

Kliniczne aspekty przewlekłej dyspepsji u kobiet w okresie pomenopauzalnym

Clinical aspects of chronic dyspepsia in postmenopausal women

Grażyna Klupińska¹, Jan Chojnacki¹, Ewa Walecka¹, Janusz Nowak²

*Kobiety w okresie pomenopauzalnym często cierpią na uporczywe objawy dyspeptyczne pod postacią bólów w nadbrzuszu, zgagi czy nudności. U części z nich występuje zakażenie *Helicobacter pylori*, ale eradykacja bakterii nie zawsze usuwa dolegliwości. Sugeruje się, że przyczyną dyspepsji może być niedobór estrogenów. Celem pracy było ustalenie zależności między objawami przewlekłej dyspepsji a czynnością hormonalną u kobiet. Badania przeprowadzono u 84 kobiet w wieku 49–62 lat, u których dyspepsja pojawiła się po raz pierwszy w okresie menopauzy. Oceniano: charakter objawów, stopień zmian zapalnych w żołądku (wg systemu Sydney), stężenie 17- β -estradiolu w surowicy krwi (metodą immunoenzymatyczną), intensywność zakażenia *Helicobacter pylori* (testem oddechowym – UBT – 13C). U pacjentek zakażonych *H. pylori* (grupa I) włączono leczenie przeciwbakteryjne (omeprazol, amoksylicyna, klarytromycyna). U pacjentek bez zakażenia *H. pylori* (grupa II) stosowano hormonalną terapię zastępczą (przezskórny system z uwalnianiem 0,05 mg estradiolu/24 godz. oraz doustnie 5 mg medroxyprogesteronu od 16. do 25. dnia cyklu miesięczkowego). Po 12 i 24 tyg. oceniano stopień skuteczności leczenia. Eradykację *H. pylori* uzyskano u 34 pacjentek (75,5%), ustąpienie objawów u 16 (35,5%) po 12 tyg., a zmniejszenie nasilenia (poprawę częściową) u 11 (24,4%). W grupie II ustąpienie dolegliwości osiągnięto u 12 kobiet (41,4%) po 12 tyg. i u 22 (75,8%) po 24 tyg. HZT. W ocenie endoskopowej po 24 tyg. stwierdzono korzystne zmiany w błonie śluzowej żołądka.*

Wnioski: 1. Objawy dyspeptyczne u kobiet mogą być spowodowane niedoborem estrogenów.
2. Hormonalna terapia zastępcza może być jednym ze sposobów skojarzonego leczenia przewlekłej dyspepsji u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Słowa kluczowe: menopauza, *Helicobacter pylori*, dyspepsja, hormonalna terapia zastępcza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 4:53–58)

Wstęp

Powszechnie uważa się, że żeńskie hormony płciowe wpływają ochronnie na żołądek, co tłumaczy się hamującym wpływem na wydzielanie kwasu solnego

i pepsyny przy jednoczesnym pobudzaniu wydzielania śluzu ochronnego [1, 2, 3]. Efektem tego jest mniejsza zapadalność kobiet na chorobę wrzodową oraz łagodniejszy jej przebieg i rzadziej występujące ostre powikłania [4, 5, 6].

¹Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. J. Chojnacki

²Gabinet Ginekologiczny 5. Szpitala Uniwersyteckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi



Z niektórych analiz wynika, że wskaźnik zapadalności na wrzody trawienne wynosi 0,3 na 1 000 kobiet w wieku 25–29 lat, 0,62 w wieku 35–39 lat i 0,84 po 50. roku życia [7].

W okresie pomenopauzalnym wzrasta zapadalność na chorobę wrzodową, co prawdopodobnie wiąże się z niedoborem estrogenów. Wychodząc z tego założenia, od dawna podejmowano próby leczenia wrzodów trawiennych za pomocą estrogenów [8, 9]. Uzyskane wyniki i ich ocena nie były jednoznaczne. Bardzo dobre wyniki leczenia wrzodów dwunastnicy uzyskano m.in. dopiero po 6 mies. stosowania estrogenów [5, 10]. Można przypuszczać, że po takim czasie większość wrzodów zagoiłaby się samoistnie.

W późniejszych badaniach, w tym własnych [10, 11, 12], potwierdzono skuteczność estrogenów w leczeniu choroby wrzodowej, ale przy stosowaniu w skojarzeniu z innymi preparatami (cymetydyna, carbencolone). W dobre rozpowszechnionej terapii zakażenia *Helicobacter pylori*, wrzody trawienne i ich nawroty zdarzają się rzadziej; dotyczy to również kobiet w okresie pomenopauzalnym.

W tej grupie kobiet wzrasta natomiast występowanie objawów dyspeptycznych, często o przewlekłym i uporczywym charakterze. W wielu przypadkach zespół dyspeptyczny przejawia się po raz pierwszy w okresie wypadania aktywności biologicznej gonad u kobiet.

Powyższe spostrzeżenia stały się przesłanką do podjęcia badań, których celem było określenie związków między objawami przewlekłej dyspepsji a czynnością hormonalną u kobiet.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u 84 kobiet w wieku 49–62 lat, u których dolegliwości dyspeptyczne pojawiły się po raz pierwszy w okresie zanikania regularnego cyklu miesięczkowego. Inne choroby wykluczono.

U wszystkich badanych określono stężenie 17- β -estrodialu w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną.

Badano także obecność i nasilenie zakażenia *Helicobacter pylori* za pomocą mocznikowego testu oddechowego. W tym celu pacjentki na czczo spożywały tabletkę zawierającą 75 mg mocznika znakowanego węglem 13-C i popijały 50 ml soku pomarańczowego. Przed badaniem i po 30 min od spożycia znacznika wdmuchiwały powietrze do specjalnych pojemników. Następnie pojemniki podłączono do analizatora FANci 2 firmy Olympus, który po komputerowej analizie umożliwiał wydruk wyniku. Wynik stanowił różnicę aktywności końcowej i wyjściowej, mierzonej w promilach (‰) zawartości izotopu węgla w wydychanym powietrzu. Za wynik dodatni uznawano różnicę powyżej 3‰.

Na tej podstawie wyodrębniono dwie grupy, tj. zakażonych *Helicobacter pylori* (grupa I, n=45) i bez zakażenia (grupa II, n=39).

W badaniu podmiotowym ustalono charakter dolegliwości dyspeptycznych.

W badaniu endoskopowym wykonanym za pomocą zestawu EVIS 100 firmy Olympus oceniono stan makroskopowy błony śluzowej żołądka wg zmodyfikowanej klasyfikacji Sydney [13]. Uwzględniono lokalizację i nasilenie objawów przyjmując 4-stopniową skalę:

- 1^o – brak ewidentnych zmian lub ogniskowe przekrwienie błony śluzowej,
- 2^o – zmiany rumieniowo-obrzękowe w części przedodźwiernikowej,
- 3^o – zmiany rumieniowo-obrzękowe z pojedynczymi nadżerkami w trzonie i w części przedodźwiernikowej,
- 4^o – rozlane zmiany rumieniowo-obrzękowe w całym żołądku, z wybroczynami krwotocznymi i nadżerkami płaskimi lub wypukłymi i ogniskami meta-plazji jelitowej.

Po ustaleniu rozpoznania w grupie I włączono leczenie przeciwbakteryjne, stosując przez 7 dni omeprazol (2 razy 20 mg), amoksycylinę (2 razy 1 000 mg) i klarytromycynę (2 razy 500 mg). Po 6 tyg. sprawdzono skuteczność leczenia testem oddechowym.

W grupie II po wykluczeniu przeciwwskazań u 28 kobiet włączono hormonalną terapię zastępczą, stosując przez 24 tyg. przezskórny system z uwalnianiem 0,05 mg estradiolu w ciągu 24 godz. oraz doustnie 5 mg medroxyprogesteronu od 16. do 25. dnia cyklu miesięczkowego pod kontrolą ginekologiczną.

W grupie I oceniano kliniczne efekty leczenia po 12 i 24 tyg. leczenia.

W grupie II oceniano wyniki także po 12 i 24 tyg. hormonoterapii, z uwzględnieniem zmian morfologicznych w błonie śluzowej żołądka.

Na przeprowadzenie badań uzyskano pisemną akceptację pacjentek oraz zgodę Uczelnianej Komisji Bioetyki.

Do analizy statystycznej wyników badań wykorzystano test T-Studenta dla zmiennych niezależnych oraz test Kruskala-Wallisa i test niezależności χ^2 .

Wyniki

W badanym materiale stężenia 17- β -estrodialu w surowicy krwi wahało się od 24 do 69 pg/ml ($x=41,3\pm 27,6$).

W grupie zakażonych *Helicobacter pylori* wyniki intensywności kolonizacji bakterii wahały się od 6,1 do 46,6‰ ($x=23,1\pm 18,4$).



Charakter dolegliwości był podobny w obu badanych grupach (tab. I).

Podobny w obu grupach był również stopień zmian makroskopowych w błonie śluzowej żołądka (tab. II).

W grupie I po leczeniu przeciwbakteryjnym eradykację *Helicobacter pylori* uzyskano u 34 spośród 45 kobiet (75,5% skuteczności), ale ustąpienie dolegliwości dyspeptycznych w ciągu 12 tyg. tylko u 16 osób (35,6%), a zmniejszenie nasilenia objawów u 11 (24,4%).

W grupie II ustąpienie dolegliwości osiągnięto u 12 kobiet (41,4%) po 12 tyg. i u 22 (75,8%) po 24 tyg. hormonalnej terapii zastępczej. Tylko u 2 kobiet nie uzyskano złagodzenia objawów dyspeptycznych. U 2 innych zmienił się charakter dolegliwości – ustąpiły bóle głodowe i nocne, a pojawiły się takie objawy, jak uczucie pełności w nadbrzuszu i nudności (tab. III).

W ocenie endoskopowej po 24 tyg. terapii hormonalnej także stwierdzono wyraźnie korzystne zmiany w błonie śluzowej żołądka (tab. IV).

Tab. I. Charakter dolegliwości dyspeptycznych w nadbrzuszu u kobiet w okresie pomenopauzalnym zakażonych (grupa I) i niezakażonych (grupa II) *Helicobacter pylori*

Objawy	Grupa I (n=45)		Grupa II (n=39)	
	liczba osób	%	liczba osób	%
bóle głodowe	34	75,6	28	71,8
bóle poposiłkowe	16	35,5	9	23,1
uczucie przepelnienia	10	22,2	11	28,2
uczucie wzdęcia	9	20,0	6	15,4
zgaga	19	42,2	21	53,8
kwaśne odbijanie	14	31,1	18	46,1
gorzkie odbijanie	10	22,2	5	12,8
nudności	19	42,2	12	30,8
ulewania	7	15,5	9	23,1

Tab. II. Porównanie rozkładu procentowego kobiet zakażonych (grupa I) i niezakażonych (grupa II) *Helicobacter pylori*

Stopień zmian w żołądku	Grupa I (n=45)		Grupa II (n=39)	
	liczba osób	%	liczba osób	%
1 ^o	3	6,7	2	5,1
2 ^o	15	33,3	14	35,9
3 ^o	18	40,0	15	38,5
4 ^o	9	20,0	8	20,5

$$\chi^2 = 1,12 \text{ df}=3 \text{ p}=0,706$$

Tab. III. Wyniki 12- i 24-tygodniowej terapii hormonalnej u 28 kobiet z dyspepsją w okresie pomenopauzalnym

Wyniki leczenia	Po 12 tyg.		Po 24 tyg.	
	liczba osób	%	liczba osób	%
ustąpienie dolegliwości	12	42,9	42,9	78,6
poprawa	13	46,4	46,4	10,7
brak poprawy	2	7,1	7,1	3,6
zmiana charakteru dolegliwości	1	3,6	3,6	7,1



Tab. IV. Porównanie rozkładu procentowego 28 kobiet przed i po 24-tygodniowej terapii hormonalnej z uwzględnieniem zmian w błonie śluzowej żołądka

Stopień zmian w żołądku	Przed leczeniem		Po leczeniu	
	liczba osób	%	liczba osób	%
1 ^o	2	7,1	12	42,920
2 ^o	11	39,2	9	32,1
3 ^o	12	42,9	6	21,4
4 ^o	3	10,7	1	3,6

$\chi^2 = 9,36$ $df=2$ $p=0,009$

Omówienie wyników

Okres pomenopauzalny u kobiet charakteryzuje się licznymi zaburzeniami funkcjonowania organizmu. Do najczęstszych objawów wynikających z niedoboru estrogenów należą uderzenia gorąca, chwiejność emocjonalna, zaburzenia nastroju i snu. Sporo zmian zachodzi również w układzie sercowo-naczyniowym oraz gospodarce lipidowej [14, 15, 16].

Objawy ze strony przewodu pokarmowego nie są tak częste, ale jeśli występują, sprawiają wiele trudności diagnostycznych i terapeutycznych.

W niektórych przypadkach objawy gastryczne dominują w obrazie zaburzeń pomenopauzalnych i te pacjentki trafiają do poradni i oddziałów gastrologicznych.

Preparaty estrogenowe wymieniane były kiedyś w podręcznikach jako leki przeciwwrzodowe. Obecnie na skutek wprowadzenia wielu skutecznych leków z innych grup, głównie blokujących receptory histaminowe H₂ i inhibitorów pompy protonowej sprawa stosowania żeńskich hormonów płciowych poszła w zapomnienie.

Przyczyniło się do tego także wykrycie *Helicobacter pylori*, głównego czynnika patogenetycznego w chorobach żołądka i dwunastnicy. Zakażenie tą bakterią dotyka ponad połowę ludności świata i w takim samym stopniu populacji polskiej.

W przypadkach przewlekłej dyspepsji eradykacja *Helicobacter pylori* nie zawsze usuwa dolegliwości [17, 18].

W materiale własnym po skutecznym leczeniu przeciwbakteryjcznym dolegliwości dyspeptyczne ustąpiły tylko u 35,6% badanych. Inni klinicyści uzyskali podobne, a nawet gorsze wyniki [19, 20]. Wskazuje to na konieczność poszukiwania innych przyczyn przewlekłej dyspepsji. U kobiet w okresie pomenopauzalnym czynnikiem tym może być niedobór estrogenów, szczególnie w przypadkach, kiedy w tym czasie pojawiają się dolegliwości dyspeptyczne po raz pierwszy.

Rodzaj zmian morfologicznych w błonie śluzowej żołądka był podobny w obu badanych grupach, bez wi-

docznych cech swoistości. Nie ma więc pełnego uzasadnienia do używania proponowanego przez niektórych klinicystów określenia *klimakteryczne zapalenie żołądka* [5]. Nie wyklucza to jednak istotnego wpływu estrogenów na stan czynnościowy i morfologiczny błony śluzowej żołądka. Potwierdzają to korzystne wyniki własnych badań, dotyczące ustępowania objawów przewlekłej dyspepsji w grupie kobiet poddanych skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej.

Te korzystne zmiany prawdopodobnie związane są z normalizacją wydzielania agresywnych składników soku żołądkowego. Ponadto estrogenom i gestagenom przypisuje się wspomniane wcześniej właściwości pobudzania ochronnych ślalomucyn przez błonę śluzową żołądka.

Zaobserwowano także, że wzrost poziomu estrogenów (np. w ciąży) wiąże się ze zwiększoną indukcją śródbłonkowej i neuronalnej izoformy syntezy tlenku azotu (eNOS) i w konsekwencji wzrostem uwalniania tlenku azotu [21]. Z innych badań wynika, że estradiol może stymulować wydalanie tlenku azotu (N), zarówno poprzez ekspresję genu syntazy tlenku azotu, jak również w mechanizmie bezpośrednim [22, 23].

NO wykazuje korzystny wpływ na mikrokrążenie w błonie śluzowej żołądka, działa cytoprotekcyjnie, a także hamuje apoptozę komórek [24].

Wykazano także, że estrogeny wykazują właściwości antyoksydacyjne, wynikające z budowy chemicznej estradiolu [25].

Uwalniany pod wpływem estrogenów NO posiada także właściwości wolnego rodnika i łatwo wchodzi w reakcję z innymi reaktywnymi cząstkami tlenu, szczególnie z anionorodnikami ponadtlenkowymi (O²⁻). W wyniku tej reakcji powstaje anion kwasu nadtlenoazotowego, który w dalszym etapie przyłącza cząstkę protonu dając NO₂ oraz rodnik hydroksylowy (OH).

Uważa się, że estrogeny regulują ekspresję genów dla lokalnych enzymów nadzorujących miejscową syntezę i degradację nadtlenków [26]. Nadprodukcja wolnych rodników np. w procesach zapalnych i degeneracyjnych jest jedną z przyczyn hamowania ekspresji genu eNOS i spadku wydzielania NO.



Ponadto inaktywowanie w tych stanach NO przez rodniki ponadtlenkowe i wytworzenie anionu kwasu nadtlenoazotowego i wtórnie rodnika hydroksylogowego może prowadzić do nadmiernej apoptozy [27].

Wszystkie te niekorzystne zjawiska mogą zachodzić w błonie śluzowej żołądka w przypadku niedoboru estrogenów. Tym można tłumaczyć pojawienie się dolegliwości dyspeptycznych w okresie pomenopauzalnym u kobiet.

Potwierdzeniem tej koncepcji mogą być korzystne wyniki badań własnych, uzyskane w trakcie 6-miesięcznej hormonalnej terapii zastępczej. Nie zmniejsza takiego przekonania fakt, że u niektórych kobiet nie uzyskano pełnej poprawy, a u 2 zmienił się charakter dolegliwości. Skuteczność terapeutyczna w tych przypadkach niewątpliwie zależała od wielu innych czynników, w tym od stanu nasilenia zmian zapalnych w żołądku.

W badaniach własnych pacjentki poddawane były skojarzonej terapii hormonalnej. Nie wiadomo, jaka jest wzajemna relacja receptorów dla estrogenów i progesteronu u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Wykazano jednak, że łączne zastosowanie estrogenów i progesteronu zmniejsza wydzielanie NO widoczne po stymulacji estrogenami [28]. Istotna jest także optymalizacja dziennej dawki estradiolu, dobranej indywidual-

nie tak, aby jego poziom w surowicy krwi wynosił 60–100 pg/ml.

Należy także zaznaczyć, że generowany pod wpływem estrogenów tlenek azotu prowadzi do aktywacji cAMP, białka G i do otwarcia kanału potasowych zależnych od jonów wapnia [29]. Tak więc estradiol pośrednio hamuje napływ wapnia do komórek, wykazując tym samym cechy blokera kanałów wapniowych [30]. Być może pojawienie się takich objawów, jak uczucie pełności w nadbrzuszu i nudności mogłoby być związane z rozkurczowym działaniem estradiolu na mięśniówkę żołądka.

Z przeprowadzonych wywodów i własnych obserwacji wynika, że przy prowadzeniu hormonalnej terapii zastępczej w wielu przypadkach pożądana jest współpraca ginekologa i gastrologa.

Wnioski

1. Objawy dyspeptyczne u kobiet mogą być spowodowane niedoborem estrogenów.
2. Hormonalna terapia zastępcza może być jednym ze sposobów skojarzonego leczenia przewlekłej dyspepsji u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Summary

Objectives. *Women in the postmenopausal period often suffer from persistent dyspeptic symptoms such as pain in epigastrium, heartburn or nausea. Part of them are infected with Helicobacter pylori but eradication of bacteria does not always eliminate complaints. Therefore, it has been suggested that dyspepsia might be caused by estrogen deficiency.*

The aim of the study was to determine the relationship between signs and symptoms of chronic dyspepsia and hormone activity in women.

Materials and Methods. *The study was performed in 84 women aged 49-62 in which, after excluding other signs and symptoms, dyspepsia occurred for the first time in the period of menopause. The following factors were evaluated: the character of signs and symptoms, the degree of gastric inflammatory changes (according to Sydney System), 17- β -estradiol concentration in blood serum (immunoenzymatic method) and intensity of Helicobacter pylori infection (urea breath test -UBT-13C). In H. pylori infected patients (group I) 7-day antibacterial treatment (omeprazole, amoxicillin, clarithromycin omeprazole at a dose of 2 x 20 mg, amoxicillin – 2 x 1 000 mg and clarithromycin – 2 x 500 mg) was carried out. In patients without H. pylori infection (group II) hormone replacement therapy (HRT) was used (transdermal system with the release of 0.05 mg estradiol/24 h and the oral dose of 5 mg medroxyprogesterone from day 16 to 25 of the menstrual cycle). The degree of treatment effectiveness was evaluated after 12 and 24 weeks.*

Results. *Eradication of H. pylori was obtained in 34 (75.5%) patients, regression of dyspeptic signs and symptoms in 16 (35.5%) women after 12 weeks, and the decrease in dyspepsia intensity (partial improvement) in 11 women (24.4%). In group II complications subsided in 12 women (41.4%) after 12 weeks, and in 22 (75.8%) after 24 weeks of HRT. Only in 2 patients no alleviation of dyspeptic signs and symptoms was achieved. In the endoscopic assessment after 24 weeks of hormonal therapy, beneficial changes in gastric mucosa were observed.*

Conclusions. *1. Dyspeptic changes in women can be caused by estrogen deficiency. 2. Hormone replacement therapy can be used as one of the methods of combined treatment in postmenopausal women with chronic dyspepsia.*

Key words: *menopause, Helicobacter pylori, dyspepsia, hormone replacement therapy*



Piśmiennictwo

1. Adamiak-Żydowicz T. *Czynność wydzielnicza i motoryczna żołądka u kobiet z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy przed i po menopauzie*. Praca doktorska, WAM, Łódź 1987.
2. Kaufman HJ, Spiro HM. *Estrogens and gastric secretion*. *Gastroenterology*, 1968; 54: 915-9.
3. Parbhoo SP, Johnston IDH. *Effects of estrogens and progestagens on gastric secretion in patients with duodenal ulcer*. *Brit Med J* 1981; 282: 866-72.
4. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. *Estrogen, progesterone and gastrointestinal tract*. *J Reprod Med* 2000; 45: 781-8.
5. Miedwiediew WH, Orłowski WF, Zelenskaja LM, et al. *Osobienności kliniczekowo tieszczienia jazwiennoj bolezni dwienadcatopierstnoj kiszki u zenszczin*. *Klin Med* 1985; 63: 76.
6. Borum ML. *Gastrointestinal diseases in woman*. *Med Clin North Am* 1998; 82: 21-47.
7. Rosenfeld JA. *Women's Health in Primary Care*. Baltimore, Wilkins & Wilkins, 1997 (pp-633-660).
8. Conell AAM, Fletcher J, Jones JH, et al. *Estrogens and high-protein and high-carbohydrate diets in the treatment of duodenal ulcer*. *Gut* 1966; 7: 717-9.
9. Truelewe S. *Stilbesterol, phenobarbitane and diet in chronic duodenal ulcer*. *Brit Med J* 1960; 2: 599-604.
10. Doll R, Hill JD, Hutton CF. *Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone sodium and estrogens*. *Gut* 1965; 6: 29-33.
11. Chojnacki J, Klupinska G, Badylak S i wsp. *Leczenie cymetydyną i stilbesterolem wrzodów żołądka u kobiet w okresie przekwitania*. *Pol Tyg Lek* 1989; 44: 49-52.
12. Klupińska G. *Badanie wydzielania żołądkowego kwasu sjalowego u osób z chorobą wrzodową i rakiem żołądka*. Praca doktorska, WAM, Łódź, 1982.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. *Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System*. *Am J Pathol* 1996; 20: 1161-81.
14. Koh KK, Bui MN, Mincemoyer R, et al. *Effects of human therapy on inflammatory cell adhesion molecules in postmenopausal healthy women*. *Endocrin Rev* 1997; 16: 1505.
15. Mendelsohn ME, Karens RH. *The protective effects of estrogen on cardiovascular system*. *N Eng J Med* 1999; 340: 1801-11.
16. Stein PK, Kleiger RE, Rottman JN. *Differing effects of age on heart rate variability in men and women*. *Am J Cardiol* 1997; 80: 302-5.
17. Gates C. *Will eradication of Helicobacter pylori improve symptoms of non-ulcer dyspepsia?* *Brit Med J* 2000; 320: 1208-9.
18. Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk EH, et al. *Symptom improvement through eradication of Helicobacter pylori in patients with non - ulcer dyspepsia*. *Aliment. Pharmacol Ther* 1996; 10: 843-50.
19. Lieber LS. *Helicobacter pylori and non-ulcer dyspepsia*. *N Engl J Med* 1999; 340: 1508-9.
20. Pantoflickova D, Blum AL. *Antagonist: Should we eradicate Helicobacter pylori in non-ulcer dyspepsia?* *Gut* 2001; 48: 758-9.
21. Nathan C, Xie QW. *Regulation of biosynthesis of nitrite oxide*. *J Biol Chem* 1994; 269: 13725-8.
22. Chen Z, Yuhanna IS, Galchewa-Gargova ZI, et al. *Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen*. *J Clin Invest* 1999; 103: 40-6.
23. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, et al. *Induction of calcium-dependent nitrite oxide synthases by sex hormones*. *Proc Nath Acad Sci USA* 1994; 91: 5212-6.
24. Spiridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, et al. *Estrogen - receptor mediated inhibition of endothelial cell apoptosis; estradiol as survival factor*. *Circulation* 1997; 95: 1505-14.
25. Arnal JE, Clamens S, Pechet C, et al. *Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production*. *Proc Nath Acad Sci USA* 1996; 93: 4108-13.
26. Shwaery GT, Vita JA, Kearney JF. *Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17- α - estradiol. Requirement for estradiol modification*. *Circulation* 1997; 95: 1378-85.
27. Murohara T, Asahara T, Silver M, et al. *Nitric oxide sythase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia*. *J Clin Invest* 1998; 101: 2567-78.
28. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, et al. *Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17- β -estradiol and no-rethisterone acetate*. *Hypertension* 1995; 25: 848-53.
29. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, et al. *The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women*. *Circulation* 1997; 96: 2795-2801, *Gastroenterology* 1968; 54: 915-9.
30. Bhalla RC, Toth KF, Bhatta RA, et al. *Estrogen reduces proliferation and agonist-induced calcium increase in coronary artery smooth muscle cells*. *Am Physiol Soc* 1997; 272: 1996-2003.

Adres do korespondencji

dr n. med. Grażyna Klupińska
Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych UM
plac Hallera 1
90-647 Łódź

