

Sappitiekivipotilailla on usein hypotyreoosi

Hypotyreoosi suurentaa enemmän sappitiekuin sappirakkokivien muodostumisen riskiä. Sappitiekivien muodostumista hypotyreoosissa voivat edesauttaa mm. maksan kolesteroliaineenvaihdunnan huonontuminen, sappinesteen erityksen heikentyminen ja Oddin sulkiilihakseen relaksaation väheneminen. Todettaessa kiviä tai sakkaa potilaalla toistuvasti ja erityisesti yli 60-vuotiaalla naisella tulisi kilpirauhasen vajaatoiminta sulkea pois.

Sappikivien kehittyminen on monimutkainen prosessi, johon vaikuttavat monet sappinesteen koostumukseen ja virtaukseen liittyvät tekijät. Pitkään on tiedetty, että kilpirauhasen vajaatoiminta lisää sappikivien muodostumisen riskiä (Honore 1981, Strasberg 1998). Viime vuosina on tehty havaintoja siitä, että hypotyreoosi suurentaa enemmän sappitiekuin sappirakkokivien muodostumisen riskiä (Inkinen ym. 2000, Laukkarinen ym. 2007 ja 2010). Tässä katsauksessa kuvaamme, minkälaisen sappitiekiviriskin hypotyreoosi muodostaa ja mitkä mekanismit vaikuttavat ilmiön taustalla.

Kliininen ja subkliininen hypotyreoosi on yleisempää sappitiekivipotilailla

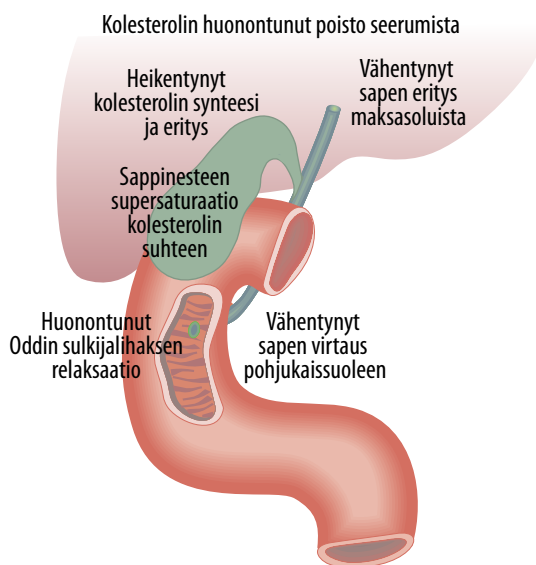
Useissa viimeaikaisissa suomalaisjulkaisuissa on kuvattu yhteys kliinisen tai subkliinisen hypotyreoosin ja sappitiekivien välillä. Inkisen ym. (2000) takautuvan tutkimuksen aineistossa yli 60-vuotiailla sappitiekivipotilailla esiintyi merkitsevästi enemmän hypotyreoosia

(11 %) kuin sekä terveillä verrokeilla (2 %) että sappirakkokivipotilailla (6 %).

Toisen takautuvan tutkimuksen potilaskokouksessa, jossa ei aiemmin ollut diagnosoitu hypotyreoosia, sappitiekivipotilaista 5,3 %:lla oli subkliininen hypotyreoosi (seerumin tyreotropiinipitoisuus yli viitealueen ylärajan 6,0 mU/l) mutta verrokkiryhmässä esiintyvyyttä oli vain 1,4 % (Laukkarinen ym. 2007). Yli 60-vuotiailla naispuolisilla sappitiekivipotilailla subkliinisen hypotyreoosin esiintyvyyttä oli peräti 11,4 % ja verrokeilla vain 1,8 %.

Laukkarisen ym. (2010) laajassa rekisteripohjaisessa tutkimuksessa osoitettiin myös, että hypotyreoottisilla potilailla on suurempi riski päätyä sappitiekivien hoitoon. Hoitojen esiintyvyyttä selvitettiin potilailla, joilla oli todettu hypotyreoosi, ja verrokkeina oli iän, sukupuolen ja asuinalueen suhteen vakioitu glaukoomapotilaiden ryhmä. Kun suljettiin pois potilaat, joilla oli muita erityiskorvattavia sairauksia, molemmissa ryhmissä oli 14 334 potilasta. Heistä 0,23 % hypotyreoosiryhmässä ja 0,16 % glaukoomaryhmässä oli saanut hoitoa sappitiekivien vuoksi ($p < 0,05$). Ero oli merkitsevä. Ryhmät eivät eronneet toisistaan sappitiekivien hoitojen määrän suhteen ennen hypotyreoosin tai glaukooman diagnosointia, mutta diagnoosien tekemisen jälkeen sappitiekivien suhteen hoidettuja oli hypotyreoosiryhmässä puolet enemmän kuin verrokkijoukossa.

Voidaan arvella, että sappitiekivien riski kasvaa vasta hypotyreoosin kestänyt jonkin aikaa. Koska kivien muodostumiseen kuluu aikaa, muodostuminen on voinut alkaa jo ennen kuin hypotyreoosi todettiin ja sen hoito alkoi ja jatkui edelleen tyreksiinihoidon aloittamisesta huolimatta. Aiemmissä tutkimuksissa on



KUVA 1. Hypotyreoosi voi edesauttaa sappitiekivien muodostumista monilla eri mekanismeilla.

osoitettu, että subkliinistä hypotyreoosia sairastavien varhaisella tyroksiinikorvaushoidolla saavutetaan positiivinen vaikutus mm. kolesterolitasapainoon, kardiovaskulaarisiin ongelmiin ja neuromuskulaarisiin oireisiin (Biondi ja Klein 2004, Gartner 2004). On myös kuvattu yksittäisiä potilaita, joilla sappikivet ovat liunneet tyroksiinilääkityksen aloittamisen jälkeen (Vassilakis ja Nicolopoulos 1981).

Miten hypotyreoosi voi vaikuttaa sappitiekivien syntyyn?

Sappitiekivien muodostumiseen vaikuttavat tekijät hypotyreoosissa on esitetty **TAULUKOSSA**

TAULUKKO. Sappitiekivien muodostukseen vaikuttavat tekijät hypotyreoosissa.

Tekijät	Tutkimus
Maksan kolesterolimetabolia heikkenee – kolesterolin supersaturaatio	Behar ym. 1989, Andreini 1994, Jazrawi ym. 1995, Donovan 1999
Sappirakon motiliteetti heikkenee	
Supistuvuus alenee	
Täyttö heikkenee	
Sapsen erityis maksasoluista vähenee	Field ym. 1986
Kiteiden poistuminen sappiteistä heikkenee	
Oddin sulkijalihaksen relaksaatio huononee	Inkinen ym. 2001, Laukkarinen ym. 2002a, Laukkarinen ym. 2002b ja 2003
Sapsen virtaus hidastuu	

ja **KUVASSA 1.** Hypertyreoosissa kolesterolilai-
neenvaihdunnan heikkeneminen voi edesaut-
taa kolesterolikiteiden retentiota, nukleaatiota
ja kasvua varsinaisiksi sappikiviksi (Donovan
1999). Oddin sulkijalihaksen relaksaation vä-
heneminen hidastaa sapsen virtausta ja siten
vaikuttaa sappitiekivien muodostumiseen ja
kerääntymiseen.

Kilpirauhashormonien vaikutukset solutasolla

Kilpirauhanen erittää verenkiertoon tyroksiini-
a ja trijodityroniinia. Kudoksessa tyroksiini
muuttuu trijodityroniiniksi, joka suureksi
osaksi toimii aktiivisena kilpirauhashormo-
nina (Surks ja Sievert 1995). Kilpirauhashor-
monit säätelevät lukuisia solutason toimintoja
ihmisen eri kudoksissa. Kilpirauhashormonit
sitoutuvat tumansisäisiin kilpirauhashormoni-
reseptoreihin $TR\alpha_1$, $TR\beta_1$ ja $TR\beta_2$ (Chatter-
jee ja Tata 1992), jotka ovat kudosis- ja lajispe-
sifisiä. Esimerkiksi ihmisen maksassa esiintyy
 $TR\beta_1$ -reseptoreita (Chatterjee ja Tata 1992) ja
Oddin sulkijalihaksessa sekä $TR\beta_1$ - että $TR\beta_2$ -
reseptoreita (Laukkarinen ym. 2002a). Resep-
torien kautta välittyvät kilpirauhashormonien
vaikutukset vaativat tietyn ajan, jotta proteiini-
synteesi ja sen jälkeinen biologinen vaste ovat
mahdollisia. Sen sijaan monet hyvin nopeat
kilpirauhashormonien vaikutukset tapahtuvat
ennemminkin tumanulkoisten vaikutuskoh-
tien välityksellä (Salter ym. 1992). Kilpirau-
hashormonien vaikutukset ovat suurelta osin
solusisäisiä, ja viime vuosina onkin löydetty
useita kuljetusproteiineja, jotka huolehtivat

kilpirauhashormonien kuljetuksesta solukalvon läpi (Heuer ja Visser 2009).

Hypotyreoosin vaikutukset kolesterolimetaboliaan

Kilpirauhashormoneilla on lukuisia vaikutuksia kolesteroliaineenvaihduntaan (Andreini ym. 1994). Hypotyreoosissa LDL-reseptori-geenin ilmentyminen ja reseptorin aktiivisuus vähenevät, minkä seurauksena kolesterolin poistuminen seerumista huononee (Ness ym. 1990). Kaikista hypotyreoottisista potilaista 90 %:lla todetaankin seerumin suurentunut kolesteroli- tai triglyseridipitoisuus tai molemmat ja nimenomaan LDL-kolesterolipitoisuus suurenee (Dickey ja Feld 2000). Verrattuna eutyreoottisiin potilaisiin hypotyreoottisilla on noin 50 % suurempi seerumin kolesterolipitoisuus. Hypotyreoottisten potilaiden tyroksiinikorvaushoidolla on edullinen vaikutus seerumin suuriin kolesteroliarvoihin (Elder ym. 1990).

Kilpirauhashormonit lisäävät kolesterolin synteesiä säätelemällä HMG-CoA-reduktaasin ilmentymistä (Ness ym. 1990). Tämä säätely huononee hypotyreoottisilla potilailla ja johtaa kolesterolin vähentyneeseen synteesiin. Kilpirauhashormonit vähentävät myös sappihappojen synteesiä ja siten sappinesteen sappihappojen pitoisuutta (Ellis 2006). Kolesterolikiteiden muodostumiseen tarpeellinen aika ei ole tiedossa, mutta kilpirauhasen poistoa seuraava 2–4 viikon hypotyreoosijakso ei ollut Laukkarisen ym. (2003) tutkimuksessa riittävän pitkä aiheuttamaan ultraäänikuvauksella todettavien kolesterolikiteiden muodostumista.

Hypotyreoosin vaikutukset sapeneritykseen ja virtaukseen

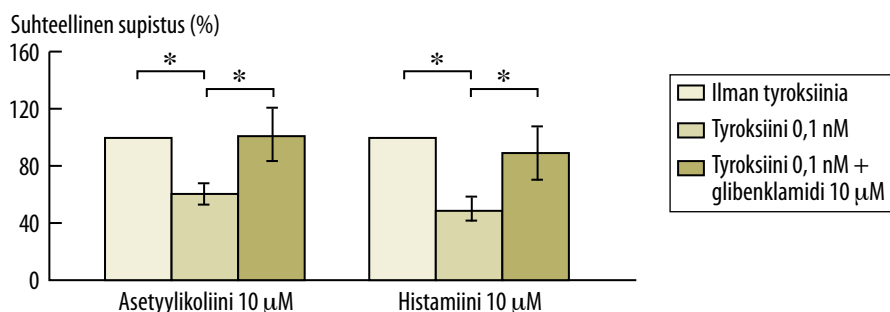
Ultraäänellä mitatun sappirakon paastonaikaisen tilavuuden ja sappirakon ejektiofraktion on osoitettu pysyvän muuttumattomina niin eu-, hypo- kuin hypertyreoottisillakin potilailla (Cakir ym. 2009). Akuutissa hypotyreoosivaiheessa kilpirauhasen poiston jälkeen tehty dynaaminen isotooppiligrafia osoitti,

YDINASIAT

- ▶ Kilpirauhasen vajaatoiminta lisää sappirakko- ja erityisesti sappitiekivien riskiä.
- ▶ Kivien muodostumiseen ja kertymiseen myötävaikuttavat Oddin sulkijalihaksen relaksaation huonontuminen, maksan kolesterolimetabolian heikentyminen sekä sapen erityksen vähentyminen.
- ▶ Erityisesti yli 60-vuotiaalta sappitiekivitautia sairastavalta naiselta tulisi etsiä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

että maksan maksimilataus ja radioaktiivisuuden ilmaantuminen maksaporttitason suuriin sappiteihin oli samanlainen verrattuna kunkin potilaan leikkausta edeltäneeseen eutyreoottiseen vaiheeseen (Laukkarinen ym. 2003). Tämän perusteella sapen erittyminen hepatosyyteistä ei merkittävästi vähene ihmisillä ainakaan hypotyreoosin alkuvaiheessa. Sen sijaan rotilla, joilla voidaan sulkea pois Oddin sulkijalihaksen vaikutus sapen virtaukseen sappiteiden kanyloinnilla, on todettu vähentynyt sapen erityksen pidempikestoisessa hypotyreoosissa, kun taas hypertyreoosilla ei ole todettu vaikutusta (Field ym. 1986). Siten sapen hidastuneella erityksellä maksasoluista voi olla jonkinlainen merkitys siinä, että sappinesteen virtaus pohjukaissuoleen hidastuu hypotyreoosissa.

Rotalla tehdyssä tutkimuksessa, jossa Oddin sulkijalihaksen vaikutusta ei ollut poistettu kanyloinnilla, hypotyreoosi vähensi ja hypertyreoosi lisäsi sapen virtausta pohjukaissuoleen (Laukkarinen ym. 2002). Samoin Laukkarisen ym. (2003) etenevässä potilastutkimuksessa maksan puhdistuma väheni merkittävästi ja kulkuajalla maksaportista pohjukaissuoleen oli taipumus pidentyä hypotyreoottisessa vaiheessa kilpirauhasen poiston jälkeen verrattuna eutyreoottiseen vaiheeseen samoilla potilailla. Koska maksan maksimiai- ja radioaktiivisuuden ilmaantuminen maksaporttitason sappiteihin oli samanlainen hypo- ja eutyreoottisessa vaiheessa, löydökset



KUVA 2. Oddin sulkijalihaksen supistuminen vasteena tyroksiinin sekä sen ja kaliumkanavansalpaaja glibenklamidin yhdistelmään kokeellisessa asetelmassa (Laukkarinen 2002a). * $p < 0,05$.

eivät todennäköisesti selity erilaisella erityksellä maksasoluista vaan viittaavat siihen, että sapon virtaus pohjukais-suoleen on hidastunut hypotyreoosissa (Laukkarinen ym. 2003). Tämä voi johtua muutoksista sappinesteen koostumuksessa ja sappirakon motiliteetissa sekä sappinesteen muuttuneesta virtausvauksesta, jota Oddin sulkijalihas säätelee.

Oddin sulkijalihaksen relaksoitumisen väheneminen. Maha-suolikanavan vähentynyt aktiivisuus hypotyreoosissa on tunnettu pitkään (Johansson 1966). Esimerkiksi tyroksiinin vaikutus anaalikanavan paineeseen ja ruokatorven alemmaan sulkijalihakseen on osoitettu (Eastwood ym. 1982, Adeniyi ym. 1994). Kilpirauhashormonien vaikutus sileälihaksen supistuvuuteen riippuu silealihastyyppistä ja eläinlajista. Kilpirauhashormoneilla on suora, relaksoiva vaikutus verisuonen sileälihaksen supistuvuuteen (Ishikawa ym. 1989).

Sen jälkeen kun Sandblom ym. (1935) selvittivät ensimmäisinä kolekystokiniinin hormonaalisen vaikutuksen Oddin sulkijalihakseen, on lukuisten muidenkin hormonien vaikutus tämän lihaksen aktiivisuuteen osoitettu (Sand ym. 1994, 2000). Vuonna 2001 (Inkinen ym. 2001, Laukkarinen ym. 2002a) osoitettiin ensimmäistä kertaa, että myös tyroksiinilla on suora vaikutus Oddin sulkijalihaksen supistuvuuteen fysiologisina pitoisuuksina sialla (KUVA 2). Trijodyroniinilla on tyroksiinin kaltainen vaikutus. Koska tyroksiini vähentää vain reseptorivälitteisiä asetyylikoliinin ja histamiinin indusoimia supistuksia

mutta ei vaikuta epäspesifiseen kaliumkloridin indusoimaan supistukseen (Fomin ym. 1999), sillä voi olla todellista vaikutusta Oddin sulkijalihaksen ohjausmekanismeihin. Tyroksiinin vaikutus supistuneeseen Oddin sulkijalihakseen on relaksoiva, joten tyroksiinin puute tai riittämätön pitoisuus voi johtaa Oddin sulkijalihaksen lisääntyneeseen supistuneisuuteen hypotyreoosissa (Laukkarinen ym. 2001). Tyroksiini relaksoi Oddin sulkijalihasta myös ihmisellä, mikä viittaa siihen, että löydöksellä voi todella olla kliinistä merkitystä (Laukkarinen ym. 2002a).

Lukuisissa jatkotutkimuksissa on osoitettu, että tyroksiinin vaikutus Oddin sulkijalihakseen välittyy ATP-sensitiivisten kaliumkanavien avautumisen kautta (Laukkarinen ym. 2002a). Tämä johtaa hyperpolarisaatioon, joka sulkee solukalvon kalsiumkanavat vähentäen kalsiumin sisäänvirtausta, jolloin ainakin sileälihaksen supistuminen heikkenee (Allen ja Walsh 1994). Tyroksiinin vaikutus välittyy todennäköisesti osittain tumansisäiseen reseptoriin sitoutumisen kautta. Näiden reseptorien olemassaolo ihmisen Oddin sulkijalihaksessa on osoitettu (Laukkarinen ym. 2002a). Osittain se välittyy myös solukalvon mekanismien kautta. Tämä vaikutus johtaa solukalvon kaliumkanavien aktivaatioon, hyperpolarisaatioon, kalsiumin sisäänvirtauksen estymiseen kalsiumkanavien sulkeutumisen myötä ja Oddin sulkijalihaksen silealihassolujen vähentyneeseen supistukseen vasteena ärsykkeeseen (Laukkarinen ym. 2002a).

Lopuksi

Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu yhteys kliinisen tai subkliinisen hypotyreoosin ja sappitiekivien välillä. Koska hypotyreoosissa nimenomaan sappitiekivien riski kasvaa suhteessa enemmän kuin sappirakkokivien riski, oletettavasti myös muilla tekijöillä kuin kolesterolimetabolian muutoksilla on vaikutusta asiaan. Näitä ovat mm. sapen virtausta hidastavat tekijät, kuten Oddin sulkiilihaksen huonontunut avautuminen.

Kolesterolikiteiden muodostuminen alkaa mitä ilmeisimmin ennen kuin hypotyreoosi todetaan eli ennen tyroksiinikorvauksen aloittamista. On myös mahdollista, että tyroksiinikorvaus ei kaikilla potilailla riitä kaikkina vuorokaudenaikoina ylläpitämään Oddin sulkiilihaksen normaalia toimintaa, mikä johtaa lisääntyneeseen sappitiekivien muodostumisen riskiin. Tutkimukset subkliinistä hypotyreoosia sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, että varhaisella, hyvällä tyroksiinikorvaushoidolla on positiivinen vaikutus seerumin kolesterolipitoisuuteen sekä kardiovaskulaarisiin

ja neuromuskulaarisiin ongelmiin (Biondi ja Klein 2004, Gartner 2004). Voidaankin olettaa, että myös potilaat, joilla on riski saada sappitiekiviä subkliinisen hypotyreoosin vuoksi, saattaisivat hyötyä varhaisesta tehokkaasta tyroksiinikorvaushoidosta. Tärkeintä on, että sappitiekiviä tai -kiteitä todettaessa lääkärin tulisi olla tietoinen mahdollisesta taustalla vaikuttavasta hypotyreoosista ja harkita kilpirauhasen toiminnan selvittämistä. Erityisesti tämä koskee yli 60-vuotiaita naispotilaita, joilla kliinisen ja subkliinisen hypotyreoosin esiintyvyys sappitiekivien yhteydessä on todettu suureksi. ■

JOHANNA LAUKKARINEN, dosentti, erikoislääkäri
TAYS, gastroenterologian vastuualue
Teiskontie 35
33521 Tampere

JUHANI SAND, dosentti, toimialuejohtaja, ylilääkäri
TAYS, kirurgian, gastroenterologian ja syövänhoidon toimialue

ISTO NORDBACK, dosentti, kehitysjohtaja, ylilääkäri
TAYS, yhtymähallinto

Summary

Hypothyroidism is common in bile duct stone patients

For decades, one well-known risk factor for the development of gallbladder stones has been hypothyroidism. Recent studies have reported that the risk for common bile duct stones particularly increases both in clinical and subclinical hypothyroidism. There are multiple factors that may contribute to the formation and/or accumulation of common bile duct stones in hypothyroid patients, including decreased liver cholesterol metabolism, diminished bile secretion, and reduced sphincter of Oddi relaxation. When treating patients with common bile duct stones or microlithiasis, the clinicians should be aware of the possible hypothyroid background, and consider the need for thyroid function assessment in these patients.

KIRJALLISUUTTA

- Adeniyi KO, Ogunkeye OO, Senok SS, Udoh FV. Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties of the bladder muscle. *Acta Physiol Hung* 1994; 82:69–74.
- Andreini JP, Prigge WF, Ma C, Gebbard RL. Vesicles and mixed micelles in hypothyroid rat bile before and after thyroid hormone treatment: evidence for a vesicle transport system for biliary cholesterol secretion. *J Lipid Res* 1994; 35:1405–12.
- Behar J, Lee KY, Thompson WR, Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology* 1989;97:1479–84.
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1–13
- Cakir M, Kayacetin E, Toy H, Bozkurt S. Gallbladder motor function in patients with different thyroid hormone status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:395–9.
- Chatterjee VK, Tata JR. Thyroid hormone receptors and their role in development. *Cancer Surv* 1992;14:147–67.
- Dickey RA, Feld S. The thyroid-cholesterol connection: an association between varying degrees of hypothyroidism and hypercholesterolemia in women. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:333–6.
- Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:75–97.
- Eastwood GL, Braverman LE, White EM, Vander Salm TJ. Reversal of lower esophageal sphincter hypotension and esophageal aperistalsis after treatment for hypothyroidism. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4:307–10.
- Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:110–3.
- Ellis EC. Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4640–5.
- Field FJ, Albright E, Mathur SN. Effect of dietary cholesterol on biliary cholesterol content and bile flow in the hypothyroid rat. *Gastroenterology* 1986;91:297–304.
- Fomin VP, Cox BE, Word RA. Effect of progesterone on intracellular Ca²⁺ homeostasis in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:C379–85.
- Gartner R. Subclinical hyperthyroidism - does it have to be treated? *MMW Fortschr Med* 2004;146:37–9
- Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032:157–76.
- Heuer H, Visser TJ. Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 2009;150:1078–83.
- Honore LH. A significant association between symptomatic cholesterol cholelithiasis and treated hypothyroidism in women. *J Med* 1981;12:199–203.
- Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology* 2000;47:919–21.
- Inkinen J, Sand J, Arvola P, Pörsti I, Nordback I. Direct effect of thyroxine on pig sphincter of Oddi contractility. *Dig Dis Sci* 2001;46:182–6.
- Ishikawa T, Chijiwa T, Hagiwara M, Mamiya S, Hidaka H. Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips. *Mol Pharmacol* 1989;35:760–5.
- Jazrawi RP, Pazzi P, Petroni ML, ym. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis. *Gastroenterology* 1995; 109:582–91.
- Johansson H. Gastrointestinal motility function related to thyroid activity. An experimental study in the rat. *Acta Chir Scand Suppl* 1966;359:1–88.
- Laukkarinen J, Sand J, Aittomäki S, ym. Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxine on the sphincter of Oddi. *Scand J Gastroenterol* 2002(a);37:667–73.
- Laukkarinen J, Kööbi P, Kalliovalkama J, ym. Bile flow to duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis. *Neurogastroenterol Mot* 2002(b); 14:183–8.
- Laukkarinen J, Sand J, Saaristo R, ym. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism? *Surgery* 2003;133:288–93.
- Laukkarinen J, Kiudelis G, Lempinen M, ym. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in common bile duct stone patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4260–4.
- Laukkarinen J, Sand J, Autio V, Nordback I. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry-based, cohort study in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:70–4.
- Ness GC, Pendleton LC, Li YC, Chiang YL. Effect of thyroid hormone on hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase, LDL receptor, HMG-CoA reductase, farnesyl pyrophosphate synthase and apolipoprotein A-I mRNA levels in hypophysectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172:1150–6.
- Salter DR, Dyke CM, Wechsler AS. Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. *J Card Surg* 1992; 7:363–74.
- Sand J, Tainio H, Nordback I. Peptidergic innervation of human sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci* 1994;39:293–300.
- Sand J, Arvola P, Pörsti I, ym. Histamine in the control of porcine and human sphincter of Oddi activity. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:573–9.
- Sandblom P, Voegtlen WL, Ivy IC. The effects of CCK on the choledochoduodenal mechanism (sphincter of Oddi). *Am J Physiol* 1935;113:175–80.
- Strasberg SM. The pathogenesis of cholesterol gallstones – a review. *J Gastrointest Surg* 1998;2:109–25.
- Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688–94.

SIDONNAISUDET

JOHANNA LAUKKARINEN: Ei sidonnaisuksia
 JUHANI SAND: Ei sidonnaisuksia
 ISTO NORDBACK: Ei sidonnaisuksia