

ЧАСТОТА СОЧЕТАНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Григорьева И.Н.^{1,2}, Ямлиханова А.Ю.³

¹ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

² ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

³ НУЗ ДКБ

Григорьева Ирина Николаевна

630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Тел.: (8-383) 220 5855, 8 (913) 752 0702

E-mail: igrigorieva@ngs.ru

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Проанализировать национальные особенности распространенности и ассоциацию между желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и сахарным диабетом (СД) как в мире, так и в Западной Сибири, а также некоторые возможные механизмы связи между ЖКБ и СД.

Последние данные литературы. Во всем мире изменения в образе жизни людей в прошлом веке привели к драматическому росту частоты ЖКБ и СД, многие факторы риска являются общими для этих заболеваний (избыточная масса тела, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и т.д.). В одних исследованиях была показана более высокая распространенность ЖКБ среди больных СД по сравнению с лицами без СД, в других не было выявлено ассоциации между СД и ЖКБ. При эпидемиологическом исследовании ВОЗ «МОНИКА» в неорганизованной популяции Новосибирска (1994–1995 гг.) в мужской популяции в возрасте 35–54 года не выявлено связи между СД и ЖКБ, в женской популяции в возрасте 25–64 года частота ЖКБ составляет 10,5%, а среди женщин с СД — 37,5%, $p < 0,01$, унивариантный анализ: OR = 5,0 (CI 2,04–12,2, $p = 0,001$). Ассоциация между ЖКБ и СД у женщин сохранилась и при многофакторном логистическом регрессионном анализе, включающем возраст, ИМТ, наличие артериальной гипертензии: OR = 3,9 (95% CI 1,47–10,5, $p = 0,006$). В женской популяции 25–64 года распространенность СД составляла 6,7%, среди женщин с ЖКБ — 20,0% лиц с СД, $p < 0,05$.

Возможные механизмы связи между ЖКБ и СД — гипомоторика желчного пузыря; снижение экспрессии гена рецептора холецистокинина-А (ХЦК-А) и снижение чувствительности к ХЦК; инсулинорезистентность, снижение активности PPAR-рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptor) у больных СД.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; сахарный диабет; распространенность.

SUMMARY

The purpose. Analyze national characteristics of prevalence and association between gallstone disease (GSD) and diabetes mellitus (DM), both in the world and in Western Siberia, and some possible mechanisms of this association.

Recent literature data. Changes in human behaviour and lifestyle over the last century have resulted in a dramatic increase in the incidence of DM and GSD worldwide, many risk factors are common to these diseases (overweight, age, arterial hypertension, dyslipidemia, etc.). In some studies it was shown a higher prevalence of gallstones among patients with DM compared with persons without DM, in others — there were no association between GSD and DM. In epidemiological study in frame of the WHO «MONICA» in the unorganized population of Novosibirsk in Western Siberia (1994–1995 years) it was shown, that in the male population aged 35–54 years found no relationship between GSD and DM, in the female population aged 25–64 the prevalence of GSD was 10,5% and among women with DM the frequency of GSD showed 37.5% (univariate analysis: OR = 5.0 (CI 2.04–12.2, $p = 0.001$). The association between GSD and DM in women remained in multivariate logistic regression analysis, which includes age, BMI, arterial hypertension: OR = 3.9 (95% CI 1.47–10.5, $p = 0.006$). In the female population aged 25–64 years the prevalence of diabetes was 6.7%, among women with gallstone disease — 20.0%, $p < 0.05$. Possible mechanisms for the relationship between GSD and DM — gallbladder hypomotility, decrease of cholecystokinin-A receptor (CCK-A) gene expression and decreased sensitivity to CCK, insulin resistance, decreased activity of PPAR-receptors (peroxisome proliferator-activated receptor) in patients with DM.

Keywords: gallstone disease; diabetes mellitus; prevalence.

В последние годы важную роль в патогенезе желчнокаменной болезни (ЖКБ) отводят нарушениям не только липидного [1; 2], но и углеводного обмена [8; 38]. Заболевания желчевыводящих путей регистрируются у пациентов с сахарным диабетом (СД) с высокой частотой: хронический холецистит выявляют у 35,2% больных СД (у женщин — 44,6%, у мужчин — 25%), ЖКБ — у 17,6% пациентов (у 21,5% женщин и 13,3% мужчин), при этом распространенность ЖКБ в развитых странах мира составляет 10–15%, а распространенность СД — 5–8% [2]. У больных сахарным диабетом ЖКБ чаще осложняется острым холециститом, поэтому больным с СД даже с бессимптомными камнями в желчном пузыре рекомендуется профилактическая холецистэктомия [19]. Анатомическая и функциональная близость поджелудочной железы и желчного пузыря, вероятно, может обуславливать общность метаболических нарушений при патологии этих органов. Во многих работах отмечены общие факторы риска ЖКБ и СД [4; 28; 30; 37]: избыточная масса тела, возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия и т. д. Учитывая рост частоты СД и ЖКБ во всем мире, интересным представляется исследование их взаимосвязи.

В одних исследованиях была показана более высокая распространенность ЖКБ среди больных СД по сравнению с лицами без СД [5; 9; 11; 14; 28; 35], в других не было выявлено ассоциации между СД и ЖКБ: в Бразилии [12], Дании [21], Саудовской Аравии [3]. Эпидемиологическое исследование было выполнено в 1994–1995 годах в Новосибирске в рамках и на материале программы ВОЗ «МОНИКА» («Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, их определяющих»), директор программы в НИИ терапии СО РАМН — академик РАМН Ю. П. Никитин, ответственный исполнитель — д. м. н., проф. С. К. Малютина [17]. В исследовании участвовали 870 женщин в возрасте 25–64 года и 405 мужчин в возрасте 35–54 года. ЖКБ диагностировали сонографически д. м. н. А. Н. Рябиков и к. м. н. С. Г. Шахматов. Врачи-диабетологи (д. м. н. О. Д. Рымап, к. м. н. Е. С. Малахина) выявляли СД в случайной 33%-ной репрезентативной подвыборке (в исследование включали каждого третьего респондента) на основании критериев ВОЗ (1985).

В мужской популяции в возрасте 35–54 года не выявлено связи между наличием СД и ЖКБ [17]. Среди обследованной женской популяции в возрасте 25–64 года обнаружено 6,7% лиц с СД и среди женщин с ЖКБ — 20,0% с СД, $p < 0,05$. Среди женщин с СД выявлено 37,5% с ЖКБ, а в женской популяции частота ЖКБ составляет 10,5% ($p < 0,01$). Ассоциация между наличием ЖКБ и СД у женщин подтверждена и при унивариантном анализе: $OR = 5,0$ (CI 2,04–12,2, $p = 0,001$), и при многофакторном логистическом регрессионном анализе, включающем возраст, ИМТ, наличие артериальной гипертензии: $OR = 3,9$ (95% CI 1,47–10,5, $p = 0,006$) [17].

Большой риск развития ЖКБ среди диабетиков может быть обусловлен нарушением у них моторики желчного пузыря с склонностью к стазу, что приводит к образованию холестериновых кристаллов в желчном пузыре и росту желчных камней [18]. Снижение экспрессии гена рецептора холецистокинина-A (ХЦК-A) выявлено у больных ЖКБ и СД, что также может быть причиной гипомоторики желчного пузыря у больных с сочетанием ЖКБ и СД [15]. Наиболее частым нарушением липидного обмена при инсулинозависимом СД является гипертриглицеридемия [2; 8]. Гипомоторика желчного пузыря у лиц с гипертриглицеридемией с СД может быть обусловлена снижением чувствительности к ХЦК даже на фоне нормального состава желчи [20; 36].

Зачастую в работах, посвященных определению взаимосвязи между частотой ЖКБ и СД, приводятся противоречивые данные: в Италии в рамках эпидемиологического исследования MICOL (Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis), проведенного в 1985–1988 гг. среди лиц в возрасте 30–39 лет, СД являлся фактором риска ЖКБ [4], среди лиц в возрасте 60 лет и старше в этом же исследовании только среди женщин выявлена ассоциация между ЖКБ и СД [25], спустя 10 лет при повторном обследовании этих же участников первого скрининга в возрасте 30–79 лет (MICOL project, 1995–1998 гг.), напротив, СД был определен в качестве фактора риска ЖКБ только у мужчин, в то время как у женщин такой связи не установлено [16]. В рамках этого же исследования MICOL study среди 1337 больных СД (1-й тип — 8%, 2-й тип — 92%) в возрасте 52–76 лет другие авторы выявили, что распространенность ЖКБ выше (24,8%), чем в общей популяции (13,8%; $p < 0,001$) [29].

Однако в исследовании «случай-контроль», проведенном теми же авторами (A. F. Attili), среди лиц в возрасте 30–69 лет без выявленного СД в анамнезе и с уровнем глюкозы крови менее 140 мг/дл распространенность СД, выявленного после перорального теста толерантности к глюкозе, среди лиц с ЖКБ в 2,5 раз выше, чем среди лиц контрольной группы (11,6% против 4,8%, $p < 0,05$), причем этот факт был подтвержден как у мужчин (18,3% против 9,9%, $p < 0,05$), так и для женщин (9,3% против 2,6%, $p < 0,05$) [13].

Среди мужчин 48–59 лет в Японии не выявлено связи между СД 2-го типа и риском развития ЖКБ ($OR = 1,3$ (95% CI 0,9–1,8, $p > 0,05$) [33]. В другом японском исследовании у мужчин в возрасте 49–55 лет также не было обнаружено связи между СД и ЖКБ, но СД был признан фактором риска холецистэктомии по поводу ЖКБ [24]. В США в мексиканско-американской, кавказоидной и афроамериканской популяциях у женщин СД является фактором риска ЖКБ ($OR = 1,9$, 95% CI 1,3–2,8, $p < 0,05$), но не у мужчин ($OR = 2,1$, 95% CI 0,8–5,8, $p > 0,05$) [14, 32]. В Тайване, Тайпее, среди населения в возрасте старше 60 лет СД ассоциирован с ЖКБ

(OR = 2,127; $p < 0,001$) [10], но в тайской популяции Бангкока СД не ассоциирован с ЖКБ ни у мужчин (OR = 1,6 (CI 0,7–3,4)), ни у женщин (OR = 1,8 (CI 0,7–4,7)) [30], а в китайской части населения Тайваня такая ассоциация выявлена [11], что было подтверждено исследованиями в Китае [35].

Существует много национальных особенностей. Например, в Тайване среди 3333 китайцев не было обнаружено разницы в распространенности ЖКБ у мужчин (4,6%) и у женщин (5,4%), повышенный ИМТ был ассоциирован с ЖКБ только в унивариантном анализе, но факторами риска ЖКБ кроме СД признаны возраст, наследственная отягощенность и прием оральных контрацептивов [11], а прием последних не являлся фактором риска ЖКБ в Италии [28]. В Японии [24] и Китае [10] избыточная масса тела не ассоциирована с ЖКБ, а в Швеции, наоборот, выявлена зависимость между ЖКБ и ИМТ и отсутствие таковой с наличием СД [21].

Не все исследователи согласны с выводом о том, что при сахарном диабете ЖКБ встречается чаще, чем у лиц без СД: в нескольких исследованиях было подтверждено отсутствие разницы в липидном составе крови и желчи, а также в уровне желчных кислот между пациентами с сахарным диабетом с ЖКБ и без ЖКБ [12; 19], в других, напротив, было доказано повышенное содержание липидов в крови и желчи [2]. У пациентов с ЖКБ и СД типа 2 содержание общего холестерина (ОХС) было повышено на 43%, содержание триглицеридов (ТГ) — на 82% в сравнении с лицами, страдающими ЖКБ и СД 1-го типа. Индекс Томаса — Хофманна, характеризующий насыщение желчи холестерином, у пациентов с ЖКБ и СД был на 22–35% выше в сравнении со здоровыми лицами, причем эта закономерность не зависела от типа сахарного диабета [2]. Средние показатели ОХС, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПН), ТГ сыворотки крови, по нашим данным, у женщин с сочетанием ЖКБ и СД были наибольшими и достоверно отличались от таковых у женщин без ЖКБ и у женщин без СД. Одной из причин учащения камнеобразования при СД, вероятно, можно считать более «неблагоприятный» липидный профиль сыворотки крови у женщин с сочетанием ЖКБ и СД [17].

Отчасти эти расхождения во мнениях могут зависеть от метода статистической обработки полученных результатов. При унивариантном анализе факторами риска ЖКБ признаны: увеличение возраста, ИМТ, ТГ, ХС ЛПН, снижение ХС ЛВП и повышенное потребление алкоголя, наследственная отягощенность и более 3 родов у женщин, а при многофакторном анализе только у мужчин и только липидные показатели оказались связанными с ЖКБ [9]. В Нигерии проведено исследование 100 пациентов с СД 2-го типа и 100 лиц контрольной группы с соответствующими половозрастными показателями, где было выявлено двукратное превышение частоты ЖКБ в группе больных СД

(15%) по сравнению с контрольной группой (7%), причем не приведены данные о достоверности полученных результатов. Кроме того, больные с сочетанием ЖКБ и СД были достоверно старше, с большей длительностью СД, с более высокими уровнями ОХС и ТГ и более высоким ИМТ, чем больные СД без ЖКБ, поэтому при многофакторном анализе с включением этих факторов связь ЖКБ и СД может быть нивелирована [5]. Как, например, в Румынии, где СД был ассоциирован с ЖКБ только в унивариантном анализе, а в модели множественной логистической регрессии с включением липидов крови, ИМТ, возраста такая связь исчезла [37].

Причины таких разночтений неясны. Например, во многих исследованиях была показана протективная роль умеренного потребления алкоголя (20–40 г/день, $p = 0,018$) по отношению к образованию желчных камней [7; 9; 26]. В то же время известен факт увеличения инсулинорезистентности на фоне приема алкоголя даже при отсутствии диабета [22]. В нескольких исследованиях было показано, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность даже у лиц без клинических признаков СД [27] и с нормальным уровнем глюкозы крови (менее 126 мг/дл) сочетаются с повышенным риском ЖКБ с включением в модель множественного логистического регрессионного анализа показателей ОХС, ХС ЛВП, ТГ: инсулин сыворотки крови ($p = 0,024$, OR = 1,38), индекс НОМА-IR ($p = 0,013$, OR = 2,0) [23].

Желчные камни считают маркером инсулинорезистентности даже у лиц без ожирения и без диабета [8]. Другие авторы полагают, что желчные камни являются предикторами риска развития СД 2-го типа (RR = 1,42, 95% CI 1,21–1,68, $p < 0,05$) [38]. В последние годы доказана связь между семейством рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR — peroxisome proliferator-activated receptor), и инсулинорезистентностью. Но нет единого мнения о роли PPAR при ЖКБ: несмотря на то что агонист PPAR α снижает синтез желчных кислот [31], в одних исследованиях установлено, что снижение экспрессии коактиватора 1 PPAR γ (peroxysome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 — PGC-1) ассоциировано с ЖКБ [6], а в других не выявлено связи между полиморфизмом гена PPAR γ и ЖКБ [34].

Вероятно, у пациентов с СД должен существовать целый кластер метаболических и моторных нарушений, в том числе изменения экспрессии и мутации генов-кандидатов [39; 40], которые реализуются в холелитолизе. Выявление основных компонентов этого кластера позволит не только эффективнее лечить, но и профилировать образование желчных камней у больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И. Н., Малютин С. К., Воевода М. И. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 64–68.
2. Цуканов В. В., Селиверстова Е. В., Догадин С. В. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Клин. мед. — 2005. — № 4. — С. 40–42.
3. Abu-Eshy S. A., Mahfouz A. A., Badr A. et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in a high altitude Saudi population // East Mediterr. Health J. — 2007. — Vol. 13, № 4. — P. 794–802.
4. Attili A. F., Capocaccia R., Carulli N. et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis // Hepatology. — 1997. — Vol. 26, № 4. — P. 809–818.
5. B O. A., J B. B., B O. L., T B. K., K I. A. Gallstone disease and type-2 diabetes mellitus—the link // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2007. — Vol. 17, № 10. — P. 594–597.
6. Bertolotti M., Gabbi C., Anzivino C. et al. Decreased hepatic expression of PPAR-gamma coactivator-1 in cholesterol cholelithiasis // Eur. J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 36, № 3. — P. 170–175.
7. Caroli-Bosc F. X., Deveau C., Peten E. P. et al. Cholelithiasis and dietary risk factors: an epidemiological investigation in Vidauban, Southeast France // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, № 9. — P. 2131–2137.
8. Chang Y., Sung E., Ryu S. et al. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean men // J. Korean Med. Sci. — 2008. — Vol. 23, № 4. — P. 644–650.
9. Chapman B. A., Wilson I. R., Frampton C. M. et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus // Dig. Dis. Sci. — 1996. — Vol. 41, № 11. — P. 2222–2228.
10. Chen C. Y., Lu C. L., Lee P. C. et al. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46, № 27. — P. 1607–1612.
11. Chen C. H., Huang M. H., Yang J. C. et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21, № 11. — P. 1737–1743.
12. Coelho J. C., Bonilha R., Pitaki S. A. et al. Prevalence of gallstones in a Brazilian population // Int. Surg. — 1999. — Vol. 84, № 1. — P. 25–28.
13. De Santis A., Attili A. F., Corradini S. G. et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample // Hepatology. — 1997. — Vol. 5, № 4. — P. 787–790.
14. Diehl A. K., Stern M. P., Ostrower V. S. et al. Prevalence of clinical gallbladder disease in Mexican-American, Anglo, and black women // South. Med. J. — 1980. — Vol. 73, № 4. — P. 438–443.
15. Ding X., Lu C. Y., Mei Y. et al. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. — 2005. — Vol. 4, № 2. — P. 95–298.
16. Festi D., Dormi A., Capodicasa S. et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project) // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 34. — P. 5282–5289.
17. Grigorieva I. N., Kazeka G. R., Shakhmatov S. G. et al. Disorders of carbohydrate metabolism as risk factor for gallstone disease in women // Gut. — 2000. — Vol. 47, Suppl. V. — P. 430.
18. Hahn J. S., Park J. Y., Park K. G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91, № 11. — P. 2391–2394.
19. Ikard R. W. Gallstones, cholecystitis and diabetes // Surg. Gynecol. Obstet. — 1990. — Vol. 171, № 6. — P. 528–532.
20. Jonkers I. J., Smelt A. H., 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. — Vol. 52, № 1. — P. 109–115.
21. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus // Gut. — 1989. — Vol. 30. — P. 528–534.
22. Kiechl S., Willeit J., Poewe W. et al. Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study) // BMJ. — 1996. — Vol. 313, № 7064. — P. 1040–1044.
23. Kim J. M., Lee H. L., Moon W. et al. Association between insulin, insulin resistance, and gallstone disease in Korean general population // Korean J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 50, № 3. — P. 183–187.
24. Kono S., Shinchi K., Todoroki I. et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking // Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30, № 4. — P. 372–376.
25. Lirussi F., Nassuato G., Passera D. Gallstone disease in an elderly population: the Silea study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11, № 5. — P. 485–491.
26. Martínez de Pancorbo C., Carballo F. et al. Prevalence and associated factors for gallstone disease: Results of a population survey in Spain // J. Clin. Epidemiol. — 1997. — Vol. 50, № 12. — P. 1347–1355.
27. Misciagna G., Guerra V., DiLeo A. et al. Insulin and gall stones: a population case control study in southern Italy // Gut. — 2000. — Vol. 47, № 1. — P. 144–147.
28. Misciagna G., Leoci C., Guerra V. et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors // Eur. J. Gastroenterol-Hepatol. — 1996. — Vol. 8, № 6. — P. 585–593.
29. 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. — Vol. 36, № 2. — P. 130–134.
30. Panpimanmas S., Manmee C. Risk factors for gallstone disease in a Thai population // J. Epidemiol. — 2009. — Vol. 19, № 3. — P. 116–121.
31. Post S. M., Duez H., Gervois P. P. et al. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21, № 11. — P. 1840–1845.
32. Ruhl C. E., Everhart J. E. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease // Hepatology. — 2000. — Vol. 31, № 2. — P. 299–303.
33. 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. — Vol. 15, № 3. — P. 245–251.
34. Schafmayer C., Völzke H., Buch S. et al. Investigation of the Lith6 candidate genes APOBEC1 and PPARG in human gallstone disease // Liver Int. — 2007. — Vol. 27, № 7. — P. 910–919.
35. Shebl F. M., 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. — Vol. 103, № 1. — P. 115–119.
36. Smelt A. H. Triglycerides and gallstone formation // Clin. Chim. Acta. — 2010. — Vol. 411, № 21–22. — P. 1625–1631.
37. Tirziu S., Bel S., Bondor C. I., Acalovschi M. Risk factors for gallstone disease in patients with gallstones having gallstone heredity. A case-control study // Rom. J. Intern. Med. — 2008. — Vol. 46, № 3. — P. 223–228.
38. Weikert C., Weikert S., Schulze M. B. et al. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes // Am. J. Epidemiol. — 2010. — Vol. 171, № 4. — P. 447–454.
39. Wittenburg H. Hereditary liver disease: gallstones // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, № 5. — P. 747–756.
40. Zhu Y., Li F., Guo G. L. Tissue-specific Function of Farnesoid X Receptor in Liver and Intestine // Pharmacol. Res. — 2011. — Jan 3. [Epub ahead of print].