

당뇨병성 자율 신경병증에서 ^{99m}Tc-DISIDA를 이용한 담낭 배출율에 관한 연구

부산대학교병원 핵의학과, 내과,¹ 동국대학교 의과대학 내과학교실²

김성장 · 김인주 · 김용기 · 안준협¹ · 유석동²

Gallbladder Ejection Fraction Using ^{99m}Tc-DISIDA Scan in Diabetic Autonomic Neuropathy

Seong Jang Kim, M.D., In Ju Kim, M.D., Yong Ki Kim, M.D., Jun Hyup An, M.D.¹ and Seok Dong Yoo, M.D.²

Departments of Nuclear Medicine and Internal Medicine,¹ Pusan National University Hospital; Department of Internal Medicine, Dongkuk University College of Medicine²

Abstract

Purpose: We performed this study to evaluate the changes of gallbladder ejection fraction (GBEF) in diabetic patients with or without autonomic neuropathy. **Materials and Methods:** This study included 37 diabetic patients (25 women, 12 men, mean age 51 years) and 24 normal controls (10 women, 14 men, mean age 38 years). After intravenous injection of 185 MBq of ^{99m}Tc-DISIDA, serial anterior abdominal images were acquired before and after fatty meal. Regions of interest were applied on gallbladder and right hepatic lobe on 60 and 90 minute images to calculate GBEF. **Results:** GBEF was significantly reduced in diabetes with autonomic neuropathy (43±12.3%) and without autonomic neuropathy (57.5±13.2%) compared with normal controls (68±11.6%, p <0.05). And also, GBEF was significantly reduced in diabetes with autonomic neuropathy compared with diabetes without autonomic neuropathy (p <0.05). Fasting blood glucose level, age, sex, hemoglobin A1c, body mass index, serum lipid level were not different in these two diabetic patient groups (p>0.05). When 50.2% of GBEF was used as the criteria for diabetic autonomic neuropathy, the sensitivity and specificity were 80%, 76.5%, respectively. The area under receiver operating characteristic curve was 0.846. **Conclusion:** GBEF of diabetic patients with autonomic neuropathy was significantly reduced than that of diabetic patients without autonomic neuropathy. (Korean J Nucl Med 2000;34:55-61)

Key Words: Gallbladder ejection fraction, ^{99m}Tc-DISIDA, Diabetic autonomic neuropathy, Receiver operating characteristic curve

Received Jun. 14, 1999; revision accepted Nov. 21, 1999
Corresponding Author: Kim Seong Jang, M.D., Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital, 1 Ga, Ami-Dong, Seo-Gu, Pusan, 602-061, Korea
Tel:82-51-240-7389, Fax:82-51-254-3237
E-mail: growthkim@hanmail.net

서 론

자율 신경병증은 당뇨병의 합병증으로 잘 알려져 있다. 약 20%의 당뇨병 환자에서 자율 신경병증이

동반된다고 알려져 있지만 검사 방법 및 대상 환자에 따라 빈도의 차이가 많은 실정이다.¹⁾ 당뇨병의 심한 정도와 유병기간에 관련되며 초기에 다른 합병증 없이 나타나기도 하고 때로는 혈당의 조절이 불량하고 유병기간이 긴 경우에도 나타나지 않는 등 발생 양상이 일정하지 않다.²⁾

당뇨병 환자에서 여러 가지 형태의 위장관 운동 장애가 자율 신경병증과 연관이 있고, 미주 신경은 담낭의 긴장도 유지와 운동능에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다. 따라서 당뇨병 환자가 비정상적인 담낭 기능을 보일 것이라는 추측이 가능하며 실제 당뇨병 환자에서 비정상적인 담낭이나 담낭의 운동성에 대한 보고가 있어 왔지만 이런 소견들과 자율 신경병증과의 관계는 아직 명확하지 않은 실정이다.³⁾

이전의 Stone 등⁴⁾이나 임 등⁵⁾은 당뇨병 환자에서 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용하여 담낭의 운동성이 저하되어 있으며 특히 자율 신경병증이 동반된 환자에서 더욱 현저하다고 하였다. 하지만 이 두 연구에서 여러 정량적 지표를 구하기 위해 오랜 시간 검사를 해야 하며, 정량적 지표를 구하는데 번거로움이 따른다는 단점이 있다.

이 연구에서 저자들은 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용하여 간편하게 측정한 담낭 배출률과 당뇨병성 미세혈관 합병증 및 다른 대사 지표들과의 상관 관계를 보고 당뇨병성 자율 신경병증에서 담낭 배출률의 변화를 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

대상 환자는 담석 등의 담도 질환이나 소화기계 질환으로 수술 병력이 없는 당뇨병 환자 37명과 담도나 간질환의 병력이 없는 20대에서 50대의 정상인 24명(남자: 14, 여자: 10, 23-58세, 평균연령: 38세)을 대상으로 하였다. 환자군은 여자가 25명, 남자가 12명 이었으며 평균 연령은 51세였고 제1형 당뇨병 환자가 5명, 제2형 당뇨병 환자가 32명으로 이 두 군에서 당뇨병 이환 기간에는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

2. ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 담낭 배출률의 측정

^{99m}Tc-DISIDA 스캔은 검사 전날 저녁부터 금식한 상태에서 185 MBq의 ^{99m}Tc-DISIDA를 정맥주사하고 저에너지 범용 조준기가 장착된 감마 카메라(Vertex, ADAC)를 이용하여 주사 후 5분, 10분, 20분, 30분, 60분에 복부 전면상을 1분간 획득하였고 지방식 투여 30분 후에 다시 복부 전면상을 1분간 획득하였다. 담낭 배출률을 구하기 위해 60분 및 90분 영상의 담낭에 관심영역을 설정하였으며 배후 방사능 측정을 위해 간우엽에 담도를 피해 60분과 90분 영상에서 같은 화소 크기의 관심영역을 설정하였다(Fig. 1). 각 담낭의 방사능 계수치는 배후 영역 방사능치를 제하고 구하였으며 담낭 배출률은 다음의 공식을 이용하여 계산하였다. 담낭 배출률=(60분 담낭 방사능 계수치-90분 담낭 방사능 계수치)÷60분 담낭 방사능 계수치×100 (%).

3. Corrected QT 간격의 측정

환자들의 당뇨병성 자율 신경병증의 합병 유무는 입원 당시 기록된 심전도에서 아래의 공식을 이용하여 corrected QT 간격을 측정하였다. QTc=QT/(RR)^{1/2}.⁶⁾ QTc 간격이 성별에 관계없이 0.44초 이상 지연된 경우 당뇨병성 자율신경병증이 합병된 것으로 하였다.^{7,8)} 대상 환자 모두에서 QTc 간격의 지연을 유발시킬 수 있는 저칼슘혈증 등의 전해질 이상이나 quinidine 등과 같은 약물 복용 병력이 없음을 확인하였다.

4. 당뇨병성 미세혈관 합병증의 평가

당뇨병성 신증은 환자의 24시간 소변검사상 미세단백뇨가 30 mg/dL 이상인 경우로, 망막증은 망막 검사상 비증식성 혹은 증식성 망막증이 있는 경우, 당뇨병성 말초 신경병증은 하지 말단 부위의 통증, 감각저하 등의 감각 장애 증상이 있는 경우로 평가하였다.

5. 통계처리

정상인과 자율신경병증을 동반한 당뇨병 환자군,

동반하지 않은 환자군 사이의 담낭 배출률의 차이는 Duncan's multiple comparison test를 이용하여 분석하였다. 자율신경병증을 동반한 당뇨병 환자군과 동반하지 않은 환자군 사이의 다른 임상 지표의 차이는 unpaired t-test를 이용하여 비교하였으며, 두 환자군 사이의 다른 미세 혈관합병증의 발생 빈도 차이는 χ^2 검정을 이용하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 경우로 하였다. 또한 수신자판단특성곡선을 이용하여 당뇨병성 자율신경병증 진

단에 있어 담낭 배출률의 최적 역치와 이에 따른 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 당뇨병성 자율신경병증 진단의 예민도와 특이도를 구하였다.

결 과

1. 대상 환자군의 특성

전체 환자군의 특성은 Table 1에 요약하였다. 당뇨병성 자율 신경병증이 합병된 경우는 20명이었으



Fig. 1. ^{99m}Tc-DISIDA images at 60 minutes (A) and 90 minutes (B). Regions of interest were applied on gallbladder and right hepatic lobe (background) to calculate gallbladder ejection fraction.

Table 1. Clinical Characteristics of Diabetic Patients Who underwent Tc-99m DISIDA Scintigraphy to Obtain Gallbladder Ejection Fraction

	AN*(+) (n=20)	AN(-) (n=17)	Significance
Age	44.1 ± 17.3	58.3 ± 9.6	NS [†]
Sex (M:F)	6:14	6:11	NS
FBS (mmol/L)	8.55 ± 2.06	10.85 ± 3.93	NS
BMI	24.1 ± 3.1	23.2 ± 4.2	NS
HbA1c (%)	10.1 ± 2.99	11.2 ± 2.71	NS
GBEF (%)	43.12 ± 12.3	57.5 ± 13.2	p < 0.05
Total Cholesterol (mmol/L)	5.63 ± 1.47	5.15 ± 1.13	NS
Triglyceride (mmol/L)	4.03 ± 3.1	3.38 ± 1.52	NS
HDL (mmol/L)	1.4 ± 0.39	1.23 ± 0.37	NS
LDL (mmol/L)	3.37 ± 0.98	3.38 ± 1.1	NS
Lp(a) (mmol/L)	0.88 ± 0.31	0.81 ± 0.36	NS
Nephropathy	9	2	p < 0.05
Peripheral Neuropathy	8	7	NS
Retinopathy	6	8	NS

* AN, Autonomic neuropathy.

† NS, No significance.

며, 그렇지 않은 환자가 17명이었다. 이 두 군에서 나이, 성별, 공복시 혈당치, 당화 혈색소, 체질량 지수는 의미 있는 차이가 없었다.

당뇨병성 미세 혈관 합병증인 말초 신경병증, 망막증의 발생 빈도도 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 당뇨병성 신증의 경우 자율 신경병증이 동반된 환자군에서 발생 빈도가 의미 있게 높았다.

혈중 지질 농도는 당뇨병성 자율 신경병증이 합병된 환자군과 합병되지 않은 환자군에서 혈중 총 콜레스테롤, 트리글리세라이드, 저비중지단백, 고비중지단백, 지단백(a)의 농도는 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

2. 담낭 배출률

정상 대조군이 68 ± 11.6%로 당뇨병성 자율 신경병증이 합병된 환자군의 43 ± 12.3%, 합병되지 않은 환자군의 57.5 ± 13.2%보다 유의하게 높았다 (p < 0.05). 또한 당뇨병성 자율 신경병증이 합병된 환자군의 담낭 배출률이 자율 신경병증이 합병되지 않은 환자군보다 의미 있게 감소되어 있었다 (p < 0.05) (Fig. 2).

3. 수신자판단특성곡선을 이용한 분석

수신자판단특성곡선을 이용한 분석상 담낭 배출률 50.2%를 최적 역치로 할 경우 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 당뇨병성 자율신경병증 진단의 예민도, 특이도는 각각 80%, 76.5%였으며 곡선 아래 부분의 면적은 0.846이었다 (Fig. 3).

고 찰

당뇨병 환자에서 자율 신경병증의 진단에 여러 검사가 이용될 수 있으나 대부분의 검사가 환자의 증상에 의존하거나 검사자의 주관에 개입될 수 있다는 제한점이 있다. 이 연구에서 저자들은 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔의 60분과 90분 영상을 이용하여 간편하게 계산한 담낭 배출률이 당뇨병성 자율 신경병증이 동반된 환자에서 정상인 및 자율 신경병증이 동반되지 않은 당뇨병 환자보다 감소된다는 사실을 알 수가 있었다.

이 연구의 결과에서 추측할 수 있듯이 ^{99m}Tc-

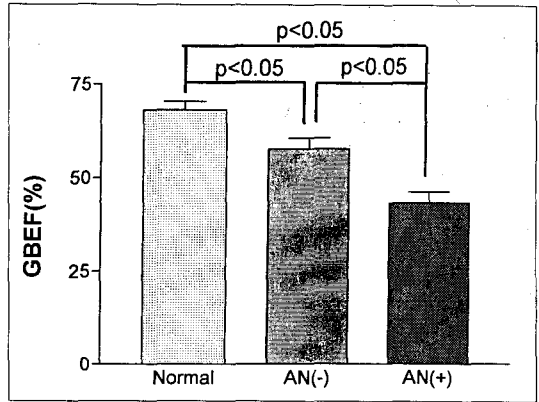


Fig. 2. The gallbladder ejection fraction (GBEF) of diabetic patients with autonomic neuropathy was significantly reduced compared with those of normal controls and diabetic patients without autonomic neuropathy (p < 0.05). Also, gallbladder ejection fraction of diabetic patients without autonomic neuropathy was significantly decreased than that of normal controls (p < 0.05). AN: autonomic neuropathy.

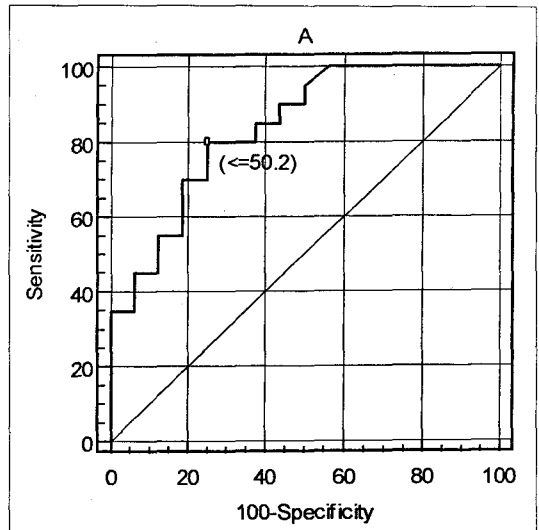


Fig. 3. Receiver operating characteristic curve for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. When gallbladder ejection fraction of 50.2% was used as the criteria for diabetic autonomic neuropathy, the sensitivity and specificity were 80% and 76.5%, respectively. Area under receiver operating characteristic curve was 0.846.

DISIDA 스캔을 이용한 담낭 배출률의 측정은 당뇨병성 자율 신경병증 평가의 객관적인 기준을 제시할 수 있는 가능성을 지닌다. 물론 많은 환자를 대상으로 한 연구가 시행되어 좀 더 객관적이고 믿을 만한 담낭 배출률의 최적 역치가 필요하다.

담낭 운동성에 대한 검사법으로 경구 간담도 조영술, 초음파 및 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔 등이 있으나 초음파와, 경구 간담도 조영술은 정확하지 못한 결과를 낼 수 있어 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 담낭 수축 평가가 많이 이용되고 있다.⁹⁾ ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 Stone 등⁴⁾은 담낭 배출률과 peak emptying rate (PER)가 당뇨병 환자에서 정상인에 비해 의미 있게 감소하였으며 peak filling rate, time to peak filling rate, time to maximum filling, time to peak emptying 등은 두 군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다고 하였고 임 등⁵⁾은 당뇨병 환자가 정상 대조군에 비해 담낭 배출률이 감소되어 있고 자율 신경병증이 동반된 군에서 자율 신경병증이 동반되지 않은 군에 비해 담낭 배출률이 의미 있게 감소되며, latent periods도 지연되어 있었다 하였다.

함 등¹⁰⁾도 당뇨병 환자가 정상 대조군에 비해 공복시 담낭의 부피 및 지방 투여 후 담낭 부피도 증가되어 있을 뿐만 아니라 자율 신경병증을 동반한 당뇨병 환자에서 담낭 배출률이 42.7%로 동반하지 않은 환자의 61.7%보다 의미 있게 감소되었다 하였다.

이 연구에서도 담낭 배출률은 정상 대조군이 당뇨병성 자율 신경병증이 동반된 환자군이나 동반되지 않은 환자군보다 유의하게 높았고, 당뇨병성 자율 신경병증이 동반된 환자군의 담낭 배출률이 동반되지 않은 환자군보다 의미 있게 감소된 결과를 보여 다른 연구와 유사한 결과를 보였다.

반면 Sharma 등¹¹⁾은 당뇨병 환자와 정상인 사이에 담낭 배출률의 차이는 없으며 자율 신경병증이 동반된 환자군에서 공복시 담낭의 긴장도는 감소하지만 수축력은 정상인과 차이가 없다고 하였으며, Mitsukawa 등¹²⁾도 초음파를 이용하여 당뇨병성 신경병증의 정도에 따른 담낭 배출률의 차이는 없다고 하여 이 연구와는 다른 결과를 제시하였다.

Stone 등⁴⁾과 임 등⁵⁾의 연구에서는 여러 정량적

지표를 구하기 위해 환자에게 지방식을 먹인 후 1시간 이상 환자가 움직이지 않고 검사를 시행해야 하는 단점을 지닌다. 반면 이 연구는 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔의 60분 영상과 90분 영상만을 이용하여 단순히 담낭 배출률을 측정함으로써 당뇨병성 자율 신경병증이 동반된 군과 그렇지 않은 군의 구분이 어느 정도 가능하다는 데에 의미가 있다고 하겠다.

당뇨병 환자에서 담낭 배출률이 과연 어느 정도 감소하는가에 대한 명확한 해답을 제시하는 연구는 많지 않다. 이런 의문에 어느 정도 답을 제시하는 대표적인 두 연구에서 경구 간담도 조영술상 정상인에 비해 당뇨병 환자에서 담낭 배출률이 약 15% 감소하고, 초음파를 이용한 경우 정상인의 담낭 배출률이 65%이며 당뇨병 환자에서는 이보다 20% 정도 더 감소한다고 한다.^{13,14)} 이 연구에서도 자율 신경병증이 동반된 당뇨병 환자가 약 25%, 동반되지 않은 환자가 13% 정도 담낭 배출률이 정상인에 비해 감소된 소견을 보였다.

당뇨병성 자율 신경병증 환자에서 담낭 배출률이 저하된 기전에 대해서는 정확하게 알려진 바는 없지만 Mitsugawa 등¹²⁾은 자율 신경병증이 동반된 당뇨병 환자에서 동반되지 않은 환자보다 콜레시스토키닌의 분비는 증가되어 있으나 담낭의 수축력은 감소되어 있었으며 이는 당뇨병성 자율 신경병증으로 인한 담낭 평활근이 혈중 콜레시스토키닌에 대한 반응이 감소한 것으로 추정된다고 하였다. 담낭의 수축에 여러 인자가 관여하며 미주신경 자극과 콜레시스토키닌이 주요 인자라는 것이 일반적으로 받아들여지고 있다. 실험적으로 미주신경의 자극은 담낭 수축을 유발하며, 미주신경 절단술을 시행한 환자에서 담낭의 수축력이 저하되어 있어 자율 신경계가 담낭의 수축에 관여한다는 사실을 뒷받침하고 있다.¹⁵⁾

이 연구가 가지는 제한점은 첫째 단 한 번의 담낭 배출률 측정으로 정상인과 자율 신경병증을 동반한 당뇨병 환자 및 그렇지 않은 환자군을 분명히 감별해 낼 수 있는가 하는 문제점에 부딪힌다.

Donald 등¹⁶⁾이 정상인을 대상으로 한 연구에서 각 개인마다 공복시 담낭 부피, 잔류 담낭 부피 및 배출의 변화가 검사 시행시마다 변화가 심하며 한

번의 검사로 담낭의 수축력을 평가하는 것은 오류를 범할 수 있다고 지적하였다. 물론 2-3회의 검사를 시행하여 환자의 담낭 운동성을 평가하는 것이 이상적이라 하겠지만 현실적으로 무리가 있으며, 차후에 이에 대한 연구가 필요하리라 여겨진다.

둘째, 정상 대조군과 당뇨병 환자의 연령 분포상 환자군의 연령이 높다는 사실이다. 연령의 증가로 인해 담낭 배출률이 감소되는 것이 아닌가 하는 의문이 제시될 수 있으나, 연령 증가와 담낭 배출률과의 관계를 다룬 여러 논문에서 비록 논란의 여지가 있으나, 연령 증가에 따른 담낭 배출률의 감소는 없는 것으로 발표된 연구^{17,18)}도 있어 우리의 환자군과 정상 대조군의 설정에는 문제가 없는 것으로 판단된다.

세 번째는 이 연구에서 제시한 담낭 배출률 50.2%가 정상보다 감소되어 있다고 할 수 있는가 하는 의문점이다. 담낭 배출률의 정상 범위에 대한 연구는 많지 않으며 정상치의 범위가 상당히 넓게 분포한다고 알려져 있다. 정상 대조군 27명을 조사한 Fink-Bennett 등¹⁹⁾은 16명의 환자에서 담낭 배출률이 35% 이하라고 한 반면, 40명의 정상 대조군을 조사한 Yap 등²⁰⁾은 담낭 배출률이 40% 이하로 감소된 환자는 없었다고 하여 서로 다른 결과를 보였다. 서로 다른 담낭 배출률을 보이는 결과에 대한 어느 정도의 실마리를 제시한 Ziessmann 등²¹⁾은 sincalide의 투여 방법에 따라 담낭 배출률이 달라지는 것을 밝혔다.

우리의 연구에서는 이전의 Fink-Bennett 등¹⁹⁾이나 Yap 등²⁰⁾처럼 sincalide를 사용하지 않고 대신 우유와 계란을 사용한 차이를 보인다. 물론 sincalide나 우유와 계란에 대한 담낭의 수축 정도는 다를 것이 충분히 예상되며 이로 인해 담낭 배출률의 차이가 날 것이라는 것도 예상이 가능하다. 앞으로 필요한 과제라면 담낭 배출률 측정을 위한 표준화된 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔 방법과 지방식 투여 방법의 확립이 필요하리라 여겨진다.

이상의 결과로 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용하여 간편하게 계산한 담낭 배출률이 정상인에 비해 당뇨병 환자 및 자율 신경병증이 동반된 당뇨병 환자에서 감소함을 알 수가 있었으며 향후 당뇨병성 자율 신경병증의 진단에 보조적인 역할을 하기 위해

서는 추가적인 연구가 필요하리라 여겨진다.

요 약

목적: 정상 대조군과 당뇨병성 자율 신경병증의 합병 유무에 따른 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용한 담낭 배출률의 변화 정도를 37명의 당뇨병 환자와 24명의 정상인을 대상으로 본 연구를 시행하였다. **대상 및 방법:** ^{99m}Tc-DISIDA 스캔은 검사 전날 저녁부터 금식한 상태에서 185 MBq의 ^{99m}Tc-DISIDA를 정맥주사하고 저에너지 범용 조준기가 장착된 감마 카메라(Vertex, ADAC)를 이용하여 주사 후 5분, 10분, 20분, 30분, 60분에 복부 전면상을 1분간 획득하였고 지방식을 먹인 후 30분에 다시 복부 전면상을 1분간 획득하였다. 담낭 배출률을 구하기 위해 60분 및 90분 영상의 담낭에 관심영역을 설정하였으며 배후 방사능 측정을 위해 간우엽에 담도를 피해 같은 화소 크기의 관심영역을 설정하였다. 각 담낭의 방사능 계수치는 배후 영역 방사능치를 제하고 구하였으며 담낭 배출률은 다음의 공식을 이용하여 계산하였다. 담낭 배출률=(60분 담낭 방사능 계수치-90분 담낭 방사능 계수치)÷60분 담낭 방사능 계수치×100 (%). **결과:** 당뇨병성 자율 신경병증이 합병된 환자가 20명이었으며 자율 신경병증이 없는 환자가 17명이었다. 당뇨병성 자율 신경병증이 동반된 환자의 담낭 배출률이 43.12 ± 12.3%로 자율 신경병증이 없는 환자의 57.5 ± 13.2%보다 의미 있게 감소되었으며, 정상인의 68 ± 11.6%보다 두 환자군에서 의미 있게 감소하였다. 두 환자군 간의 혈중 지질 농도, 당화혈색소, 체질량 지수, 공복시 혈당, 지단백(a) 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. 수신자판단특성곡선 분석에서 얻은 담낭 배출률 50.2%를 기준으로 한 당뇨병성 자율 신경증의 진단 예민도와 특이도는 각각 80%와 76.5%였으며 곡선 아래 부분의 면적은 0.846이었다. **결론:** 이상의 결과에서 보듯이 ^{99m}Tc-DISIDA 스캔을 이용하여 측정한 담낭 배출률이 정상 대조군에 비해 당뇨병 환자에서 감소되어 있었으며 자율 신경병증이 동반된 환군에서 동반되지 않은 군보다 의미 있게 감소되어 있었다.

참고 문헌

- 1) Pickup J, Williams G. *Textbook of Diabetes*. 1st ed. Oxford: Blackwell scientific publications; 1991. p.635-47.
- 2) Greene DA, Sima AAF, Albers JW, Pfeifer MA. Diabetic neuropathy. In: Daniel PJ, Robert SS, editors. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 4th ed. Stanford: Appleton & Lange; 1997. p.710-55.
- 3) Florucci S, Basso R, Scionti L, DiSanto S, Annibale B, Delle G. Neurohumoral control of gallbladder motility in healthy subjects and diabetic patients with or without autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1990;35:1089-97.
- 4) 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.
- 5) Lim CM, Lee SK, Shong YK, Lee KU, Kim MH, Min YK, et al. Gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Kor J Gastroenterol* 1991; 23:528-32.
- 6) Bazett HC. An analysis of time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
- 7) Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stamboulis E, et al. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997;27:1049-54.
- 8) Glickstein JS, Schwartzman D, Friedman D, Rutkowski M, Alexrod FB. Abnormalities of the corrected QT interval in familial dysautonomia: an indicator of autonomic dysfunction. *J Pediatr* 1993;122:925-8.
- 9) Velchik MG, Khouri M, Brugge W, Malet P, Arger P, Alavi A. Post-fatty meal GBEF: DISIDA vs US. *J Nucl Med* 1990;31:731(abstract).
- 10) Hahm JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2391-4.
- 11) Sharma MP, Saraya A, Anand AC, Karmarkar MG. Gallbladder dysmotility in diabetes mellitus-an ultrasound study. *Trop Gastroenterol* 1995;16:13-8.
- 12) Mitsukawa T, Takemura J, Ohgo S, Mizuta M, Ii T, Kuribayashi T, et al. Gallbladder function and plasma cholecystokinin levels in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1990;85:981-5.
- 13) Braverman DZ. The lack of effect of metoclopramide on gallbladder volume and contraction in diabetic cholecystoparesis. *Am J Gastroenterol* 1986;81:960-1.
- 14) Grodzki M, Mazurkiewicz-Rozynska E, Czyzyk A. Diabetic cholecystopathy. *Diabetologia* 1968; 4:345-8.
- 15) Takahashi T, Yamamura T, Yokoyama. Impaired contractile motility of the gallbladder after gastrectomy. *Am J Gastroenterol* 1986;81:672-7.
- 16) Donald JJ, Fache JS, Buckley AR, Burhenne HJ. Gallbladder contractility: variation in normal subjects. *AJR* 1991;157:753-6.
- 17) Khalil T, Walker JP, Wiener I, Fagan CJ, Townsend CM Jr, Greeley GH Jr, et al. Effect of aging on gallbladder contraction and release of cholecystokinin-33 in humans. *Surgery* 1985;98: 423-9.
- 18) Wedmann B, Schmidt G, Wegener M, Coenen C, Ricken D, Althoff J. Effects of age and gender on fat-induced gallbladder contraction and gastric emptying of a caloric liquid meal: a sonographic study. *Am J Gastroenterol* 1991;86: 1765-70.
- 19) Fink-Bennett D, DeRidder P, Kolozsi WZ, Gordon R, Jaros R. Cholecystokinin cholescintigraphy: detection of abnormal gallbladder motor function in patients with chronic acalculous gallbladder disease. *J Nucl Med* 1991;32:1695-9.
- 20) Yap L, Wycherley AG, Morphett AD, Toouli J. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptom in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology* 1991;101:786-93.
- 21) Ziessman HA, Fahey FH, Hixson DJ. Calculation of gallbladder ejection fraction: advantage of continuous sincalide infusion over the three-minute infusion method. *J Nucl Med* 1992;33: 537-41.