

Sonographic Evaluation of Gallbladder Ejection Fraction and Volume in Diabetics: A Case Control Study

Homayoon Bashiri¹, Farshad Sheikhesmaili²

1. Infectious Diseases Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, ORCID ID: 0000-0002-7056-6478

2. Assistant Professor of Liver and Digestive Diseases, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author), Tel:+988733247855, Email: dr_s_smaili@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-4439-123X

ABSTRACT

Background and Aim: Prevalence of gallstones is higher in the patients with diabetes mellitus than in the non-diabetic patients. The pathophysiological mechanism of gallstone formation in type 2 diabetic patients is still unclear. The aim of this case-control study was to evaluate gallbladder motor function as one of the contributing factors to gallbladder dysfunction in type 2 diabetic patients by sonography of gallbladder.

Materials and Methods: In this study our case group included 54 patients with diabetes mellitus and control group consisted of 51 healthy subjects. The groups were matched in regard to age, gender and BMI. Ultrasound was performed for all subjects in the two groups while fasting and also after eating light meals. Gallbladder volume was measured in the fasting state (V1) and after eating (V2), and ejection fraction of the gallbladder was calculated. Also, in the subjects, demographic variables such as age, gender, BMI and number of childbirths were investigated.

Results: Gender ratio, age, number of births and BMI were the same in both case and control groups ($P > 0.05$). Independent t-test showed no significant relationship in the mean values of V1, V2 and EF between the case and control groups ($P > 0.05$). Also, there was no significant difference between gender and mean values of V1, V2 and EF between the groups ($P > 0.05$). The prevalence of gallstones was significantly higher in the diabetic group than in the control group ($P = 0.026$).

Conclusion: The results of the present study confirmed the high prevalence of gallstones in the diabetic patients but there were no statistical difference between the groups in relation to gallbladder motor function. However, other factors may be involved in the formation of gallstones in the diabetic patients.

Keywords: Diabetes, Ultrasound, Gallstones, Gallbladder volume, Gallbladder ejection fraction

Received: Jan 27, 2020

Accepted: Feb 22, 2021

How to cite the article: Homayoon Bashiri, Farshad Sheikhesmaili. Sonographic Evaluation of Gallbladder Ejection Fraction and Volume in Diabetics: A Case Control Study. SJKU 2022;26(7):53-59.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

ارزیابی سونوگرافی حجم و کسر تخلیه صفراوی در بیماران دیابتی: مطالعه مورد

شاهدی

همایون بشیری^۱، فرشاد شیخ اسماعیلی^۲

۱. دانشیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، کد ارکید: 0000-0002-7056-6578
۲. استادیار بیماری‌های گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۶۵۸، پست الکترونیک dr_s_smaili@yahoo.com، کد ارکید: 0000-0002-4439-123X

چکیده

زمینه و هدف: شیوع سنگ کیسه صفرا در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس بیشتر از افراد غیردیابتی است. مکانیسم پاتوفیزیولوژیک تشکیل سنگ کیسه صفرا در بیماران دیابتی تیپ دو هنوز مبهم است. بنابراین؛ در این مطالعه مورد شاهدی بر آن شدیم که عملکرد حرکتی کیسه صفرا را به عنوان یکی از عوامل دخیل در اختلالات صفراوی در بیماران دیابتی نوع دو توسط سونوگرافی کیسه صفرا ارزیابی نماییم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی تعداد ۵۴ نفر از افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع دو به عنوان گروه مورد و تعداد ۵۱ نفر از افراد سالم که از نظر سن و جنس و BMI با افراد دیابت ملیتوس نوع دو همسان سازی شده بودند به عنوان گروه شاهد انجام گرفت. برای تمامی افراد دو گروه، سونوگرافی در دو مرحله یکی در حالت ناشتا و دیگری پس از خوردن غذای سبک انجام گرفت. حجم کیسه صفرا در حالت ناشتا (V1) و پس از غذا (V2) اندازه گیری و در نتیجه کسر تخلیه (Ejection Fraction) کیسه صفرا محاسبه گردید. همچنین، در این افراد، متغیرهای دموگرافیک از قبیل سن، جنس، BMI و تعداد موارد زایمان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نسبت جنسیت، سن و تعداد موارد زایمان و شاخص توده بدنی در ۲ گروه مورد و شاهد یکسان بود ($P > 0.05$). در آنالیز تی تست مستقل، ارتباط معنی داری بین میانگین V1، V2 و EF در گروه مورد با گروه شاهد وجود نداشت ($P > 0.05$). همچنین بین جنسیت و متوسط V1، V2 و EF در هر دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$). میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در گروه بیماران دیابتی به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = 0.026$).

نتیجه گیری: نتیجه مطالعه حاضر شیوع بالای سنگ‌های صفراوی در بیماران دیابتی را تایید می نماید اما ارتباطی میان وضعیت حرکتی کیسه صفرا در افراد دیابتی با افراد سالم وجود نداشت. بنابراین، احتمالاً عوامل دیگری در تشکیل سنگ کیسه صفرا در افراد دیابتی نقش دارد.

کلیدواژه‌ها: دیابت، سونوگرافی، سنگ صفرا، حجم کیسه صفرا، تخلیه کیسه صفرا

وصول مقاله: ۹۸/۱۱/۷ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۸/۴ پذیرش: ۹۹/۱۲/۴

اختلالات سیستم صفراوی به صورت سنگ های مجاری و کیسه صفراوی، کارسینوم کیسه صفرا، عفونت و التهاب کیسه صفراوی تظاهر پیدا میکنند و ۱۰-۱۵ درصد از جمعیت بزرگسالان را تحت تاثیر خود قرار میدهند (۱). شایع ترین بیماری کیسه صفرا، سنگ صفراوی است که به راحتی توسط سونوگرافی با دقتی حدود ۹۰ درصد تشخیص داده میشود (۲). هر ساله تقریباً ۲-۱ درصد بیماران مبتلا به سنگ صفراوی نیازمند اعمال جراحی هستند که این امر بار درمانی و اقتصادی زیادی به جامعه و فرد تحمیل مینماید (۳). بنابراین شناسایی عوامل زمینه ساز سنگ صفراوی برای پیشگیری از عوارض احتمالی آن حایز اهمیت است.

مهم ترین عوامل خطر ابتلا به سنگ های صفراوی، دیابت، چاقی، کاهش وزن ناگهانی، زایمان های متعدد، هیپرگلیسردمی، افزایش سن و عفونت است (۴،۵).

مطالعات قبلی ارتباط بین دیابت نوع دو و سنگ صفرا را بیان کرده اند (۸-۶). هم چنین گزارش شده است که شیوع سنگ های صفراوی در بیماران دیابتی ۳-۲ برابر افراد غیر دیابتی است (۹). بیماری دیابت شیرین (Diabetes mellitus) از مشکلات مهم بهداشتی مردم ایران نیز به شمار میرود، به طوریکه میزان شیوع آن در جمعیت بالغین، ۹،۹۴٪ است (۱۰). شیوع این بیماری به علت رشد جمعیت، کاهش میزان فعالیت بدنی، شهر نشینی، افزایش میانگین سنی جامعه و چاقی در حال افزایش است (۱۱). بسیاری از ریسک فاکتورهای ابتلا به دیابت با بیماری سنگ کیسه صفرا مشترک است. با توجه به اهمیت بیماری های صفراوی، تاکنون قدم های با ارزشی در ارتباط با عوامل زمینه ساز اختلالات حرکتی کیسه صفرا در کشور برداشته شده است اما مکانیسم پاتوفیزیولوژیک تشکیل سنگ کیسه صفرا در بیماران دیابتی تیپ دو هنوز مبهم است. بنابراین؛ در این مطالعه مورد شاهدی بر آن شدیم که عملکرد حرکتی کیسه صفرا را به عنوان یکی از عوامل دخیل در اختلالات صفراوی در بیماران دیابتی نوع دو توسط سونوگرافی کیسه صفرا ارزیابی نماییم.

مواد و روش ها

این مطالعه که به صورت مورد-شاهدی طراحی شد. روش نمونه گیری به صورت غیر تصادفی ساده بود یعنی افراد به ترتیب مراجعه تا تکمیل حجم نمونه وارد مطالعه شدند. تعداد ۵۴ فرد بزرگسال مبتلا به دیابت ملیتوس نوع دو که بیماری آن ها توسط پزشک تایید شده بود انتخاب شدند. همچنین ۵۱ فرد سالم به عنوان گروه شاهد از بین پرسنل دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیمار مطابقت داشت. بیمارانی با سابقه جراحی کیسه صفرا، آنومالی مجرا و کیسه صفرا، اختلالات کلیوی، تیروئیدی، یبوست، اسهال، بارداری، سوء تغذیه، چاقی، مصرف داروهای کورتیکواستروئید، سابقه بیماری های قلبی و سرطان از مطالعه حذف شدند. همه افراد دعوت شده پس از اخذ رضایت نامه وارد مطالعه شدند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد IR.KUMS.REC.1397.083 تایید گردید.

مقادیر شاخص توده بدنی (BMI) به صورت نسبت وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (مترمربع) اندازه گیری گردید. سونوگرافی توسط دستگاه Hondalng مدل HS-4000 و در دو مرحله برای تمامی افراد اعم از دیابتی و غیر دیابتی انجام شد. یکی در حالت ۱۲ ساعت ناشتا و در مرحله بعدی سونوگرافی مجدد، ۳۰ دقیقه پس از خوردن یک وعده غذای سبک که شامل شیر و کیک صبحانه بود (حاوی ۴۶۰ کیلو کالری انرژی) انجام شد. حجم کیسه صفرا از طریق اندازه گیری طول و عرض و ارتفاع کیسه صفرا و حاصلضرب این سه معیار به دست آمد. کسر تخلیه کیسه صفرا با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد

$$= \text{کسر تخلیه کیسه صفرا (EF)}$$

$$\frac{\text{حجم کیسه صفرا پس از خوردن غذا (V2) - حجم کیسه صفرا درحالت ناشتا (V1)}}{\text{حجم کیسه صفرا درحالت ناشتا (V1)}}$$

$$\times 100$$

یا کمتر سابقه ابتلا به دیابت داشتند. مقدار BMI نیز در گروه مورد $4/01 \pm 27/50$ و در گروه شاهد $5/18 \pm 26/65$ بود. اختلاف معنی داری در متغیرهای ذکر شده بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/05$). خصوصیات دموگرافیک و بالینی افراد شرکت کننده در مطالعه در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ خلاصه شده است.

متوسط حجم کیسه صفرا در حالت ناشتا (V1) در گروه دیابتی $17/29 \pm 35/50$ سانتی متر مکعب و در گروه کنترل $16/21 \pm 98/35$ سانتی متر مکعب بود که تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود ($P = 0/126$). درصد متوسط کسر تخلیه صفرا در گروه دیابتی $17/09 \pm 60/13$ درصد و در گروه کنترل $16/38 \pm 54/24$ درصد بود. با توجه به نتایج جدول ۲، بین جنسیت و متوسط V1، V2 و EF در هر دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). آزمون تی تست اختلاف معنی داری از نظر درصد کسر تخلیه صفرا را بین دو گروه نشان نداد ($P = 0/645$). در مجموع سنگ های صفراوی در ۵ فرد در گروه شاهد توسط سونوگرافی تشخیص داده شد و در گروه شاهد موردی مشاهده نگردید، که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/026$).

برای تمام شرکت کنندگان اطلاعات دموگرافیک مانند سن، جنس، تعداد موارد زایمان و یا طول مدت ابتلا به دیابت (در صورت ابتلا) توسط پرسشگر طی مصاحبه با شرکت کنندگان جمع آوری گردید. روش آماری:

نتایج پژوهش به کمک نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ تجزیه و تحلیل گردید. برای تحلیل فرضیات جهت نرمال بودن داده های کمی از آزمون Kolmogrov-Smirnov استفاده شد. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) و متغیرهای کمی با توزیع نرمال با میانگین (SE) محاسبه شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با توزیع نرمال از تی تست مستقل و مقایسه متغیرهای کیفی از Chi-Square استفاده شد. در تمامی آزمون ها نتایج با مقدار P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

در مجموع ۵۴ نفر (۳۲ نفر زن و ۲۲ نفر مرد) در گروه مورد و ۵۱ نفر (۲۶ نفر زن و ۲۵ نفر مرد) از افراد سالم که از نظر سن، جنس و نمایه توده بدنی با افراد مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ همسان سازی شده بودند به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۲۵ فرد (۴۶/۲۹٪) به مدت پنج سال

جدول ۱. مقایسه خصوصیات دموگرافیک و بالینی در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	P-Value
گروه سنی (N%)			
۳۰-۳۹	۸ (۱۴/۸)	۶ (۱۱/۸)	۰/۷۸۸
۴۰-۴۹	۱۸ (۳۳/۳)	۲۰ (۳۹/۲)	
بیشتر از ۵۰	۲۸ (۵۱/۹)	۲۵ (۴۹/۰)	
جنسیت (N%)			
مرد	۲۲ (۴۰/۷)	۲۵ (۴۹/۰)	۰/۳۹۴
زن	۳۲ (۵۹/۳)	۲۶ (۵۱/۰)	
میانگین نمایه توده بدنی ($\pm SD$)	40.1 ± 50.27	45.18 ± 26.65	۰/۸۴۵

جدول ۲. مقایسه میانگین ($\pm SD$) حجم کیسه صفرا در حالت ناشتا و پس از غذا (cm^3) و درصد میانگین کسر تخلیه کیسه صفرا بر اساس جنسیت در گروه های مورد مطالعه

متغیر	مرد	زن
-------	-----	----

P-value	گروه شاهد (تعداد=۲۶)	گروه (تعداد=۳۲)	-value P	گروه شاهد (تعداد=۲۵)	گروه مورد (تعداد=۲۲)
۰/۶۹۸	۳۳/۲۸ ± ۱۳/۴۱	۳۴/۸۹ ± ۱۷/۲۲	۰/۶۵۷	۳۸/۷۸ ± ۱۸/۵۵	۳۶/۴۱ ± ۱۷/۷۷
۰/۵۲۷	۱۵/۶۵ ± ۷/۷۷	۱۴/۲۲ ± ۸/۹۵	۰/۰۸۲	۱۵/۹۵ ± ۷/۷۰	۱۲/۳۴ ± ۵/۹۱
۰/۲۲۴	۵۲/۶۸ ± ۱۵/۷۶	۵۸/۰۴ ± ۱۷/۰۷	۰/۱۵۱	۵۵/۸۵ ± ۱۷/۱۸	۶۳/۱۷ ± ۱۷/۰۶

صفا و درصد کسر تخلیه صفاوی در گروه بیماران دیابتی و شاهد دیده نشد. روش اندازه گیری عملکرد حرکتی کیسه صفا و تفاوت در جمعیت مورد مطالعه می تواند دلیل اختلاف در نتایج باشد. در مطالعه ما، روش مورد استفاده در بررسی عملکرد حرکتی کیسه صفا، سونوگرافی معمولی بود که ممکن است دقت کافی در نشان دادن وضعیت حرکتی کیسه صفا نداشته باشد. به نظر می رسد با استفاده از روش هایی با حساسیت و ویژگی بالاتر نتایج متفاوتی حاصل گردد.

در مطالعه کنونی، شیوع سنگ صفاوی در بیماران دیابتی ۹/۲۵ درصد بود، بنابراین به نظر می رسد که مکانیسم های دیگری در در تشکیل سنگ های صفاوی افراد دیابتی نقش دارد. افزایش سطح انسولین پلاسما منجر به مقاومت به انسولین و کاهش ترشح نمک صفا میشود که به دنبال آن اشباع صفا، افزایش موکوس، التهاب کیسه صفا و اختلال حرکتی کیسه صفا روی می دهد (۱۷). اختلال در ترشح کوله سیستو کینین در ژنوم و کاهش حساسیت عضلات صاف کیسه صفا به کوله سیستو کینین در بیماران دیابتی تیپ دو (۱۸) و همچنین اختلال در تخلیه صفاوی بعث هیپر گلیسمی و دیابت تیپ یک و حضور همزمان سایر عوامل خطر متابولیکی می تواند باعث اختلال در عملکرد کیسه صفا گردد (۱۹).

با افزایش سن بعث ترشح بیشتر کلسترول از سلول های کبدی و کاهش تجزیه آن به اسیدهای صفاوی، خطر ابتلا به سنگ صفاوی افزایش می یابد (۲۰). در این مطالعه میانگین سنی در دو گروه مورد و شاهد همسان گردید. در مطالعه ما

بحث

یکی از مکانیسم های احتمالی تشکیل سنگ صفاوی در بیماران دیابتی، اشباع کلسترول در مایع صفا، کاهش کسر تخلیه کیسه صفاوی و افزایش حجم کیسه صفا در حالت ناشتا می باشد (۱۲). با این حال به نظر می رسد که اختلال در عملکرد تخلیه کیسه صفاوی بیشتر در بیماران دیابتی نوروپاتی اتونومی دیده می شود (۱۳). نوروپاتی دیابتی از عوارض شایع بیماری دیابت است که در ۵۰٪ مبتلایان دیده می شود (۱۴). از آنجایی که معمولاً اختلالات عملکرد کیسه صفا در بین بیماران دیابتی برای مدت طولانی بدون علائم است، ممکن است بیماران به طور ناگهانی با عوارض جبران ناپذیری مانند کوله سیستیت حاد مواجه شوند که منجر به کولسیستکتومی اورژانسی شود.

در مطالعه Ugbaja و همکاران (۲۰۱۵)، میانگین حجم کیسه صفا و درصد کسر تخلیه صفا در بیماران دیابتی نوروپاتی و بیماران دیابتی بدون نوروپاتی و افراد سالم مقایسه گردید. در این مطالعه، میانگین حجم کیسه صفا در حالت ناشتا در بیماران دیابتی نوروپاتی بطور قابل ملاحظه ای بیشتر از افراد گروه شاهد بود و همچنین درصد کسر تخلیه صفا در بیماران دیابتی با نوروپاتی کمتر از افراد گروه شاهد بود. در حالی که میانگین حجم کیسه صفا در حالت ناشتا در بیماران دیابتی بدون نوروپاتی کمتر از افراد گروه شاهد بود (۱۵). در مطالعه دیگری نیز میانگین حجم کیسه صفا در حالت ناشتا در بیماران دیابتی نوروپاتی بیشتر از افراد سالم بود (۱۶). در مطالعه ما اختلاف آماری معنی داری بین متوسط حجم کیسه

میتوان با تحقیقات بیشتر در این زمینه به علل اصلی آن دست یافت.

تشکر و قدردانی

هزینه این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تامین گردید. در انجام این مطالعه از همکاری صمیمانه واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا(ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه سپاسگزاری می‌نمایم. همچنین نویسندگان مراتب قدردانی خود از شرکت کنندگان در مطالعه را ابراز می‌نمایند.

۲۵ فرد (۴۶/۲۹٪) به مدت پنج سال یا کمتر سابقه ابتلا به دیابت داشتند. تعدادی از مطالعات نشان داده اند که ارتباط معنی داری میان طول مدت ابتلا به دیابت و اختلالات صفراوی وجود دارد به طوریکه که با افزایش طول مدت ابتلا به دیابت، شیوع اختلالات صفراوی افزایش می‌یابد (۲۱). در مجموع، نتیجه مطالعه حاضر شیوع بالای سنگ های صفراوی در بیماران دیابتی نسبت به افراد غیردیابتی را تایید می‌نماید اما ارتباطی میان وضعیت حرکتی کیسه صفراوی افراد دیابتی با افراد سالم وجود نداشت. احتمالاً عوامل دیگری در تشکیل سنگ های صفراوی در افراد دیابتی نقش دارد که

منابع

1. Shaffer EA. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:981-96.
2. Ross M, Brown M, McLaughlin K, Atkinson P, Thompson J, Powelson S, et al. Emergency physician-performed ultrasound to diagnose cholelithiasis: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2011; 18:227-35.
3. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Ann Intern Med* 1983; 99:199-204.
4. Hung SC, Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Risk factors associated with symptomatic cholelithiasis in Taiwan: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2011; 17; 11:111.
5. Sharifi K, Fattahi N, Vahabzadeh Z, Ataei P, Yousefinejad V, Babahajian A, Sheikhesmaili F. Prevalence of gallstone disease in the patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Sanandaj: A case control study. *SJKU* 2019, 24(4): 95-102.
6. Chen CH, Lin CL, Hsu CY, Kao CH. Association between type I and II diabetes with gallbladder stone. *Disease.Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 720.
7. Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Chen Y et al. Gallstone disease and the risk of type 2 diabetes. *Sci Rep* 2017; 7(1):15853.
8. Shabanzadeh DM, Skaaby T, Sørensen LT, Eugen-Olsen J, Jørgensen T. Metabolic biomarkers and gallstone disease - a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(11): 1270-1277.
9. Fraquelli M, Pagliarulo M, Colucci A, Paggi S, Conte D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2003; 35 Suppl 3:S12-6.
10. Javanbakht M, Mashayekhi A, Baradaran HR, Haghdoost A, Afshin A. Projection of diabetes population size and associated economic burden through 2030 in Iran: evidence from micro-Simulation markov model and bayesian meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0132505.
11. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1249-1257.

12. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 130-134.
13. Rai GS, Baghel VS, Rai T, Vyas MM. Gall bladder dysfunction in chronic diabetics (type 2): an ultrasonography based prospective study. *Int J Res Med Sci* 2016; 4:390-397.
14. Singh R, Kishore L, Kaur N: Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res* 2014; 80:21–35.
15. Ugbaja CA, Ayoola OO, and Idowu BM. Gall bladder volume and contractility in type 2 diabetes mellitus. *African journal of diabetes medicine* 2015; 23: 9-12.
16. Agarwal AK, Miglani S, Singla S, Garg U, Dudeja RK, Goel A. Ultrasonographic evaluation of gallbladder volume in diabetics. *J Assoc Physicians India* 2004;52:962-5.
17. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008; 14:778–82.
18. Stone BG, Gavaler JS, Belle SH, Shreiner DP, Peleman RR, Sarva RP, et al. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1988; 95:170–6.
19. de Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lemkes HH, Schipper J, Fröhlich M, et al. Effect of hyperglycaemia on gallbladder motility in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37:75–81.
20. Méndez-Sánchez N, Cárdenas-Vázquez R, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. Pathophysiology of cholesterol gallstone disease. *Arch Med Res* 1996;27(4):433-41.
21. Haffner SM, Diehl AK, Valdez R, Mitchell BD, Hazuda HP, Morales P, et al. Clinical Gallbladder Disease in NIDDM Subjects: Relationship to duration of diabetes and severity of glycemia. *Diabetes Care* 1993;16(9):1276-84.