한 질환이 담석질환이고 담석질환이 담낭암 등의 위험인자로 알려져 있기 때문에, 담석을 예방하는 것이 가장 중요하고 효과적인 방법이 될 것이다. 비만과 관련하여 담석을 예방하는 지침이 정해진 것은 아니지만 여러 연구들을 토대로 봤을 때, 이상체중(ideal body weight)을 유지하고, 심한 몸무게의 변화 및 1주에 1.5 kg 이상의 체중감량을 피하며, 꾸준히 운동하는 것 등이 가능한 예방법으로 제시되고 있다.<sup>98,99</sup>

하지만 아직 밝혀진 내용보다는 연구되고 있는 분야가 많아 향후 여러 연구를 통해 좀더 확실한 근거들이 제시되어야 할 것이다.

## 결 론

비만 인구의 증가는 전세계적인 추세이며 이로 인해 많은 질환들이 발생되고 있다. 정확히 밝혀지지 않았지만 비만이 지질의 축적을 유도하고 이로 인해 장기의 기능이상, 만성 염증 및 조직 손상이 유도되며 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 등이 발생될 수 있다. 이들의 상호작용으로 인해 담낭의 손상 및 기능이상 유발되며 그 결과 다양한 담낭질환이 발생되는

것으로 알려져 있다. 담낭 담석, 담낭 용종, 담낭염, 담낭암 등을 포함한 다양한 담낭질환에서 비만과의 관련성이 하나씩 밝혀지면서 비만이 담낭질환의 강력한 위험인자로 인식되고 있다. 비만에 의한 발생 빈도의 증가 뿐만 아니라 비만과 담낭의 조직학적인 변화 사이에도 직접적인 연관성이 있다고 제시되고 있다. 이렇게 여러 연구에서 다양한 시도를 통해 비만과 담낭질환의 관련성이 밝혀졌지만, 비만 관련 담낭질환의 치료는 기존의 치료와 비슷하기 때문에 연구가 거의 이루어지지 않았고, 예방적인 측면에서만 소규모의 연구들이 이루어지고 있다. 지질강하제, 운동, 체중조절, 식이조절 등이 가능성 있는 예방법으로 제시되고 있지만 아직 결과가 확실치 않아 향후 여러 연구를 통해 좀더 많은 근거들이 제시되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 1998;56:106-114.
2. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: transitioning from under- to overweight. *J Nutr* 2001;131:893S-899S.
3. Korean Ministry of Health and Welfare. The Third Korea National Health & Nutrition Examination Survey (KNHANES III). Seoul: Korea Ministry of Health and Welfare, 2005.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
5. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565.
6. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut* 2006;55:708-714.
7. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
8. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration and other measures of adiposity with gallbladder disease. *Hepatology* 2001;34:877-883.
9. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
10. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:2-11.
11. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
12. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S-465S.
13. Schaffer JE. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:281-287.
14. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:1234-1241.
15. You T, Nicklas BJ. Chronic inflammation: role of adipose tissue and modulation by weight loss. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:29-37.
16. Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, Dugan RE, Porter JW. 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.
17. 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.
18. Hendel HW, Højgaard L, Andersen T, et al. Fasting gall bladder volume and lithogenicity in relation to glucose tolerance, total and intra-abdominal fat masses in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:294-302.
19. Nakeeb A, Comuzzie AG, Al-Azzawi H, Sonnenberg GE, Kissebah AH, Pitt HA. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg* 2006;10:940-948.
20. Tran KQ, Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek C, Nakeeb A, Pitt HA. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg* 2003;7:857-862.
21. Al-Azzawi HH, Mathur A, Lu D, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, Pitt HA. Resistin-like molecule alpha reduces gallbladder optimal tension. *J Gastrointest Surg* 2007;11:95-100.
22. George J, Baillie J. Biliary and gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:322-327.
23. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1975;56:996-1011.
24. Marzio L, Capone F, Neri M, Mezzetti A, De Angelis C, Cuccurullo F. Gallbladder kinetics in obese patients. Effect of a regular meal and low-calorie meal. *Dig Dis Sci* 1988;33:4-9.
25. Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg* 1993;165:410-419.
26. Sarles H, Gerolami A, Cros RC. Diet and cholesterol gallstones. A multicenter study. *Digestion* 1978;17:121-127.
27. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med* 1970;283:1358-1364.
28. Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology* 1989;96:825-830.
29. Sarles H, Chabert C, Pommeau Y, Save E, Mouret H, Gérolami A. Diet and cholesterol gallstones. A study of 101 patients with cholelithiasis compared to 101 matched controls. *Am J Dig Dis* 1969;14:531-537.
30. Nakayama F, Miyake H. Changing state of gallstone disease in

- Japan. Composition of the stones and treatment of the condition. *Am J Surg* 1970;120:794-799.
31. Kwon OJ, Park YH, Kim JP. A clinical study of cholelithiasis in Korea. *J Korean Surg Soc* 1982;24:1052-1057.
  32. Kim SW, Park YH, Choi JW. Clinical and epidemiological analysis of 10-year experienced 1,719 gallstone patients. *Korean J Gastroenterol* 1993;25:159-167.
  33. Park YH, Kim SW, Chang MC, Kim KW, Yun YB. Clinical and epidemiological analysis of 15-year experience of 2,759 patients with gallstone. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:100-106.
  34. Park YH, Park SJ, Jang JY, et al. Changing patterns of gallstone disease in Korea. *World J Surg* 2004;28:206-210.
  35. Nagase M, Hikasa Y, Soloway RD, Tanimura H, Setoyama M, Kato H. Gallstones in Western Japan. Factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones. *Gastroenterology* 1980;78:684-690.
  36. Zhu X, Zhang S, Huang Z. The trend of the gallstone disease in China over the past decade. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1995;33:652-658.
  37. Völzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005;71:97-105.
  38. Everhart JE, Yeh F, Lee ET, et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. *Hepatology* 2002;35:1507-1512.
  39. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:132-140.
  40. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-658.
  41. Schafmayer C, Hartleb J, Tepel J, et al. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany. *BMC Gastroenterol* 2006;6:36.
  42. Friedrich N, Völzke H, Hampe J, Lerch MM, Jørgensen T. Known risk factors do not explain disparities in gallstone prevalence between Denmark and northeast Germany. *Am J Gastroenterol* 2009;104:89-95.
  43. Sasazuki S, Kono S, Todoroki I, et al. Impaired glucose tolerance, diabetes mellitus, and gallstone disease: an extended study of male self-defense officials in Japan. *Eur J Epidemiol* 1999;15:245-251.
  44. Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000;31:528-530.
  45. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000;31:299-303.
  46. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:130-134.
  47. Shebl FM, Andreotti G, Rashid A, et al. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer* 2010;103:115-119.
  48. Méndez-Sánchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:1653-1657.
  49. Wright D, Sutherland L. Antioxidant supplementation in the treatment of skeletal muscle insulin resistance: potential mechanisms and clinical relevance. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:21-31.
  50. Portincasa P, Di Ciaula A, vanBerge-Henegouwen GP. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:151-162.
  51. Wan YL. Polypoid lesions of the gallbladder. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1989;27:450-453, 507.
  52. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-229.
  53. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190.
  54. Jørgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281-286.
  55. Shinchi K, Kono S, Honjo S, Imanishi K, Hirohata T. Epidemiology of gallbladder polyps: an ultrasonographic study of male self-defense officials in Japan. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:7-10.
  56. Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, et al. Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:630-633.
  57. Chen CY, Lu CL, Chang FY, Lee SD. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2066-2068.
  58. Shim SG, Lee KT, Lee JK, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polyps in health screening subjects. *Korean J Med* 1999;57:1014-1020.
  59. Lim SH, Kim DH, Park MJ, et al. Is metabolic syndrome one of the risk factors for gallbladder polyps found by ultrasonography during health screening? *Gut Liver* 2007;1:138-144.
  60. Holzbach RT, Marsh M, Tang P. Cholesterosis: physical-chemical characteristics of human and diet-induced canine lesions. *Exp Mol Pathol* 1977;27:324-338.
  61. Tilvis RS, Aro J, Strandberg TE, Lempinen M, Miettinen TA. Lipid composition of bile and gallbladder mucosa in patients with acalculous cholesterosis. *Gastroenterology* 1982;82:607-615.
  62. Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Al-Azzawi HH, Tran KQ, Nakeeb A, Pitt HA. Nonalcoholic Fatty gallbladder disease: the influence of diet in lean and obese mice. *J Gastrointest Surg* 2006;10:193-201.
  63. Mathur A, Al-Azzawi HH, Lu D, et al. Steatohepatitis: the influence of obesity and dietary carbohydrates. *J Surg Res* 2008;147:290-297.
  64. Gilloteaux J, Tomasello LM, Elgison DA. Lipid deposits and lipo-mucosomes in human cholecystitis and epithelial metaplasia in chronic cholecystitis. *Ultrastruct Pathol* 2003;27:313-321.
  65. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692-702.
  66. Hsing AW, Sakoda LC, Rashid A, et al. Body size and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2008;99:811-815.

67. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 2005;16:987-996.
68. Jee SH, Yun JE, Park EJ, et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123:1892-1896.
69. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:556-565.
70. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-578.
71. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4:695-706.
72. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:306-312.
73. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602.
74. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
75. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrate DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem* 2006;387:365-372.
76. Sawa T, Ohshima H. Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. *Nitric Oxide* 2006;14: 91-100.
77. Kanoh K, Shimura T, Tsutsumi S, et al. Significance of contracted cholecystitis lesions as high risk for gallbladder carcinogenesis. *Cancer Lett* 2001;169:7-14.
78. Kitasato A, Tajima Y, Kuroki T, et al. Inflammatory cytokines promote inducible nitric oxide synthase-mediated DNA damage in hamster gallbladder epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2007;13:6379-6384.
79. Liu B, Balkwill A, Spencer E, Beral V; Million Women Study Collaborators. Relationship between body mass index and length of hospital stay for gallbladder disease. *J Public Health (Oxf)* 2008;30:161-166.
80. Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese. *Am J Surg* 1985;149:551-557.
81. Aidonopoulos AP, Papavramidis ST, Zaraboukas TG, Habib HW, Pothoulakis IG. Gallbladder findings after cholecystectomy in morbidly obese patients. *Obes Surg* 1994;4:8-12.
82. Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg* 2003;7:547-551.
83. Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15:238-242.
84. Liew PL, Wang W, Lee YC, Huang MT, Lin YC, Lee WJ. Gallbladder disease among obese patients in Taiwan. *Obes Surg* 2007; 17:383-390.
85. Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, Bonfrate L, Portincasa P. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:245-264.
86. Lee SK, Kim MH. Updates in the treatment of gallstones. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:649-660.
87. Broomfield PH, Chopra R, Sheinbaum RC, et al. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N Engl J Med* 1988;319: 1567-1572.
88. Wang HH, Portincasa P, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Wang DQ. Effect of ezetimibe on the prevention and dissolution of cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2008;134:2101-2110.
89. Zúñiga S, Molina H, Azocar L, et al. Ezetimibe prevents cholesterol gallstone formation in mice. *Liver Int* 2008;28:935-947.
90. Mathur A, Walker JJ, Al-Azzawi HH, et al. Ezetimibe ameliorates cholecystosteatosis. *Surgery* 2007;142:228-233.
91. Jonkers IJ, Smelt AH, Ledebor M, et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut* 2003;52:109-115.
92. Yago MD, González V, Serrano P, et al. Effect of the type of dietary fat on biliary lipid composition and bile lithogenicity in humans with cholesterol gallstone disease. *Nutrition* 2005;21: 339-347.
93. Min YI, Lee SK, Kim MH, et al. A study of the dietary factors in the formation of biliary stones: analysis according to the location and composition of the stones. *Korean J Gastroenterol* 1997;29:805-814.
94. 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.
95. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777-784.
96. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med* 1999;130:471-477.
97. Torgerson JS, Lindroos AK, Näslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1032-1041.
98. 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.
99. Vega KJ, Johnston DE. Exercise and the gallbladder. *N Engl J Med* 1999;341:836-837.