



Pengaruh *Very Low Calorie Diet* (VLCD) terhadap Pembentukan Batu Empedu Kolesterol serta Pencegahannya

Hilna Khairunisa Shalihah

Mahasiswa Program Studi Ilmu Gizi Kekhususan Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Batu empedu adalah penyakit gastrointestinal yang sering terjadi, dan obesitas merupakan salah satu faktor risiko terbentuknya batu empedu kolesterol. Oleh karena itu, diet pembatasan kalori direkomendasikan pada pasien obesitas dengan batu empedu untuk menurunkan berat badan. Pembatasan asupan kalori dapat dilakukan dengan pemberian *low calorie diet* (LCD) atau *very low calorie diet* (VLCD). Namun selama periode penurunan berat badan melalui VLCD, risiko terbentuknya batu dapat meningkat karena dua faktor, yaitu penurunan waktu nukleasi dan penurunan pengosongan kandung empedu. Komposisi dan pemilihan jenis makro dan mikro-nutrien yang tepat dapat mengurangi risiko batu empedu selama penurunan berat badan. Pembatasan jumlah karbohidrat dan polisakarida dengan indeks glikemik rendah dapat dianjurkan selama VLCD.

Kata kunci: Asupan kalori, batu empedu, kolesterol, *very low calorie diet*

ABSTRACT

Gallstone is a gastrointestinal disease frequently happened, and obesity is risk factor for the formation of cholesterol gallstones. By therefore, calorie diet restrictions recommended in the obese patient with gallstone for lose weight. Calorie intake restriction can be done with low-calorie diet (LCD) or a very low calorie diet (VLCD). However, during the period of weight loss through VLCD, risk of stone formation can be increased because 2 factors, ie decrease in the nucleation time and decrease in gall bladder emptying. Composition and selection the right type macro and micro-nutrients can reduce the risk of gallstones during weight loss. Limitation of carbohydrates and polysaccharides with low glycemic index can be recommended for VLCD. Hilna Khairunisa Shalihah. Effect of Very Low Calorie Diet (VLCD) to Cholesterol Farmation and Prevention.

Keywords: Calorie intake, cholesterol, gallstone, *very low calorie diet*

PENDAHULUAN

Batu empedu adalah penyakit gastrointestinal yang sering terjadi. Dari sekitar 20 juta pasien yang diperkirakan mengidap batu empedu, satu juta di antaranya didiagnosis sebagai kasus baru per tahun.¹ Lebih dari 25% di antaranya mengalami gejala dan komplikasi seperti kolesistitis, kolangitis, dan pankreatitis. Sebanyak dua per tiga kasus harus menjalani pembedahan.² Batu kolesterol terjadi pada 80% kasus batu empedu.³

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko batu empedu kolesterol.⁴ Oleh karena itu, diet pembatasan kalori direkomendasikan pada pasien obesitas dengan batu empedu untuk menurunkan berat badan. Pembatasan asupan kalori dapat dilakukan dengan pemberian *low calorie diet* (LCD) atau *very*

low calorie diet (VLCD).⁵ Namun penurunan berat badan yang terlalu cepat dengan VLCD dapat mempersingkat waktu nukleasi. Hal ini akan meningkatkan risiko batu empedu.⁶ Selain itu, minimnya komposisi lemak dalam VLCD dapat mengganggu motilitas kandung empedu dan akhirnya menyebabkan batu empedu.⁷ Oleh karena itu, diperlukan observasi ketat pada pasien yang menjalani VLCD agar tidak menyebabkan batu empedu. Pemahaman yang benar terhadap mekanisme pembentukannya diharapkan mampu memberikan rekomendasi pemberian diet VLCD yang tepat, sehingga menghasilkan keberhasilan terapi yang baik pula. Makalah ini akan membahas pengaruh VLCD terhadap pembentukan batu empedu ditinjau dari metabolisme dan patogenesis serta rekomendasi pencegahannya.

Patogenesis Batu Empedu Kolesterol

Pembentukan batu empedu kolesterol dapat terjadi melalui tiga faktor yaitu supersaturasi kolesterol pada empedu, defek nukleasi, dan motilitas empedu.⁸ Supersaturasi kolesterol akan terjadi apabila terlalu banyak kolesterol yang disekresikan atau kurangnya sekresi garam empedu dan fosfolipid. Nukleasi empedu dipengaruhi oleh protein-protein yang dapat menghambat dan meningkatkan nukleasi empedu. Immunoglobulin M dan G, haptoglobulin, glikoprotein α_1 -acid, aminopeptidase N, antiketotripsin α_1 , dan musin merupakan protein pronukleasi. Sedangkan apolipoprotein A1 dan immunoglobulin A memiliki efek antinukleasi. Protein pronukleasi yang meningkat dibandingkan antinukleasi dapat mempercepat nukleasi dan kristalisasi



empedu. Motilitas empedu dipengaruhi oleh kemampuan kandung empedu berkontraksi sehingga terjadi pengosongan kandung empedu. Pencernaan makanan menginduksi pengosongan volume kandung empedu sebesar 70-80% dengan stimulasi hormon kolesistokinin (CCK). Gangguan pengosongan lambung dapat memperpanjang waktu empedu berada di dalam kandung empedu. Hal ini dapat memberikan lebih banyak waktu untuk nukleasi kristal kolesterol dari empedu yang supersaturasi.^{8,9}

Obesitas dan Penurunan Berat Badan Drastis sebagai Faktor Risiko Batu Empedu Kolesterol

Obesitas ditandai dengan peningkatan massa lemak dan peningkatan sekresi kolesterol empedu. Sintesis kolesterol diperkirakan berhubungan dengan lemak tubuh. Sekitar 20 mg kolesterol disintesis setiap penambahan 1 kg lemak tubuh. Sekresi kolesterol yang berlebihan ini menyebabkan supersaturasi empedu.¹⁰ Selain itu, beberapa penelitian melaporkan meningkatnya gangguan motilitas kandung empedu pada obesitas dibandingkan orang kurus. Volume kandung empedu juga dilaporkan meningkat dan pengosongan kandung empedu setelah makan menurun pada obesitas dibandingkan kontrol. Hal ini akan mempercepat pembentukan batu empedu akibat endapan kolesterol yang mengalami kristalisasi di kandung empedu.^{10,11}

Selama periode penurunan berat badan melalui VLCD, risiko terbentuknya batu dapat meningkat karena dua faktor yaitu penurunan waktu nukleasi dan penurunan pengosongan kandung empedu. Waktu nukleasi yang menurun meningkatkan kecenderungan kristalisasi kolesterol. Kristalisasi terkait dengan peningkatan konsentrasi glikoprotein pronukleasi dan konsentrasi musin dan kalsium. Pemendekan waktu nukleasi berhubungan dengan peningkatan konsentrasi asam arakidonat, prostaglandin E₂, glikoprotein seperti musin. Penurunan pengosongan kandung empedu terkait dengan pembatasan asupan kalori khususnya lemak.¹¹

Peran Nutrisi

Peningkatan asupan kolesterol (lebih dari 500-1000 mg/hari) dapat meningkatkan saturasi kolesterol empedu pada penderita

batu empedu asimtomatis.¹² Selain itu, peningkatan konsumsi asam lemak jenuh rantai panjang dan asam lemak trans juga dapat meningkatkan risiko batu empedu.^{13,14} Sebaliknya, konsumsi *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan *monounsaturated fatty acid* (MUFA) dapat menurunkan pembentukan batu empedu.¹⁵⁻¹⁷ Suplementasi 11,3 gram minyak ikan per hari dapat menurunkan saturasi kolesterol empedu sebanyak 25%.¹⁸

Nutrisi tinggi serat, rendah lemak, dan protein nabati dapat mencegah kontraksi kandung empedu sehingga mengurangi kejadian nyeri pada pasien batu empedu.¹⁸ Penggantian karbohidrat sederhana dengan karbohidrat tinggi serat menguntungkan pasien batu empedu kolesterol; individu dengan konsumsi karbohidrat sederhana seperti sukrosa dan fruktosa berisiko 60% lebih besar menderita batu empedu dibandingkan dengan konsumsi karbohidrat tinggi serat, khususnya serat tidak larut. Penukaran 34% sukrosa dengan serat menunjukkan efek protektif menghambat pembentukan batu empedu; dapat menurunkan pembentukan batu empedu sebanyak 48% pada perempuan dan 20% pada laki-laki.¹⁵ Asupan protein nabati yang tinggi menurunkan risiko kolesistektomi. Penggantian karbohidrat dengan protein dapat menurunkan konsentrasi trigliserida darah sebesar 23% dan meningkatkan konsentrasi *high density lipoprotein* (HDL) sebesar 12%. Konsumsi protein nabati dapat menurunkan konsentrasi trigliserida serum secara signifikan.¹⁷

Terapi disolusi dengan *ursodeoxycholic acid* (UDCA) dapat dianjurkan untuk melarutkan batu empedu kolesterol. UDCA diberikan selama 6-12 bulan dan harus dikontrol hingga tercapai disolusi. Terapi ini efektif pada ukuran batu < 1 cm dengan angka kekambuhan 50% dalam 5 tahun.¹⁸ Selain itu, *gallbladder flush* dapat meningkatkan pengeluaran batu empedu. Caranya dimulai dengan puasa selama 12 jam kemudian mengonsumsi empat sendok makan minyak zaitun diikuti satu sendok jus lemon setiap 15 menit selama 8 siklus. Atau diberikan jus apel dan jus sayuran selama 1 hari (tidak makan) mulai dari jam 5 atau 6 sore kemudian konsumsi 18 ml minyak zaitun diikuti dengan 9 ml jus lemon setiap 15 menit sebanyak 8 siklus. Metode ini dapat meningkatkan pengeluaran batu namun dapat menyebabkan batu menyumbat ductus

empedu sehingga mengakibatkan keadaan darurat.¹²

Vitamin dan mineral juga dapat menurunkan pembentukan batu empedu. Vitamin C merupakan kofaktor enzim 7 α -hidroksilase yaitu enzim yang mengubah kolesterol menjadi garam empedu. Suplementasi 2 gram vitamin C selama 2 minggu dapat menurunkan litogenitas empedu, sehingga mencegah pembentukan batu empedu.¹² Aktivitas enzim 7 α -hidroksilase juga ditemukan mengalami penurunan pada defisiensi besi. Nutrisi spesifik lain seperti lesitin dapat meningkatkan solubilitas kolesterol empedu. Pemberian 3 x 100 mg sehari selama 18-24 minggu dapat meningkatkan kadar lesitin dan menurunkan kadar kolesterol empedu. Pemberian lesitin dalam 4,5 gram kacang kedelai per hari selama tiga minggu dapat memperbaiki saturasi kolesterol empedu.¹²

Kebanyakan penderita batu empedu memiliki berat badan berlebih. Oleh karena itu, perlu pembatasan kalori diet untuk menurunkan berat badan. Namun, pemberian diet rendah kalori untuk menurunkan berat badan pada pasien batu empedu harus dengan pemantauan. Penurunan berat badan lebih dari 1,5 kg per minggu dan pemberian *very low calorie diet* (VLCD) dengan komposisi lemak kurang dari 10 gram per hari dapat menyebabkan kolestatik, sehingga meningkatkan pembentukan batu empedu kolesterol.^{10,11}

Pengaruh VLCD terhadap Penurunan Berat Badan

Very low calorie diet (VLCD) adalah diet dengan pembatasan kalori yang ekstrim yaitu sejumlah 200-800 kal. Komposisi makronutrien dalam VLCD terdiri dari protein 0,8-1,5 gram/kgBB/hari, karbohidrat 10-80 g/hari dan lemak 1-20 g/hari. Pemberian serat sejumlah 20 gram per hari perlu dipertimbangkan untuk memperbaiki pergerakan usus dan mengurangi rasa lapar.¹⁹ Pemberian VLCD juga harus memperhatikan kecukupan kebutuhan vitamin, mineral, dan elektrolit harian.²⁰ Vitamin dan mineral diberikan sesuai *recommended dietary allowance* (RDA) dan elektrolit minimal 2 liter cairan non-kalori per hari.²¹

VLCD selama 12-16 minggu dapat menurunkan berat badan dengan cepat



pada awal terapi tetapi berat badan dapat kembali selama ataupun setelah program diet. Mustajoki, dkk.¹⁹ melaporkan penurunan berat badan awal sebesar 12-35 kg selama 8-16 minggu pemberian VLCD. Rata-rata penurunan berat badan sejumlah 6,9 kg dalam 30 hari pertama, 12,3 kg dalam 60 hari selanjutnya, dan 13,1 kg dalam 12 bulan selanjutnya.²¹ Jika dibandingkan dengan program diet lainnya yaitu *low calorie diet (LCD)*, tiga penelitian *randomized control trial (RCT)* menunjukkan kelompok VLCD (240-880 kal) selama 4-6 minggu menghasilkan penurunan berat badan 1,4–2,5 kg lebih besar dibandingkan kelompok LCD.⁷ Metaanalisis terhadap enam penelitian RCT²⁰ melaporkan rata-rata penurunan berat badan sebesar 16,1% pada kelompok VLCD dan 9,7% pada kelompok LCD. Penurunan ini terjadi dalam rata-rata rentang waktu 12,7 minggu. Rata-rata penurunan berat badan di kelompok VLCD sebesar 6,3% dari berat badan awal dan di kelompok LCD sebesar 5% dengan rata-rata *follow up* selama 1,9 tahun. *Regain weight* pada VLCD dan LCD sebesar 62% dan 41% dari total kehilangan berat badan. Saris, dkk.⁷ melaporkan 2 penelitian RCT yang melakukan *follow up* selama 5 tahun bahwa mendapatkan *regain weight* sebesar 26% dengan terapi VLCD dan *behavioral therapy (BT)*.

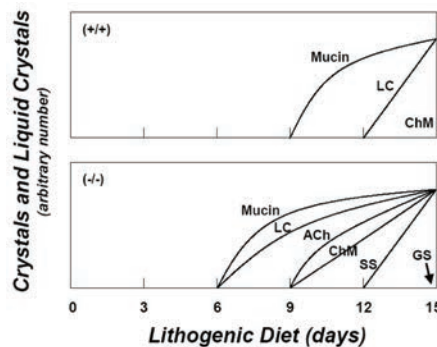
Suatu penelitian membandingkan kelompok pasien obesitas yang diberi VLCD (500 kal), LCD (1200-1500 kal), dan restriksi asupan normal (1500-1800 kal). Setelah disesuaikan dengan berat badan, usia, jenis kelamin, dan faktor komorbid lainnya didapatkan penurunan berat badan di kelompok VLCD 2,8 kg lebih besar dibanding kelompok LCD, dan di kelompok LCD lebih besar 3,8 kg dibanding restriksi asupan normal.²²

Pengaruh VLCD terhadap Pengosongan Kandung Empedu

Setelah makan makanan berlemak, terjadi pelepasan hormon kolesistokinin (CCK) dari sel intestinal. Hormon CCK menginduksi kontraksi kandung empedu. Asupan lemak yang sangat rendah di bawah 10 gram per hari pada VLCD tidak dapat menstimulasi pengeluaran CCK; ketiadaan sekresi CCK ini akan menurunkan kontraksi kandung empedu, memperbesar ukuran kandung empedu, dan meningkatkan kristalisasi kolesterol.²³ Akibatnya, kandung empedu menjadi stasis sehingga kolesterol lumen empedu meningkat. Peningkatan

konsentrasi kolesterol empedu akan meningkatkan produksi musin.²³

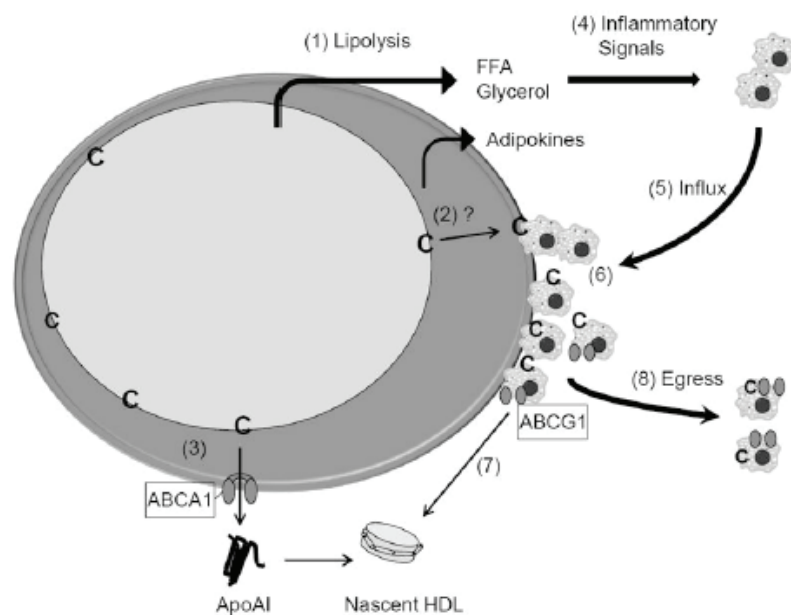
Musin berperan penting dalam tahap awal pembentukan batu empedu dan merupakan faktor pronukleasi kuat yang mempercepat kristalisasi kolesterol. Musin yang berikatan baik dengan kolesterol, fosfolipid, maupun bilirubin menghasilkan kompleks glikoprotein mukus dan kalsium bilirubin tidak larut air, sehingga menyebabkan nukleasi kristal monohidrat kolesterol. Kristal ini merupakan matriks pembentukan batu empedu. Evolusi rangkaian pembentukan batu empedu dimulai dari akumulasi gel musin yang diikuti oleh tampaknya kristal liquid (LC) atau kristal kolesterol anhidrasi (Ach) kemudian menjadi kristal monohidrat kolesterol (ChM) kemudian menjadi kristal agromolasi kolesterol, batu pasir (SS) dan akhirnya menjadi batu empedu (GS) (Gambar 1).²³



Gambar 1. Evolusi rangkaian pembentukan batu empedu

Penurunan pengosongan kandung empedu dilaporkan pada VLCD (~520 kkal/hari).²⁰ Sebuah penelitian membandingkan pemberian 520 kkal dengan kurang dari 2 gram lemak per hari dibandingkan dengan pemberian 900 kkal dengan 30 gram lemak per hari pada obesitas; pengosongan kandung empedu buruk hanya pada kelompok asupan lemak rendah. Batu empedu terbentuk pada 66,6% pasien yang diberi diet 520 kkal dan tidak ditemukan pada pasien yang diberi diet 900 kkal.²⁴

Pada desain studi yang berbeda, diberikan asupan kalori VLCD yang sama dengan kandungan lemak berbeda (3 gram dan 12,2 gram per hari) pada 32 subjek obesitas; dilaporkan adanya batu empedu asimtomatik pada 69% subjek dengan asupan lemak rendah. Penilaian pengosongan lambung subjek dilakukan pada hari ke-0, 45, dan 90 pada tiga kali makan; pengosongan kandung empedu menurun signifikan pada respons yang distimulasi oleh VLCD yang rendah lemak. Peningkatan persentase pengosongan kandung empedu meningkat signifikan dibandingkan data awal pemberian intervensi pada program diet tinggi lemak.²⁴ Bonfrate, dkk.¹⁰ melaporkan pemberian asupan lemak minimal 7 gram per hari dengan VLCD dapat meningkatkan pergerakan kandung empedu dan menurunkan risiko batu empedu. Pemberian lemak 10 gram per



Gambar 2. Mekanisme mobilisasi dan pengeluaran kolesterol pada jaringan adipose selama restriksi kalori



hari pada orang normal ataupun obesitas merupakan ambang untuk mengembalikan pengosongan kandung empedu pada level stimulus maksimal.^{21,24}

Pengaruh VLCD terhadap Peningkatan Sekresi Kolesterol

Restriksi kalori meningkatkan aktivitas kaskade enzim lipolisis trigliserida, sehingga melepaskan asam lemak bebas dan gliserol. Peningkatan asam lemak akan menimbulkan sinyal inflamasi sehingga mengaktifkan *adipocyte tissue macrophage* (ATM). Terdapat peningkatan mRNA ABCG1 sel adiposit di kelompok obesitas sebesar 6 kali dan di kelompok restriksi kalori sebesar 16 kali. Peneliti menyimpulkan bahwa mekanisme keluarnya kolesterol dari jaringan adiposa melibatkan ATM sebagai jalan keluar serta ABCG1. ABCG1 inilah yang memfasilitasi pengeluaran kolesterol sehingga meningkatkan kadar kolesterol darah.^{23,25}

Peningkatan kadar kolesterol darah pada pasien dengan restriksi kalori akan meningkatkan sekresi kolesterol empedu pula karena saluran empedu merupakan satu-satunya jalur ekskresi kolesterol, sedangkan sekresi asam empedu dan fosfolipid menurun. Kelebihan kolesterol dibandingkan asam empedu dan fosfolipid dihubungkan dengan mobilisasi cadangan kolesterol perifer.⁶ Ketidakeimbangan ini menyebabkan kenaikan saturasi empedu kolesterol pada sekitar 50% kasus penurunan berat badan.^{6,26}

Risiko batu empedu meningkat pada penurunan berat badan yang terlalu cepat yaitu lebih dari 1,5 kg per minggu atau dengan VLCD (<800 kkal/hari). Studi lain mengatakan risiko batu empedu juga meningkat 48% pada penurunan berat badan lebih besar dari 25% berat badan awal atau pasien yang menggunakan diet hipokalori setelah operasi.¹⁰

VLCD dan Risiko Batu Empedu Simptomatik

Sebuah studi kohort pada 3320 subjek dengan VLCD (500 kkal/hari) dan 3320 subjek

dengan LCD (1200 kkal/hari) mendapatkan 48 kasus batu empedu di kelompok VLCD dan 14 kasus di kelompok LCD yang membutuhkan perawatan rumah sakit. Hasil ini bermakna dengan *number needed to harm* (NNH) = 92. Risiko kolesistektomi dialami 29 orang pada kelompok VLCD dan 9 orang pada kelompok LCD dengan NNH = 151.¹¹

VLCD yang dapat menurunkan berat badan lebih dari 1,5 kg/minggu terbukti dapat menyebabkan pembentukan batu empedu, oleh karena itu diperlukan pengaturan komposisi nutrisi VLCD yang tepat. Dua RCT membandingkan 12,2 gram lemak/hari dengan 3,0 gram dan 30 gram lemak/hari dengan 2 gram. Hasil meta-analisis menunjukkan asupan tinggi lemak, yaitu lebih dari 10 gram per hari selama VLCD dapat menurunkan risiko batu empedu (risiko relatif 0,09).³⁰ Jenis lemak yang dianjurkan adalah PUFA dan MUFA dan membatasi asupan SAFA khususnya *long chain* SAFA dan asam lemak trans.^{13,14,16}

Komposisi karbohidrat pada VLCD adalah 10-80 gram atau sekitar 40% total kalori. Pemberian karbohidrat yang lebih tinggi pada suatu penelitian kohort memiliki risiko relatif 1,46. Oleh karena itu, pemberian 40% karbohidrat total kalori VLCD sudah cukup rendah jika dibandingkan dengan kebutuhan karbohidrat diet seimbang, yaitu 50-60% total kalori. Karbohidrat yang dianjurkan adalah karbohidrat polisakarida dengan indeks glikemik rendah.¹⁵

Kebutuhan protein pada VLCD sebesar 0,8-1,5 gram/kgBB/hari. Jumlah ini diperlukan untuk mencegah kehilangan massa otot selama penurunan berat badan. Jenis protein yang dianjurkan adalah protein nabati. Pemberian protein nabati yang tinggi dapat menurunkan risiko batu empedu dengan risiko relatif 0,71 (CI 95% 0,71-0,88; $p < 0,00001$).¹⁷

Selain pengaturan nutrisi, diperlukan profilaksis pencegahan batu empedu dengan *ursodeoxycholic acid* (UDCA). Sebelas

penelitian RCT dimeta-analisis untuk menilai efektivitas UDCA pada VLCD dalam mencegah pembentukan batu empedu. Penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Pada 1217 subjek ditambah UDCA 300-1200 mg/hari dan 574 subjek pada kelompok kontrol diikuti selama 8 minggu sampai 24 bulan. Di kelompok intervensi didapatkan 62 kasus batu empedu dan 130 di kelompok kontrol dengan risiko relatif 0,33 dan *number needed to treat* 15.²⁵

SIMPULAN

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko batu empedu, sehingga perlu direkomendasikan program diet penurunan berat badan. VLCD yang merupakan salah satu alternatif diet penurunan berat badan ternyata dapat menginduksi pembentukan batu empedu. Hal ini terjadi melalui penurunan pengosongan kandung empedu akibat minimnya komposisi lemak dalam makanan yang dikonsumsi. Selain itu, penurunan berat badan yang cepat (lebih dari 1,5 kg/minggu) juga dapat menginduksi penurunan sekresi garam empedu dan meningkatkan mobilisasi kolesterol darah. Akibatnya, saturasi kolesterol empedu meningkat. Peningkatan sekresi musin, suatu protein pronukleasi yang terjadi pada penurunan berat badan cepat juga mempercepat nukleasi kolesterol monohidrat.

Oleh karena itu, VLCD pada pasien obesitas harus lebih berhati-hati. Komposisi dan pemilihan jenis makro dan mikro nutrisi yang tepat dapat mengurangi risiko batu empedu selama penurunan berat badan. Pembatasan jumlah karbohidrat dan polisakarida dengan indeks glikemik rendah dapat dianjurkan selama VLCD. Protein sebaiknya tinggi protein nabati namun harus tetap dapat mencegah kehilangan massa otot selama penurunan berat badan. Pemberian lemak lebih dari 10 gram dapat memperbaiki pengosongan kandung empedu. Jenis lemak yang dianjurkan adalah PUFA dan MUFA, sedangkan *long chain* SAFA dan asam lemak trans harus dibatasi. Penggunaan *ursodeoxycholic acid* (UDCA) terbukti dapat mencegah pembentukan batu empedu selama VLCD.

DAFTAR PUSTAKA:

1. Schiff's ER SM, Maddrey MC. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Völzke H, Baumeister SE, Alte D, Hoffmann W, Schwahn C, Simon P, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence. *Digestion* 2005; 71: 97-105.
3. Lesmana L. Penyakit batu empedu. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas kedokteran Universitas Indonesia; 2006.
4. Longo D. Harrison's gastroenterology and hepatology. China: McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.



5. Hasse JM ML. Krause's food and the nutrition care process. United States: Elsevier Saunders, Medical nutrition therapy for hepatobiliary and pancreatic disorders; 2012.
6. Erlinger S. Gallstones in obesity and weight loss. *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 2000; 12: 1347-52.
7. Saris WH. Very-low-calorie diets and sustained weight loss. *Obesity Res.* 2001; 9(Suppl 4): 295-301.
8. Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lipid Res.* 2009;50:406-11.
9. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North America.* 2010; 39: 171-83, vii.
10. Bonfrate L, Wang DQ, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best practice & research Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 623-35.
11. Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. 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. *Internat J Obesity* 2005; 2014; 38: 279-84.
12. Gaby AR. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Alternative medicine review: A journal of clinical therapeutic.* 2009; 14: 258-67.
13. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of trans-fatty acids and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1011-5.
14. 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.
15. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary carbohydrates and glycaemic load and the incidence of symptomatic gall stone disease in men. *Gut.* 2005; 54: 823-8.
16. 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 Internal Med.* 2004; 141: 514-22.
17. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 11-8.
18. Hasse JM ML. Medical nutrition therapy for hepatobiliary and pancreatic disorders. Krause's food and the nutrition care process. United States: Elsevier Saunders; 2012.
19. Mustajoki P, Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. *Obesity Rev.* 2001; 2: 61-72.
20. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity* 2006; 14: 1283-93.
21. Zahouani A, Boulieu A, Hespel JP. Short- and long-term evolution of body composition in 1389 obese outpatients following a very low calorie diet (Pro'gram18 VLCD). *Acta Diabetol.* 2003; 4(Suppl 1): 149-50.
22. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, Sundstrom J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: Observational cohort study. *AJCN.* 2012; 96: 953-61.
23. Wang HH, Portincasa P, Liu M, Tso P, Samuelson LC, Wang DQ. Effect of gallbladder hypomotility on cholesterol crystallization and growth in CCK-deficient mice. *Biochimica et biophysica acta.* 2010; 1801: 138-46.
24. Festi D, Colecchia A, Larocca A, Villanova N, Mazzella G, Petroni ML, et al. Review: Low caloric intake and gall-bladder motor function. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2000; 14(Suppl 2): 51-3.
25. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 1090-100.e2; quiz e61.
26. Zapata R, Severin C, Manriquez M, Valdivieso V. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss. *Digestive diseases and sciences* 2000; 45: 421-8.