



Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

Potencial Associação da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Indicadores Antropométricos e Metabólicos de Pacientes Dispépticos Funcionais

Luiza Vitelo Andrighetto

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

Potencial Associação da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Indicadores Antropométricos e Metabólicos de Pacientes Dispépticos Funcionais

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

LUIZA VITELO ANDRIGHETTO

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Colaboradores: Tobias Cancian Milbradt, Daniel Simon.

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Andrighetto, Luiza Vitelo

Potencial Associação da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Indicadores Antropométricos e Metabólicos de Pacientes Dispépticos Funcionais / Luiza Vitelo Andrighetto. -- 2017.

53 f.

Orientador: Luiz Edmundo Mazzoleni.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. índice de massa corporal. 2. *Helicobacter pylori*. 3. obesidade. 4. indicadores antropométricos. I. Mazzoleni, Luiz Edmundo, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

Aos meus pais, Margarete e Paulo que não mediram esforços para me ajudar nesta importante etapa e que sempre acreditaram na minha capacidade. Obrigada pelo amor incondicional.

À toda a minha família que sempre esteve ao meu lado, me fazendo acreditar que posso mais que imagino.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni, não tenho palavras para expressar toda a minha gratidão. Obrigada pela oportunidade, pela admirável orientação e pelos ensinamentos constantes que muito contribuíram para minha formação.

Ao Tobias Milbradt, Felipe Mazzoleni e Daniel Simon, sempre disponíveis para doar seu tempo e conhecimentos;

Aos meus queridos amigos, pelos conselhos, incentivos e por tornar este momento mais alegre.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, que me proporcionaram e me auxiliaram nessa importante etapa da minha formação acadêmica;

À banca examinadora, pela disponibilidade e pelos conhecimentos.

Sumário

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
APRESENTAÇÃO.....	8
LISTA DE ABREVEATURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 <i>Helicobacter pylori</i>	11
1.1.1 Aspectos históricos e microbiológicos.....	11
1.1.2 Epidemiologia.....	11
1.1.3 História natural e doenças associadas.....	12
1.1.4 Manifestações extra gástricas.....	13
1.2 Estado Nutricional.....	15
1.2.1 Sobrepeso e obesidade - Aspectos conceituais, diagnósticos e etiológicos.....	15
1.2.2 Epidemiologia.....	17
1.3 Relação Estado Nutricional e <i>Helicobacter pylori</i>	17
1.3.1 Fisiopatologia – modificações gástricas.....	17
1.3.2 Leptina.....	19
1.3.3 Grelina.....	21
1.3.4 <i>H. pylori</i> e estado nutricional: Controvérsias da literatura.....	23
2. Justificativa.....	26
3. Questão de Pesquisa.....	26
4. Hipótese.....	26
5. Objetivos.....	26
5.1 Objetivo geral.....	26
5.2 Objetivos Específicos.....	27
6. ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO.....	28
7. CONCLUSÃO.....	46
8. PERSPECTIVAS.....	46
REFERENCIAS.....	47

RESUMO

Introdução e objetivo O número de pessoas com excesso de peso tem aumentado consideravelmente e sobrepeso/obesidade têm sido considerados importantes problemas de saúde pública. Infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) acomete cerca de 50% da população mundial e está associada com várias doenças. Alguns estudos têm demonstrando uma possível associação da infecção pelo *H. pylori* com o estado nutricional, mas com resultados controversos. O objetivo desse estudo foi avaliar se a infecção pelo *H. pylori* tem associação nos indicadores antropométricos e metabólicos.

População e Métodos Estudo transversal, no qual foram avaliados 641 pacientes dispépticos funcionais segundo os critérios do Consenso Roma III, dos quais 423 eram *H. pylori* positivos e 218 *H. pylori* negativos. Os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas, para avaliação histológica e pesquisa do *H. pylori* com teste da urease e exame histopatológico (Hematoxilina-Eosina e Giemsa). Avaliação antropométrica determinou o índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, quadril e relação cintura-quadril. Foram realizadas avaliações laboratoriais da glicemia, colesterol e triglicerídeos. O desfecho principal do estudo foi a comparação dos parâmetros nutricionais, clínicos e laboratoriais, entre os pacientes *H. pylori* positivos vs negativos.

Resultados: A porcentagem de pacientes do sexo feminino foi de 80% e a idade média da amostra foi de 46 ± 13.2 anos. Do total da amostra de pacientes, 53.4% apresentaram $IMC \geq 25$ kg/m². A média de IMC nos pacientes *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos foi de 26.3 ± 4.5 kg/m² e 25.5 ± 4.9 kg/m² respectivamente ($p=0.01$). A proporção de pacientes com $IMC \geq 25$ kg/m² nos pacientes *H. pylori* positivos foi de 56.8% e nos negativos foi 46.7% ($p=0.02$). A média da circunferência da cintura nos pacientes *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos foi 82 ± 1 cm e 80 ± 12 cm respectivamente ($p=0.007$). A proporção de pacientes com circunferência de cintura aumentada foi 46.9% nos *H. pylori* positivos e de 37.9% nos *H. pylori* negativos ($p=0.04$). A média da relação cintura quadril nos pacientes *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos foi 0.82 ± 0.08 cm e 0.80 ± 0.08 cm respectivamente ($p=0.01$). A proporção de pacientes com a relação cintura-quadril aumentada foi 29.6% nos *H. pylori* positivos e de 21.7% nos *H. pylori* negativos ($p=0.053$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de glicemia, colesterol e triglicerídeos entre pacientes *H. pylori* positivos e negativos. Entretanto, a análise multivariada não encontrou associação entre a infecção pelo *H. pylori* com os parâmetros nutricionais clínicos ou laboratoriais. Nível de escolaridade uso de chimarrão, inflamação e atrofia da mucosa gástrica foram independentemente associados com a infecção pelo *H. pylori* na análise de regressão logística.

Conclusão: Os nossos dados não demonstraram associação entre a infecção pelo *H. pylori* e parâmetros antropométricos e indicadores metabólicos. Esses resultados alertam para o risco de analisar a relação *H. pylori* vs indicadores antropométricos e metabólicos apenas considerando a bactéria, sem valorizar o efeito de dados clínicos e demográficos sobre os parâmetros nutricionais.

Palavras-chaves: índice de massa corporal, indicadores antropométricos, *Helicobacter pylori*, obesidade, sobrepeso

ABSTRACT

Background and aim The number of people that are overweight has increased considerably and overweight/obesity have been considered major public health problems. Gastric infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) affects about 50% of the world population and it is associated to many diseases. Some studies have demonstrated a possible association between *H. pylori* and the nutritional status, but with controversial results. The objective of this study was to evaluate if *H. pylori* infection is associated with anthropometric and metabolic indicators.

Population and Methods cross-sectional study, out of 641 functional dyspeptic patients according to Rome III criteria was evaluated, 423 *H. pylori* positives and 218 *H. pylori* negatives. Patients were submitted to upper digestive endoscopy with gastric biopsy. Histologic examination was performed by 2 pathologists who were unaware of the patient's allocation group. *H. pylori* status was defined when urease test and histopathology results (Hematoxylin-Eosin and Giemsa) were both in agreement regarding the tests being positive or negative. In case of disagreement, a third pathologist was consulted. Anthropometric evaluation determined the body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR). Fasting blood glucose, cholesterol and triglycerides laboratory evaluations were carried out. The primary outcome of the study was the comparison of nutritional clinical and laboratory parameters, among positive vs negative *H. pylori* patients.

Results: The percentage of female patients was 80% and the sample mean age was 46 ± 13.2 years. At the total patient's sample, 53.4% presented the $BMI \geq 25$ kg/m². The BMI mean for the positive *H. pylori* patients and negative was 26.3 ± 4.5 kg/m² and 25.5 ± 4.9 kg/m², respectively ($p=0.01$). The proportion of patients with $BMI \geq 25$ kg/m² for *H. pylori* positive patients was 56.8% and for *H. pylori* negative was 46.7% ($p=0.02$). The mean of WC at *H. pylori* positive group and *H. pylori* negative group was 82 ± 11 cm and 80 ± 12 cm respectively ($p=0.007$). The proportion of the patients with increased WC was 46.9% for *H. pylori* positive patients and 37.9% for *H. pylori* negative ($p=0.04$). The mean of WHR at *H. pylori* positive e *H. pylori* negative patients was 0.82 ± 0.08 and 0.80 ± 0.08 respectively ($p=0.01$). The proportion of patients that presented increased WHR was 29.6% for the *H. pylori* positive and 21.7% for the *H. pylori* negative patients ($p=0.053$). There were no statistically significant differences at fasting glucose, cholesterol and triglycerides levels between *H. pylori* positive and negative patients. However, a multivariable analysis did not show any association between *H. pylori* infection and clinical or laboratory nutritional parameters. Years of education, regional local tea consumption, gastric mucosal inflammation and atrophy were independently associated with *H. pylori* infection in the logistic regression analysis.

Conclusion: Our data did not demonstrate an association between *H. pylori* infection and anthropometric and metabolic indicators. These results point to the risk of analyzing the *H. pylori* relationship vs anthropometric and metabolic indicators only considering the bacterium, without valuing the effect of clinical and demographic data on nutritional parameters.

Key words: body mass index, body mass, anthropometric indicators, *Helicobacter pylori*, obesity, overweight.

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação é composta por um Introdução com os principais tópicos sobre *Helicobacter pylori*, estado nutricional e a relação entre o *Helicobacter pylori* e estado nutricional. Após serão descritos os Objetivos (gerais e específicos), um capítulo escrito na forma de artigo científico contendo os Materiais e Métodos utilizados, os Resultados encontrados ao longo da elaboração do projeto, uma breve Discussão, Conclusão e Referências específicas. Ao final é feita a conclusão e perspectivas, e por fim as referências utilizadas para elaboração desta dissertação.

LISTA DE ABREVEATURAS

<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
GCLO	Gastric Campylobacter Like Organism
rRNA	Ácido Ribonucleico Ribossômico
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
IBPs	Inibidores de Bombas de Prótons
IMC	Índice de Massa Corporal
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
TMB	Taxa Metabólica Basal
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
OMS	Organização Mundial de Saúde
ECHO	<i>Ending Childhood Obesity</i>
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
IL	Interleucinas
mRNA	ácido ribonucléico mensageiro
GH	<i>Growth Hormone</i>
ARC	<i>Acute núcleos</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
WC	<i>waist circumference</i>
WHR	waist-to-hip ratio
GDP	gross domestic product
WBCC	white blood cell count
BMI	Body mass index

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Characteristics of the participants of the study according to *H. pylori* status.

Tabela 2 Clinical and laboratory nutritional parameters of the participants according to *H. pylori* status.

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Helicobacter pylori*

1.1.1 Aspectos históricos e microbiológicos

Em 1982, dois pesquisadores australianos, Robin Warren e Barry Marshall, chamaram a atenção do mundo científico, ao isolar a bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), inaugurando um novo período da microbiologia.¹ Inicialmente isolado em biopsias gástricas de pacientes com gastrites crônicas e úlceras pépticas, foi originalmente chamado GCLO (*Gastric Campylobacter like organism*) e somente em 1989 o organismo passou a ser conhecido como *H. pylori*, após o sequenciamento do seu rRNA.^{1,2}

O *H. pylori* é um bacilo em forma de espiral, gram-negativo, flagelado e resistente ao pH ácido do estômago. A capacidade de sobrevivência do *H. pylori* em ambiente ácido, como do estômago, deve-se à produção de amônia que o protege, neutralizando parcialmente a acidez gástrica. Esta produção de amônia é possível pela ação da urease produzida pela bactéria, que converte a ureia em amônia e CO₂. O seu formato em hélice espiralada permite que o *H. pylori* atravesse com facilidade a camada de muco que protege o epitélio gástrico,³ e acarreta reações inflamatórias e imunológicas que perduram por toda a vida, a menos que a infecção seja tratada e erradicada.⁴

1.1.2 Epidemiologia

O *H. pylori* apresenta distribuição universal e representa um problema de saúde pública. A prevalência do *H. pylori* depende da idade dos indivíduos e do país de origem. Estima-se, conservadoramente, que 50% da população mundial esteja infectada.⁵ Em países em desenvolvimento, e em pessoas de baixa classe socioeconômica, a prevalência dessa infecção é estimada entre 70% a 90% dessas populações, e a maior parte dos indivíduos adquire a infecção ainda na infância.^{6,7}

Um terço da população dos Estados Unidos e da Europa ocidental abrigam o *H. pylori* e a prevalência ainda é maior na Ásia e em países subdesenvolvidos.⁷ Em países desenvolvidos a maior prevalência é na faixa etária acima de 45 anos, e isso é explicado pela alta taxa de contaminação das crianças nascidas antes de 1950, quando estes países apresentavam más condições econômicas.⁸

No Brasil, as taxas de prevalência da infecção pelo *H. pylori* são elevadas em regiões urbanas e rurais, tanto em crianças quanto em adultos.⁹ Entre adultos assintomáticos, as pesquisas epidemiológicas demonstram que a prevalência da infecção é muito alta no nosso país, podendo alcançar taxas de até 98% em populações da região amazônica.¹⁰ Estudo realizado com indivíduos adultos de São Paulo, as taxas de prevalência foram situadas em torno de 60-65%, sendo observada relação da frequência do patógeno com fatores como idade e nível socioeconômico.¹¹ No Rio Grande do Sul, um estudo do nosso grupo de pesquisa encontrou prevalência de 72% de infecção pelo *H. pylori*, em pacientes dispépticos funcionais.¹²

1.1.3 História natural e doenças associadas

A evolução clínica da infecção é bastante variável e depende da interação de fatores do hospedeiro e da bactéria.⁸ A infecção pelo *H. pylori* está associada a várias doenças gastroduodenais, como gastrites, úlceras gástricas e duodenais, câncer gástrico, linfoma gástrico tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) e pode ter importância na dispepsia funcional.^{13,14}

A infecção aguda pelo *H. pylori* raramente é diagnosticada e costuma provocar hipocloridria temporária. Infecção crônica (gastrite crônica) ocorre em todos os indivíduos infectados, pois em raros casos existe a eliminação espontânea da bactéria.⁸ Entretanto, cerca de 80% a 90% destes permanecem assintomáticos.¹⁵ Alguns casos de gastrites crônicas podem

evoluir para atrofia gástrica e metaplasia intestinal que pode progredir até a displasia, que é uma alteração de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico,¹⁶ associado a infecção pelo *H. pylori*.¹⁷ A infecção também está associada ao linfoma gástrico tipo MALT, sendo que quase todos os portadores deste linfoma apresentam a bactéria no estômago, assim atuando como um importante fator de risco para essa neoplasia maligna.^{18,19}

Uma das mais importantes associações do *H. pylori* é com a doença ulcerosa gástrica e duodenal.²⁰ Atualmente, a doença péptica ulcerosa é considerada uma doença infecciosa e deve ser tratada com antibióticos. A maioria dos pacientes com úlcera são portadores da bactéria e a cura da infecção reduz drasticamente as taxas de recidiva e de complicações.²¹

Alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo *H. pylori* possa proteger contra a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE),²² mas outros estudos demonstraram que a erradicação da bactéria não possui influência na DRGE.^{23,24} Existem dúvidas se a utilização de inibidores de bombas de prótons (IBPs) por longos períodos de tempo, como em pacientes com DRGE, poderia agravar a gastrite do corpo gástrico, causando atrofia e predispondo ao aparecimento do câncer gástrico.⁸

1.1.4 Manifestações extra gástricas

Estudos vêm dando destaque para associação do *H. pylori* com outras condições extra gástricas, tais como desordens neurológicas, doenças de pele, cardiovasculares, alérgicas, hematológicas, dentre outras.²⁵⁻²⁷ As associações mais bem definidas são anemia ferropriva e púrpura trombocitopênica idiopática.⁸

Dentre as manifestações extra gástricas mais estudadas está a doença isquêmica do coração.²⁸⁻³⁰ Em 2011, um estudo demonstrou alta prevalência de anticorpos *anti-Chlamydia pneumoniae* e *anti-H.pylori*, em pacientes com doença arterial coronariana comparados com grupo controle.³¹ Outro estudo relatou que a erradicação do *H. pylori* reduz significativamente

a obstrução do lúmen das artérias coronárias, além de confirmar a forte relação entre cepas CagA positivas com doença cardiovascular.³² Estes achados foram corroborados por outros estudos.^{33,34}

A infecção pelo *H. pylori* tem sido associada com alterações nutricionais, incluindo absorção e metabolismo do ferro.³⁵ Um estudo Chinês com adolescentes, demonstrou significativa relação entre *H. pylori* e anemia por deficiência de ferro.³⁶ Outro estudo com gestantes demonstrou que a administração de ferro em pacientes com *H. pylori* é menos eficaz nos que não possuem a bactéria.³⁷

A infecção por *H. pylori* pode estar envolvida na deficiência de vitaminas, como vitamina C, A, E, B12 e ácido fólico, e também em alterações de minerais essenciais.³⁸ A absorção da vitamina B12 dos alimentos pode ser prejudicada pela infecção causada pela bactéria, levando a anemia perniciosa.^{39,40} Provavelmente, fármacos antiácidos utilizados por indivíduos infectados sintomáticos e modificação do pH intragástrico causado pelo *H. pylori*, seriam os principais fatores envolvidos na absorção da vitamina B12.^{41,42}

A relação da infecção pelo *H. pylori* com o Índice de Massa Corporal (IMC) e com outros parâmetros nutricionais têm apresentado resultados controversos na literatura. Alguns estudos epidemiológicos em adultos têm associado à infecção por *H. pylori* com ganho de peso,^{43,44} porém estes dados não foram confirmados por outros estudos.^{45,46} Por outro lado, estudos em países em desenvolvimento com alta prevalência do *H. pylori* na infância, têm correlacionado a infecção com desnutrição e com retardo de crescimento.⁴⁷⁻⁴⁹ Esses dados sugerem que a infecção pelo *H. pylori* poderia estar associada com desnutrição infantil, em países em desenvolvimento.

1.2 Estado Nutricional

1.2.1 Sobrepeso e obesidade - Aspectos conceituais, diagnósticos e etiológicos

O sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo de gordura anormal ou excessiva que pode prejudicar a saúde, resultante do desequilíbrio entre ingestão e gasto calórico.⁵⁰ Em estudos epidemiológicos, a avaliação do estado nutricional em adultos é feita a partir do IMC, obtido pela divisão do peso, medido em quilogramas (kg), pela altura ao quadrado, medida em metros (kg/m^2). Excesso de peso é diagnosticado quando o IMC alcança valor igual ou superior a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, e obesidade é diagnosticada com valores de IMC iguais ou superiores a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.⁵¹

Contudo, o IMC não reflete a distribuição da gordura corporal além de desconsiderar a idade, atividade física e gênero. Pode ser menos preciso na avaliação nutricional em indivíduos mais idosos, em decorrência da perda de massa magra e diminuição do peso, e pode também ser superestimado em indivíduos musculosos.⁵² Portanto, em abordagens epidemiológicas a avaliação apenas do IMC poderia ser suficiente, mas na prática assistencial é importante aliar outros indicadores, a fim de se diagnosticar com mais acurácia a presença de excesso ponderal.⁵³

Identificar a etiologia da obesidade não parece ser simples e objetivo. De acordo com a literatura, esta doença multifatorial envolve, em sua gênese, aspectos ambientais e genéticos, além das dificuldades conceituais geradas pela própria determinação da quantidade de gordura que caracteriza um indivíduo como obeso.⁵⁴

Ao buscar uma explicação para a epidemia mundial de obesidade, deve-se considerar fatores ambientais no seu desenvolvimento. Em países ocidentais ou com hábitos de vida ocidentalizados tem como características oferta ilimitada de alimentos baratos, palatáveis, práticos e de alta concentração energética.⁵⁵ Nos países em desenvolvimento, alia-se uma

tendência crescente à inatividade física, afetando mais gravemente as populações de renda mais baixa.⁵⁶

Apesar de estudos sugerirem que influências genéticas estejam relacionadas ao desenvolvimento da obesidade, esses mecanismos ainda não estão plenamente esclarecidos.^{57,58} Acredita-se que eficiência no aproveitamento, armazenamento e mobilização dos nutrientes ingeridos, e também no gasto energético, em especial na taxa metabólica basal (TMB), ao controle do apetite e ao comportamento alimentar, podem estar também relacionados a fatores genéticos.⁵⁹

Avanços nas áreas da endocrinologia e do metabolismo mostram que adipócitos são células secretórias, diferentemente do que se acreditava há alguns anos, quando os adipócitos eram considerados apenas células armazenadoras de energia.⁶⁰ Os adipócitos sintetizam e liberam uma variedade de peptídeos e não-peptídeos, bem como expressam outros fatores além da sua capacidade de depositar e mobilizar triglicerídeos, retinóides e colesterol. Estas propriedades permitem uma interação do tecido adiposo com outros órgãos, bem como com outras células adiposas.⁶¹

Entre as substâncias liberadas pelos adipócitos incluem-se a adiponectina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), alguns hormônios sexuais, a interleucina-6 e a leptina.⁶¹ A leptina desempenha importante papel no controle da ingestão alimentar e no controle do peso corporal em mamíferos⁶². Com os avanços no estudo da célula adiposa, foi descoberto outro hormônio que também é relacionado ao metabolismo, a grelina.⁶³ A grelina é um peptídeo produzido pelas células do estômago e está diretamente envolvida na regulação do balanço energético em curto prazo.⁶⁴ Recentes achados, envolvendo a descoberta da leptina, produzida pelos adipócitos, e da grelina (produzida pelo estômago), abrem novos campos de estudo para o controle da obesidade, principalmente nas áreas de nutrição e metabolismo.

1.2.2 Epidemiologia

O excesso de peso tornou-se preocupação mundial a partir de meados da década de 1990, e desde então sua prevalência vem aumentando de maneira alarmante em praticamente todos os países.⁶⁵ A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta o excesso de peso como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso; e mais de 700 milhões, obesos. O número de crianças com sobrepeso e obesidade no mundo poderia chegar a 75 milhões, caso nada seja feito⁶⁶. O relatório da Comissão pelo Fim da Obesidade Infantil (ECHO - *Ending Childhood Obesity*)⁶⁷ da OMS, divulgado em janeiro de 2017, mostra que pelo menos 41 milhões de crianças com menos que 5 anos de idade são obesas ou apresentam excesso de peso.

No Brasil, dados segundo a última pesquisa Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) revelaram que o excesso de peso afeta 53,8% da população adulta e a obesidade cresceu 60% em dez anos, de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016.⁶⁸ Segundo este estudo, Rio Branco é a capital brasileira com maior prevalência de excesso de peso (60,6%). E Palmas é a capital com menor prevalência de excesso de peso (47,7%).

Em Porto Alegre, o crescimento do índice de excesso de peso entre 2006 e 2016 foi superior à média nacional. Enquanto no país a proporção aumentou de 42,6% para 53,8%, na capital gaúcha, foi aferido que 54,9% apresentavam excesso de peso. A obesidade em Porto Alegre chegou em 19,9%, também apresentando uma média superior à Nacional (18,9%).⁶⁸

1.3 Relação Estado Nutricional e *Helicobacter pylori*

1.3.1 Fisiopatologia – modificações gástricas

Há grande interesse nos mecanismos pelos quais o *H. pylori* pode estar envolvido em mecanismos de defesa e de funcionamento da mucosa gástrica. Uma das possibilidades é que,

embora ele não invada os tecidos, consiga provocar intensa resposta imune e inflamatória. Existe produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina (IL) 1, IL-6, TNF e, especialmente, a IL-8. Esta citocina é produzida pelas células epiteliais da mucosa e atrai e ativa os neutrófilos.⁶⁹

Genes bacterianos estão envolvidos na gênese da lesão celular epitelial e na indução da inflamação. O *H. pylori* secreta urease que metaboliza a ureia e forma compostos tóxicos, como cloreto de amônia e monocloroamina. Ele também elabora fosfolipases que lesam as células epiteliais superficiais. As proteases bacterianas e as fosfolipases quebram os complexos lipídio-glicoproteína do muco gástrico, enfraquecendo a primeira defesa da mucosa.⁶⁹

O *H. pylori* também pode aumentar a secreção de ácido clorídrico e neutralizar parcialmente o bicarbonato duodenal, reduzindo assim o pH na luz duodenal. Este meio alterado parece favorecer a metaplasia gástrica (presença de epitélio gástrico) na primeira porção duodenal. Tais focos de metaplasia tornam-se áreas colonizadas pelo *H. pylori*.⁶⁹

A resposta inflamatória induzida pela infecção do *H. pylori* causa modificações do ambiente gástrico, que poderia ocasionar alterações do metabolismo e interferir no comportamento de ingestão alimentar e na homeostase calórica, dentre outros fatores, pela potencial influência na produção de leptina e grelina gástricas.⁷⁰

A homeostase energética nos seres humanos depende de hormônios de ação central, como a grelina e leptina. Durante o estado de jejum a concentração de grelina é elevada, aumentando o apetite e sinalizando para ingestão alimentar, ocorrendo diminuição desta concentração após alimentação. A grelina diminui o gasto energético e promove o ganho de peso.⁶³ Em contrapartida, a leptina produzida principalmente pelos adipócitos, reduz o apetite e aumenta a utilização de energia.⁷¹ O epitélio gástrico expressa tanto a grelina quanto a

leptina (e seus receptores), e inflamação na mucosa gástrica potencialmente poderia modificar a produção desses hormônios.⁷²

As populações humanas evoluíram com taxas muito altas de contaminação pelo *H. pylori*. Portanto, é provável que o metabolismo dos indivíduos tenha se adaptado para essa infecção gástrica crônica. Evidências indiretas, como menor IMC e adiposidade em pessoas infectadas com *H. pylori* em comparação às pessoas não infectadas, coincidindo com os níveis mais baixos de grelina circulante em indivíduos infectados e níveis aumentados após a erradicação, aponta para um papel do microrganismo como um agente de prevenção da obesidade. Estudo transversal, na população chinesa, utilizou dados de sujeitos que foram submetidos a um exame de saúde entre janeiro de 2010 e junho de 2012 em um departamento de medicina. O diagnóstico de infecção por *H. pylori* foi através do teste respiratório com carbono 14. Os participantes foram divididos em *H. pylori* positivo e *H. pylori* negativo. Um total de 2.050 indivíduos foram incluídos no estudo. O grupo *H. pylori* positivo apresentou níveis de IMC significativamente maiores que o grupo *H. Pylori* negativo (25,32 vs 24,95, $p = 0,008$). Houve associação positiva entre a infecção por *H. pylori* e os níveis de IMC ($\beta = 0,30 \pm 0,12$, $p = 0,015$).⁷³ Portanto, se existe realmente uma relação causal entre a redução da prevalência da infecção por *H. pylori* e aumento das taxas de obesidade, é ainda um tópico altamente controverso.^{72,74}

1.3.2 Leptina

A descoberta da leptina se deu no contexto das investigações feitas com modelos experimentais de obesidade. Em 1994, o grupo liderado pelo Dr. Friedman da Rockefeller University, identificou o gene *ob* (obeso) e sua proteína codificada foi denominada leptina (do grego *leptos*, i.e. magro), caracterizando sua função anorexígena.⁷⁵ A leptina constitui-se de 167 aminoácidos e com peptídeo terminal de 21 aminoácidos e sua estrutura a classifica como

da família das citocinas, tendo de quatro a cinco segmentos helicoidais. O gene *ob* encontra-se no cromossomo 7q31.3, possui 650 kb e a região que codifica a síntese de leptina localiza-se nos éxons 2 e 3. É um hormônio derivado do tecido adiposo, apresenta 16 kDa, homólogo a *ob* murina, e é uma das adipocinas mais importantes no controle da homeostase energética.⁷⁶

O tecido adiposo branco é responsável pela maior parte da leptina produzida pelo organismo. Outros órgãos produzem leptina em menor quantidade: estômago, placenta e tecido adiposo marrom.⁷⁷⁻⁷⁹ A expressão do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) para a leptina é menor em tecido gorduroso visceral do que em tecido subcutâneo, em humanos.⁸⁰

A leptina é um hormônio que age mais na regulação da quantidade de energia do que na perda de peso.⁸¹ Seus níveis diminuem no jejum, na perda de peso, em situações de estresse, mostrando o efeito da leptina como um sinalizador do tamanho dos estoques de gordura. O pico de sua secreção ocorre durante a noite e nas primeiras horas da manhã. O ritmo diurno da leptina é vinculado ao momento escolhido da alimentação. A velocidade de secreção da leptina é lenta.⁸²

A massa total de tecido adiposo do organismo é o fator que mais está associado às concentrações de leptina no sangue. Por extensão, medidas indiretas de gordura corpórea (p.ex. índice de massa corpórea) também estão fortemente relacionadas com a leptina circulante.⁸³ Porém, diversos mecanismos fisiológicos influenciam a síntese aguda da leptina e levam a oscilações nas quantidades de leptina intrinsecamente associadas com a massa de gordura. Jejum, exercício físico moderado, frio e alterações no meio gástrico resultam na diminuição da expressão do gene da leptina e eventual queda nas concentrações plasmáticas da proteína, podendo assim acarretar alterações no peso corporal.⁸⁴

Quanto à relação entre a infecção pelo *H. pylori* e a leptina, os estudos são contraditórios. Alguns estudos mostraram que o conteúdo de leptina gástrica é maior nos

pacientes infectados pelo *H. pylori* do que nos não infectados, enquanto os níveis de leptina sérica não foram diferentes entre os dois grupos.^{70,85,86}

Já outros estudos relataram o contrário, afirmando que as concentrações de leptina são maiores nos pacientes sem infecção pelo *H. pylori*.^{87,88} E, outro estudo não encontrou diferenças na concentração de leptina entre os grupos de pacientes com e sem infecção pelo *H. pylori*.⁸⁹

Roper *et al*⁸⁸ justificaram seus achados, concentrações de leptina maiores em pacientes sem infecção pelo *H. pylori*, dizendo que a colonização pelo *H. pylori* inibe a produção de leptina gástrica por induzir alterações atróficas nos tecidos produtores de leptina, sendo consistente com o achado de um maior grau de atrofia/metaplasia intestinal no antro dos indivíduos infectados pelo *H. pylori* em comparação com os não infectados. Outra alternativa é que as pessoas infectadas pelo *H. pylori* podem ter menos adiposidade relativa ao IMC e por isso níveis séricos de leptina mais baixos em relação aos não infectados.

1.3.3 Grelina

A grelina (*ghre*, do grego e *grow* em inglês, que significa crescimento) é um hormônio peptídeo, composto por 28 aminoácidos, que atua na liberação do hormônio do crescimento (GH - *Growth Hormone*) e como modulador da homeostase energética na regulação da ingestão alimentar.⁹⁰ Em 1999, a grelina acilada foi identificada como um ligante cognato endógeno para o receptor do GH (GHS-R1a), conhecido como um receptor órfão. Foi descoberta a partir de extratos gástricos naturais do estômago.⁹¹

A grelina é produzida no estômago, as células produtoras são mais abundante no fundo gástrico, em células denominadas *X/A-like*, que são um tipo distinto de células endócrinas encontradas na mucosa do estômago,⁹² podendo ser encontradas também no duodeno, no jejuno, no íleo, no pâncreas, no cólon e em outros tecidos.⁹³ A grelina atua no núcleo

arqueado do hipotálamo (ARC – em inglês *acute nucleos*), uma importante região no controle do apetite.⁹⁴

Em adultos, os níveis de grelina no plasma aumentam imediatamente antes de cada refeição, e se reduzem aos níveis basais uma hora após a ingestão alimentar.⁹⁵ O nível de grelina no plasma é mais baixo em indivíduos obesos do que em não obesos.^{96,97} A concentração plasmática aumenta em condições de jejum e reduz após alimentação, determinando o papel da grelina como um gatilho para o início da refeição.⁹⁵ A expressão do gene da grelina no estômago aumenta com o jejum e diminuiu com a administração de leptina e interleucina 1B.⁹⁸

Inflamações na mucosa gástrica potencialmente poderiam modificar a produção desse hormônio, já que o epitélio gástrico é responsável por expressar a grelina e seus receptores.⁷² Assim, resposta inflamatória induzida pela infecção do *H. pylori* causa modificações do ambiente gástrico, potencialmente pode alterar a produção de grelina gástrica e, por consequência, acarretar alterações no peso corporal.⁷⁰

Um estudo demonstrou que os níveis plasmáticos de grelina aumentaram significativamente em assintomáticos após a erradicação de *H. pylori*, embora não tenha sido observada alteração da mediana do IMC, nesses indivíduos.⁸⁹ Elevações nos níveis de grelina poderiam levar a aumento do apetite e, conseqüentemente, a aumento do peso corporal. Essas alterações poderiam contribuir para o aumento das taxas de obesidade observadas em populações ocidentais, as quais apresentam baixa prevalência de infecção pelo *H. pylori*. Entretanto, outro estudo demonstrou que a infecção pelo *H. pylori* foi associada com redução nos níveis de grelina circulante, independentemente do sexo e do IMC.⁹⁹

1.3.4 *H. pylori* e estado nutricional: Controvérsias da literatura

A influência do *H. pylori* sobre o IMC e outros parâmetros nutricionais têm sido avaliada pela literatura médica. Muitos estudos têm sido desenvolvidos para tentar elucidar esta questão, mas os resultados permanecem controversos.

Alguns estudos transversais demonstraram associação da infecção pelo *H. pylori* com o IMC.^{100,101} Um desses estudos foi caso-controle, composto por 414 pacientes com IMC acima de 35kg/m² e 683 controles (IMC abaixo de 25kg/m²). O nível socio econômico foi comparável entre os grupos, e os autores encontraram soropositividade para *H. pylori* significativamente menor em obesos (181/414; 43,7%) que nos controles (410/683; 60,0%) (OR, 0,50; IC 95%, 0,39-0,65; p=0.001).¹⁰⁰ Em contrapartida, o estudo desenvolvido por Ekesbo et al ¹⁰¹, encontrou que o grupo de indivíduos com sorologia positiva para *H. pylori* e *C. pneumoniae* (n = 245) diferiu do grupo com sorologia negativa (n = 57) na idade (61,6 versus 57,4 anos, p<0,05), e no IMC (27,3 versus 25,8 kg/m², p<0,05). Os indivíduos com sorologia positiva combinada para *H. pylori* e *C. pneumoniae* tinham idade maior, classe social mais baixa e maior IMC. O grupo soropositivo também diferiu em termos de níveis de insulina em jejum (12,7 versus 11,6 pmol / l, p <0,05), mas essa diferença não permaneceu significativa após o ajuste para idade e IMC.

Um importante estudo sobre essa controvérsia foi o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁸⁶, que não encontrou associação. O status do *H. pylori* e do IMC foram determinados em 7003 participantes do estudo. As características demográficas basais dos participantes com sobrepeso e peso normal diferiram em todas as variáveis (idade, sexo, raça, hábito tabágico, consumo de álcool, tempo médio de educação e status do *H. pylori*). Em resumo, neste grande estudo baseado na população americana, não houve relação significativa entre o status de *H. pylori*, o status de cagA e o excesso de peso, depois de ajustar as variáveis de confusão.

A influência da infecção pelo *H. pylori* no retardo de crescimento na infância, também tem sido uma hipótese levantada por vários autores.^(47,83) Estudo transversal, com 1818 indivíduos, demonstrou associação entre a infecção crônica pelo *H. pylori* e baixa estatura em crianças.¹⁰³ Outro estudo relatou associação estatisticamente significativa entre infecção pelo *H. pylori*, baixo status socioeconômico, desnutrição e baixa estatura.⁴⁷ Estudo observacional retrospectivo envolvendo 5045 pacientes adultos dispépticos submetidos a endoscopia entre 2002 a 2012 com o status do *H. pylori* avaliado por histologia e teste de urease ou teste respiratório com Carbono 13, demonstrou que pacientes infectados pelo *H. pylori* foram quase 1 cm menores do que os não infectados (IC 95% = -1,35 a -0,09 cm) (p = 0,012). Porém, após análise ajustada essa diferença não foi significativa.¹⁰⁴

Meta-análise de estudos observacionais investigando a infecção pelo *H. pylori* e fatores de risco cardiovasculares concluíram que indivíduos infectados apresentavam IMC ligeiramente maior que os não infectados.¹⁰⁵ Um estudo ecológico e um artigo de revisão encontraram relação inversa entre a colonização do *H. pylori* e a obesidade e sobrepeso^{106,107}. Em contrapartida, outra meta-análise que utilizou a randomização mendeliana não encontrou nenhuma evidência para uma associação clinicamente relevantes entre *H. pylori* e IMC ou obesidade.¹⁰⁸

Outros estudos avaliaram o impacto da erradicação do *H. pylori* sobre o IMC. Dois estudos de coorte no Japão avaliaram esse impacto da erradicação da infecção gástrica pelo *H. pylori* no IMC.^{85,109} Estes estudos demonstraram aumento do IMC em indivíduos que erradicaram a bactéria, quando comparados aos indivíduos que não erradicaram a infecção. Entretanto, esses achados não foram confirmados pelo estudo de François et al¹¹⁰ que não demonstraram diferença entre os status do *H. pylori* e o IMC, após a erradicação da bactéria e da análise ajustada das variáveis.

Estudo clínico randomizado controlado por placebo, desenvolvido no Japão com 90 pacientes, associou a erradicação do *H. pylori* com aumento de IMC em 0,8kg/m² ao longo de 3 anos pós erradicação.¹¹¹ Esse resultado incluiu apenas os participantes do estudo (n=37) que efetivamente erradicaram o *H. pylori*. Resultado semelhante foi observado em outro estudo randomizado e controlado com placebo desenvolvido na Inglaterra, onde pacientes que erradicaram a bactéria ganharam mais de 3kg em comparação ao grupo placebo, com um aumento no IMC de 0,2kg/m². Porém o acompanhamento deste estudo foi limitado a 6 meses pós tratamento e possíveis mudanças no estilo de vida, que podem ter influenciado no IMC, não foram verificados novamente após os 6 meses de acompanhamento.¹¹²

A prevalência do *H. pylori* vem reduzindo em países ocidentais,¹¹³ onde a prevalência de obesidade e sobrepeso vem crescendo substancialmente.⁵⁵ Assim, o decréscimo da colonização *H. pylori* poderia ser um fator de risco contribuinte para a endêmica obesidade e suas complicações.¹⁰⁶

A análise de todos esses estudos deixa clara a enorme controvérsia que persiste na literatura, a respeito do papel da infecção pelo *H. pylori* sobre o estado nutricional. Alguns estudos indicam que a infecção seria fator de risco para o aumento do peso corporal, outros indicaram o contrário, que o *H. pylori* poderia ser responsável por desnutrição, enquanto outros não encontraram qualquer relação entre a bactéria e o estado nutricional. Este estudo procurou avaliar se a infecção pelo *H. pylori* tem associação nos indicadores antropométricos e metabólicos em pacientes dispépticos funcionais.

2. Justificativa

Aumento do peso corporal e infecção pelo *H. pylori* são altamente prevalentes na população mundial, e têm serias consequências para a saúde. A literatura científica ainda não conseguiu definir se a infecção dessa bactéria pode causar alterações nutricionais, e os estudos sobre essa relação são altamente controversos. Alguns autores não associaram a infecção com alterações nutricionais, outros consideram o *H. pylori* como fator de risco para sobrepeso e obesidade, enquanto alguns estudos sugerem que a bactéria esteja relacionada com desnutrição, especialmente em países com baixo desenvolvimento. A resposta a essa questão é de grande importância para o planejamento de políticas de saúde pública, e também para orientar os clínicos das possíveis consequências nutricionais clínicas e laboratoriais, quando indicarem a erradicação da bactéria.

3. Questão de Pesquisa

A infecção pelo *Helicobacter pylori* tem associação com indicadores antropométricos e metabólicos?

4. Hipótese

A infecção pelo *Helicobacter pylori* interfere nos indicadores antropométricos, acarretando modificação ponderal e alterações laboratoriais.

5. Objetivos

5.1 Objetivo geral

Avaliar se a infecção pelo *H. pylori* está associada com o Índice de Massa Corporal, em pacientes dispépticos funcionais.

5.2 Objetivos Específicos

- Comparar os parâmetros metabólicos laboratoriais: colesterol total, triglicérides e glicemia, em pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivo vs *H. pylori* negativo
- Comparar outros parâmetros clínicos nutricionais: circunferência da cintura, relação cintura-quadril, nos dois grupos de pacientes
- Avaliar o papel das diferentes gastrites histológicas no estado nutricional clínico e laboratorial

6. ARTIGO CIENTÍFICO A SER SUBMETIDO

Potential Association of *Helicobacter pylori* Infection in the Anthropometric and Metabolic Indicators of Functional Dyspeptic Patients

Authors

Luiza Vitelo Andrighetto; Luiz Edmundo Mazzoleni; Pâmela Schitz Von Reisswitz; Felipe Mazzoleni; Carlos Fernando de Magalhães Francesconi; Tobias Milbradt; Daniel Simon; Diego Uchoa

ABSTRACT

Background and aim The number of people that are overweight has increased considerably and overweight/obesity have been considered major public health problems. Gastric infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) affects about 50% of the world population and it is associated to many diseases. Some studies have demonstrated a possible association between *H. pylori* and the nutritional status, but with controversial results. The objective of this study was to evaluate if *H. pylori* infection is associated with anthropometric and metabolic indicators.

Population and Methods cross-sectional study with 641 functional dyspeptic patients according to Rome III criteria was evaluated, 423 *H. pylori* positives and 218 *H. pylori* negatives. Patients were submitted to upper digestive endoscopy with gastric biopsy. Histologic examination was performed by 2 pathologists who were unaware of the patient's allocation group. *H. pylori* status was defined when urease test and histopathology results (Hematoxylin-Eosin and Giemsa) were both in agreement regarding the tests being positive or negative. In case of disagreement, a third pathologist was consulted. Anthropometric evaluation determined the body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR). Fasting blood glucose, cholesterol and triglycerides laboratory evaluations were carried out. The primary outcome of the study was the comparison of nutritional clinical and laboratory parameters, among positive vs negative *H. pylori* patients.

Results: The percentage of female patients was 80% and the sample mean age was 46±13.2 years. At the total patient's sample, 53.4% presented the BMI ≥ 25 kg/m². The BMI mean for

the positive *H. pylori* patients and negative was 26.3 ± 4.5 kg/m² and 25.5 ± 4.9 kg/m², respectively (p=0.01). The proportion of patients with BMI ≥ 25 kg/m² for *H. pylori* positive patients was 56.8% and for *H. pylori* negative was 46.7% (p=0.02). The mean of WC at *H. pylori* positive group and *H. pylori* negative group was 82 ± 11 cm and 80 ± 12 cm respectively (p=0.007). The proportion of the patients with increased WC was 46.9% for *H. pylori* positive patients and 37.9% for *H. pylori* negative (p=0.04). The mean of WHR at *H. pylori* positive e *H. pylori* negative patients was 0.82 ± 0.08 and 0.80 ± 0.08 respectively (p=0.01). The proportion of patients that presented increased WHR was 29.6% for the *H. pylori* positive and 21.7% for the *H. pylori* negative patients (p=0.053). There were no statistically significant differences at fasting glucose, cholesterol and triglycerides levels between *H. pylori* positive and negative patients. However, a multivariable analysis did not show any association between *H. pylori* infection and clinical or laboratory nutritional parameters. Years of education, regional local tea consumption, gastric mucosal inflammation and atrophy were independently associated with *H. pylori* infection in the logistic regression analysis.

Conclusion: Our data did not demonstrate an association between *H. pylori* infection and anthropometric parameters and metabolic indicators. These results point to the risk of analyzing the *H. pylori* relationship vs anthropometric and metabolic indicators only considering the bacterium, without valuing the effect of clinical and demographic data on nutritional parameters.

Key-words: body mass index, body mass, *Helicobacter pylori*, obesity, overweight.

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) considers overweight as one of the major public health problems in the world,¹ and the number of people classified as overweighted and obese have increased considerably in occidental countries.² The estimate is that, in 2025, near 2,3 billion adults will be overweighted and more than 700 million people will be obese. And,

if nothing is done to change the current picture, the number of overweighted and obese children in the world could reach 75 million.¹

The *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection also has been considered as public health problem. It is estimated that approximately 50% of world population it being infected with the bacteria.³ The gastric infection with *H. pylori* is associated with chronic gastritis, peptic gastric and duodenal ulcers, gastric cancer, MALT lymphoma⁴ and functional dyspepsia.⁵ This infection has been investigated as a potential interference factor in gastric hormones, as leptin and ghrelin. As these hormones play an important role in energetic homeostasis,⁶ changes in its levels could be related to changes in body weight.

Studies who evaluated the relationship between *H. pylori* infection with body mass index (BMI) and other nutritional parameters, demonstrated controversial results. Some epidemiological studies have demonstrated that *H. pylori* infection may be related to increased BMI⁷, other found no association between the infection and BMI^{8,9} or even found that the bacterium could be associated with lower BMI¹⁰ or retarded growth¹¹⁻¹³. One study showed that eradication of *H. pylori* may increase BMI¹⁴. Two meta-analyzes did not demonstrate association of BMI with *H. pylori* status^{15,16} but another review found an inverse association between BMI and infection¹⁷

Therefore, the literature remains controversial between the relation of the *H. pylori* infection and nutritional status. This study aimed to assess if the *H. pylori* infection is associated with anthropometric and metabolic indicators.

Methods

Study Design

A cross-sectional study carried out at the Department of Gastroenterology from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Population

Functional dyspepsia patients with according to the Rome III criteria, of both sexes and older than 18 years, from HEROES (Helicobacter Eradication Relief Of Dyspeptic Symptoms) Trial¹⁸, that were selected between November 2006 and June 2008, participated in this study. Exclusion criteria were: predominant symptoms of heartburn or irritable bowel syndrome, previous history of peptic ulcer disease; clinical manifestations of organic diseases: anorexia, anemia, dysphagia, digestive bleeding, weight loss greater than 10% of body weight and abnormal physical exam suggestive of organic diseases; a clinical picture suggestive of symptomatic biliary colic; previous upper endoscopic investigation with organic alterations; gastrointestinal surgery; previous treatment for *H. pylori*; presence of significant comorbidities (hepatopathies, heart diseases, nephropathies and neuropathies); prior diagnosis of systemic diseases or use of medications that are known to interfere with the motility or sensitivity of the upper gastrointestinal tract; gestation or women of childbearing potential; subjects with endoscopic findings other than gastritis, duodenitis or hiatal hernia: low intellectual level that impairs adequate understanding of the study procedures; not acceptance in participating in the study and/or signing the written informed consent.

Study Procedures

At the screening visit were performed medical history, demographic data evaluation and physical exam with anthropometric measurements. Subjects who met the inclusion criteria and did not present exclusion criteria were referred for laboratory tests and upper gastrointestinal endoscopy.

Endoscopies were performed at HCPA. All endoscopic procedures were performed by two experienced endoscopists. In cases of disagreement between endoscopic diagnoses between the first two examiners, a third endoscopist was consulted. Gastric biopsies of the

antrum, incisura angularis and body were collected. Histological gastritis were classified according to the Histological Classifications of Sydney.¹⁹

The positivity of *H. pylori* was evaluated by urease test and gastric histology (Hematoxylin-eosin and Giemsa), and it should be positive for both methods. In case of divergences in the results, another pathologist defined the result.

Two trained nutritionists performed the anthropometric measurements at screening visit. BMI was calculated by dividing body weight (kg) with squared height (m²). Height and weight were measured with calibrated anthropometric scale and stadiometer. The capacity of the scale was 200 kilograms (range 100g) and maximum height of stadiometer was 2.00 meters (range 1.0cm). The weight was measured with the patient barefoot and with light clothing. Height was measured where the individual presented barefoot, standing erect, with his gaze pointed towards the horizon. Overweight was defined as BMI equal to or greater than 25kg/m² and less than 29.9kg/m², and obesity was defined as BMI equal to or greater than 30 kg/m².²⁰

Measurements of circumference were measured with flexible tape (scale in millimeters). Waist circumference was the closest measure between the iliac crest and the last rib and hip circumference was tailor-made at the maximum protrusion level of the gluteal muscles. WC was defined as elevated when equal to or greater than 94 cm for men and equal to or greater than 80 for women. WHR was defined as elevated when the result was greater than 0.9 for men or greater than 0.8 for women, according to WHO²¹.

Laboratory tests were collected in fasting: total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and glucose. The normal levels was defined: Fasting Blood Glucose <100mg/dL,²² total cholesterol <190mg/dl, HDL cholesterol>40mg/dl, LDL cholesterol <130mg/dl and triglycerides <150mg/dl.²³

Statistical analysis

The variables were analyzed through the SPSS program (Statistical Package for Social Sciences) version 21.0. The quantitative variables were presented by mean and standard deviation and categorical variable by absolute (n) and relative (%) frequencies. The categorical variable was assessed using chi-square and quantitative variables were evaluated using Student's t-test or Mann-Whitney test, according to the results of the Shapiro-Wilk normality test. Odds ratio and 95% confidence intervals for association between *H. pylori* and socio-demographic characteristics and nutritional parameters, clinical and laboratory were estimated using binary logistic regression. The variables that presented $p < 0.20$ values in the bivariate analysis were included in the initial multivariable model. The final multivariable analysis model was established through the gradual removal of covariates, starting with the variable with the highest p value. Co-variables with borderline associations, for which clinical and/or biological relevance was assumed, were maintained in the final model. All the p values are two-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical Considerations

An Institutional Review Board approval was obtained from the local ethics committee. Written informed consent was obtained from all patients prior to enrollment. None of the authors of this study presented conflicts of interest.

RESULTS

The mean age of the 641 participants was 46 years (S.D 13.2) and 80% were female. Table 1 shows the baseline characteristics of the study participants. The *H. pylori* positive group had lower years of schooling and had more local tea drinkers (mate) than the *H. pylori* negative group. There was a positive association between the status of *H. pylori* and the presence of gastric inflammation, mucosal atrophy and intestinal metaplasia. No other statistically significant differences were found.

Table 1. Characteristics of the participants of the study according to *H. pylori* status.

Characteristics	Overall (n = 641)	<i>H. pylori</i> (+) (n=423)	<i>H. pylori</i> (-) (n=218)	<i>p</i>
Age in years – mean (SD)	46.0(13.2)	46.1 (12.5)	45.9 (14.4)	0.896
Sex				0.527
Female	513(80.0)	335 (79.2)	178(81.7)	
Skin color				0.423
White skin	500(78.1)	326 (77.1)	174 (80.2)	
Years of schooling				
>10 years	298(46.6)	179 (42.4)	119 (54.8)	0.004
Smoking status				0.368
Never/former	523(81.7)	341 (80.6)	182 (83.9)	
Current	117(18.3)	82 (19.4)	35 (16.1)	
Alcohol consumption				>0.999
Never/former	575(89.8)	380 (89.8)	195 (89.9)	
Current	65(10.2)	43 (10.2)	22 (10.1)	
Coffee				0.894
Drinkers	421(65.8)	277 (65.5)	144 (66.4)	
Local tea drinkers (Mate)				0.001
Drinkers	270(42.2)	198 (46.8)	72 (33.2)	
Functional dyspepsia categories				0.127
Epigastric pain syndrome	321(50.2)	202 (47.9)	119 (54.6)	
Postprandial distress syndrome	319(49.8)	220 (52.1)	99 (45.4)	
Corpus histology – no. (%)				
Inflammation: moderate to severe	114(23.9)	102(32.2)	12(7.5)	<0.001
Activity: moderate to severe	68(14.3)	62(19.6)	6(3.8)	<0.001
Antrum histology – no. (%)				
Inflammation: moderate to severe	222(46.5)	219(69.1)	3(1.9)	<0.001
Activity: moderate to severe	134(28.1)	132(41.6)	2(1.3)	<0.001
Corpus/antrum atrophy – no. (%)	35(5.5)	9(2.1)	26(11.9)	<0.001
Corpus/antrum intestinal metaplasia– no. (%)	92(14,4)	77(18.2%)	15(6.9%)	<0.001

p<0.05; SD: standard deviation

At the total patients sample, 53.4% had BMI \geq 25kg/m. In univariate analysis, the BMI mean for the *H. pylori*-infected patients (26.3 \pm 4.5) was significantly higher than uninfected group (25.5 \pm 4.9) (p=0.01). The proportion of patients with BMI \geq 25 kg/m² for *H. pylori* positive patients was 56.8% (222/391) and for *H. pylori* negative patients was 46.7% (91/195) (p=0.02). The proportion of patients with increased waist circumference was 43.9% (184/392) for *H. pylori* positive patients and 37.9% (75/198) for *H. pylori* negative (p=0.04). The mean of WHR in *H. pylori* positive e *H. pylori* negative patients was 0.82 \pm 0.08 and 0.80 \pm 0.08, respectively (p=0.01). The proportion of patients that presented increased WHR was 29.6% (116/392) for the *H. pylori* positive and 21.7% (43/198) for the *H. pylori* negative patients (p=0.053) (Table 2). However, after multivariate analysis none of these data were statistically significant. Years of schooling (OR=2.494 – 95%CI 1.431-4.347, p=0.001), regional local tea consumption (OR=1.888 - 95% CI 1.062-3.357, p=0.030), gastric mucosal inflammation (OR=35.673 - 95% CI 8.957-142.079, p<0.001) were independently associated with *H. pylori* infection in the logistic regression analysis.

As shown in Table 2, any association between *H. pylori* infection and laboratory nutritional parameters were found.

Table 2. Clinical and laboratory nutritional parameters of the participants according to *H. pylori* status.

Characteristics	Overall (n=641)	<i>H. pylori</i> (+) (n=423)	<i>H. pylori</i> (-) (n=218)	<i>p</i>
BMI categories (n=586)*				
Mean (SD)	26.1(4.7)	26.3±4.5	25.5±4.9	0.01
≥ 25 kg/m ² – no. (%)	313(53.4)	222(56.8)	91(46.7)	0.021
Waist circumference (cm) (n=590)*				
Mean (SD)	81.29(11.2)	82±11	80±12	0.007
≥94 in men ≥80 in women - no. (%)	259(43.9)	184(46.9)	75(37.9)	0.04
Waist to hip ratio (n=590)*				
Mean (SD)	0.81±0.08	0.82±0.08	0.80±0.08	0.014
>0.9 in men or >0.85 in women– no. (%)	159(26.9)	116(29.6)	43(21.7)	0.053
Total cholesterol in mg/dL (n = 487)*				
Mean (SD)*	199.6 (42.5)	200±43	198±41	0.44
Normal levels (<190 mg/dL) – no. (%)	214(43.9)	138 (42.6)	76 (46.6)	0.454
Altered levels (≥ 190 mg/dL) – no. (%)	273(56.1)	186(57.4)	87(53.4)	
HDL cholesterol in mg/dL (n = 487)*				
Mean (SD)	49.9±13.5	51±14	49±13	0.094
Normal levels (>40 mg/dL) – no. (%)	354(72.7)	230 (71.0)	124(76.1)	0.280
Altered levels (≤40 mg/dL) – no. (%)	133(27.3)	94(29.0)	39(23.9)	
LDL cholesterol in mg/dL (n = 487)*				
Mean (SD)*	123.0(36.0)	124±76	121±34	0.57
Normal levels (<130 mg/dL) – no. (%)	291(59.8)	188(58.0)	103(63.2)	0.318
Altered levels (≥ 130 mg/dL) – no. (%)	196(40.2)	136(42.0)	60(36.8)	
Triglycerides in mg/dL (n = 487)*				
Normal levels (<150 mg/dL) – no. (%)	352(72.3)	227(70.1)	123(75.5)	0.315
Altered levels (≥ 150 mg/dL) – no. (%)	135(27.7)	95(29.3)	40(24.5)	
Fasting glucose in mg/dL (n= 386)*				
Mean (SD)	93.1(20.5)	94±21	91±18	0.14
Normal levels (<100 mg/dL) – no. (%)	301(78.0)	232(77.1)	69(81.2)	0.511
Altered levels (≥ 100 mg/dL) – no. (%)	85(22.0)	69(22.9)	16(18.8)	

*reduced n by missing data; BMI: body mass index; Normal BMI (BMI < 25 kg/m²); Overweight/Obese (BMI ≥ 25 kg/m²); SD: standard deviation; *p<0.05;

DISCUSSION

This study demonstrated that, although *H. pylori* infection has been associated with increase BMI, WC and WHR in a univariate analysis, the multivariate analysis did not demonstrate any association between *H. pylori* and clinical or laboratory nutritional status in this homogeneous population of functional dyspeptic patients. Low level of schooling and local tea consumption had a positive association with higher prevalence of infection, and the *H. pylori* were associated with higher rates of inflammation and gastric epithelial atrophy.

The results of studies on the relationship between *H. pylori* infection and nutritional status are conflicting. If this infection increases, decreases or has no influence on BMI or in the others nutritional parameters, it is not adequately clarified by the medical literature yet. Our data are consistent with the epidemiological study Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)⁸, which found no relationship between *H. pylori* and overweight. The status of *H. pylori* and BMI were determined in 7003 participants. The baseline demographic characteristics of overweight and normal weight participants differed in all variables (age, sex, race, cigarette smoking, alcohol consumption, mean years of education and *H. pylori* status). In the univariate analysis the BMI was slightly higher in patients with the infection, but after adjusted analysis of confounding covariates, this association was not statistically significant. Our results are also similar with other studies that found no association between BMI and *H. pylori* infection.^{24,25}

However, a study of the Chinese population with 2050 subjects, which used only one test (carbon urea breath test) for the diagnosis of *H. pylori* infection, found that the *H. pylori* positive group had significantly higher levels of BMI than negative group (25,32 vs 24,95, $p = 0,008$).²⁶ Potential confounders were controlled for the following three models: Model 1 was adjusted for age and gender; Model 2 was adjusted for all variables in model 1 plus smoking status, drinking status, hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes and

dyslipidemia. After adjustment for gender and age (model 1) the *H. pylori* positive group showed positive association with BMI. The association remained statistically significant after additional adjustment of model 2. Finally, after adjustment for all variable in model 2 plus white blood cell count (WBCC), although BMI levels still showed positive association with the *H. pylori* positive group, the statistical significance disappeared ($p=0,053$). However, this study did not analyze the schooling of this population, which in our study showed to be an important variable of confusion. Another retrospective study, with 3039 Chinese, found no difference between *H. pylori* status and BMI, even after adjusting for potential cofounders such as age, gender, marital status, underlying diseases, LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, triglycerides, and fasting blood glucose. The diagnosis of *H. pylori* infection was evaluated only by serology.²⁷

One study revised articles that reported the prevalence of *H. pylori* with samples greater than 100 individuals in developed countries, with gross domestic product (GDP) >25.000 US\$/person/year and found an inverse correlation between *H. pylori* and obesity or overweight. This inverse association between *H. pylori* prevalence and overweight remained significant after analysis adjusted for GDP per capita.¹⁷ However, no additional analyzes were performed to evaluate whether this correlation was related to possible significant confounding factors, such as age, schooling, smoking. Nevertheless, another meta-analysis of cross-sectional data using bidirectional Mendelian randomization did not find evidence for a clinically relevant association between *H. pylori* and BMI.¹⁶ The status of *H. pylori*, adjusted for age and gender, remained association not statistically significant with obesity ($BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$).

A small clinical study, randomized, placebo-controlled, developed in Japan with 90 patients, associated *H. pylori* eradication with an increase in BMI of 0.8kg/m^2 over 3 years post-eradication.²⁸ This result evaluated only patients who effectively eradicated *H. pylori*

(n=37) and did not describe multivariable analysis to see if this weight gain could be associated with other variables. Similar finding was observed in another randomized, placebo-controlled study developed in England where patients who eradicated the bacteria gained more than 3kg compared to the placebo group. In the screening visit, participants infected with *H. pylori* were heavier than uninfected individuals, but after adjusted analysis, it was not confirmed as significant (0,4 kg, IC 95%: -0.47, 1.22). The BMI also did not differ by status of *H. pylori* (0,3 kg / m² adjusted, IC 95%: 0.0, 0.57).¹⁴ Patients who was diagnosed with *H. pylori* infection (n = 1558) were randomized between the intervention and control groups. In the intervention group, more participants gained at least 3 kg over 6 months following randomisation (138/720, 19%) compared with the placebo group (92/706, 13%), giving an OR of 1.58 (1.19, 2.10). There was also a greater proportion of obese participants in the eradication group (26%) compared with the placebo group (22%), but this was not statistically significant. However, follow-up of this study was limited to 6 months post-treatment and possible lifestyle changes that may have influenced BMI were not re-checked after 6 months of follow-up.¹⁴

The inflammatory response induced by *H. pylori* infection causes changes in the gastric environment, which could causes changes in metabolism and interfere with the behavior food intake and caloric homeostasis, among other factors, due to the potential influence on production of gastric leptin and ghrelin.²⁹ Energy homeostasis in humans depends on central-acting hormones such as ghrelin and leptin. During the fasting state ghrelin concentration is elevated, increasing the appetite and signaling food intake, occurring a decrease of this concentration after feeding. Ghrelin decreases energy expenditure and promotes weight gain.³⁰ In contrast, leptin produced primarily by adipocytes, reduces appetite and increases energy use.³¹ Gastric epithelium expresses both ghrelin and leptin (and their

receptors) and inflammation in the gastric mucosa could potentially modify the production of these hormones.³²

Some studies have provided explanations about the possible effects of *H. pylori* eradication: the eradication would increase gastric secretion of ghrelin, which would lead to increased appetite and weight gain.^{33,34} In one study, the ghrelin concentrations were determined in 160 patients with normal BMI (110 were *H. pylori* positive and 50 negative). Plasma ghrelin concentrations, gastric ghrelin mRNA and the number of positive cells in the gastric mucosa were significantly lower in *H. pylori* positive. The severity of gastric atrophy was assessed by serum pepsinogen concentrations. Patients infected with *H. pylori* had lower serum levels of pepsinogen. Low concentrations of pepsinogen were significantly associated with lower plasma ghrelin concentrations. Therefore, patients infected with *H. pylori* had lower serum ghrelin levels than those not infected. These findings suggest that decreased gastric ghrelin production in association with atrophic gastritis induced by *H. pylori* infection is responsible for decreased plasma ghrelin concentration.³³

Another explanation would be changes in gastric leptin. A study with 201 patients *H. pylori* positive with chronic gastritis, were evaluated by gastric biopsy to verify the presence of leptin in the gastric mucosa and underwent eradication therapy. The patients were evaluated through BMI and serum levels of leptin. Gastric mucosa biopsies were obtained from 40 patients 3 months after eradication therapy. *H. pylori* infection significantly increased the expression of gastric leptin. In addition, eradication of *H. pylori* significantly reduced gastric leptin expression, with a concomitant increase in BMI. In contrast, serum levels of leptin did not change significantly after *H. pylori* eradication. This study suggests that gastric leptin could play a role in weight gain after *H. pylori* eradicating.³⁵

Strength of this study lies in its being conducted in a single-center, which allowed clinical, nutritional, endoscopic and histological evaluation to be performed by a small

number of trained physicians and nutritionists. A large sample size and data collected by questionnaire for demographic and lifestyle factors allowed adjustment for possible confounding factors affecting nutritional assessment. Endoscopy in all patients allowed the evaluation of a homogeneous sample of patients with the same disease (functional dyspepsia) avoiding serious confounding factors that may occur in studies that analyzed the nutritional status of individual with different diseases. The rigor in the determination of *H. pylori* positivity, confirmed using two methods, urease test and gastric histology lead to a lower chance of error in the determination of *H. pylori* status. Furthermore, standardized anthropometric measurements recorded by two expert dietitians minimized the chance of measurement errors and overcame problems associated with self-reported measurements. This study presents some limitations: it was conducted in a single center, a characteristic that may limit its external validity, though we believe the predominantly white sample of European descent is representative of the Western population; and most participants were women.

Therefore, although there is biological plausibility for a potential influence of *H. pylori* infection on nutritional status, literature data on this relationship remain quite conflicting. Studies that did not evaluate homogeneous samples of dyspeptic patients, because they had not performed endoscopic examinations, may have studied different types of diseases, with different repercussions on nutritional status. Other studies have used only self-rated nutritional assessment of patients, which may have reduced the reliability of the results. The investigation of *H. pylori* infection with a diagnostic test alone has not been accepted in the literature, because of the reduction of sensitivity and specificity in the diagnosis of the bacterium. But, as demonstrated by our results, the main confounding factor may have been the low valuation of demographic and environmental confounders. Poor schooling is a factor of body weight gain, and is also a risk factor for *H. pylori* infection. Without adequate evaluation of these two variables, as in many studies, weight gain may be erroneously

associated with *H. pylori* and not with the level of schooling, which may be the cause of weight gain.

In summary, in this cross-sectional study in a homogeneous population of functional dyspeptic patients, there was no significant association between *H. pylori* and nutritional status after multivariate analysis. The present findings indicate that clinicians should not be overly concerned about the risk of developing nutritional changes in *H. pylori* positive functional dyspepsia patients offered eradication therapy. More studies are needed to assess nutritional status after bacterial eradication.

REFERENCES

1. World Health Organization. WORLD HEALTH STATISTICS - MONITORING HEALTH FOR THE SDGs. *World Heal. Organ.* 1.121 (2016). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
2. Malik, V. S., Willett, W. C. & Hu, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **9**, 13–27 (2012).
3. Crowe SE, MD, FRCPC,FACP,FACG, A. Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Up to Date* Available at: http://www.uptodate.com/contents/bacteriology-and-epidemiology-of-helicobacter-pylori-infection?source=search_result&search=Bacteriology+and+epidemiology+of+Helicobacter+pylori+infection&selectedTitle=1~150. (Accessed: 18th November 2017)
4. Eslick, G. D., Lim, L. L.-Y., Byles, J. E., Xia, H. H.-X. & Talley, N. J. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 2373–2379 (1999).
5. Lan, L. *et al.* Symptom-based tendencies of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* **17**, 3242–7 (2011).
6. Klok, M. D., Jakobsdottir, S. & Drent, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.* **8**, 21–34 (2007).
7. Ekesbo, R., Nilsson, P. M., Lindholm, L. H., Persson, K. & Wadström, T. Combined seropositivity for H. pylori and C. pneumoniae is associated with age, obesity and social factors. *J. Cardiovasc. Risk* **7**, 191–5 (2000).
8. Cho, I. *et al.* Helicobacter pylori and overweight status in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* **162**, 579–584 (2005).
9. Dore, M. P., Pes, G. M., Sferlazzo, G., Marras, G. & Bassotti, G. Role of *Helicobacter pylori* Infection in Body Height of Adult Dyspeptic Patients. *Helicobacter* **21**, 575–580 (2016).
10. Wu, M.-S., Lee, W.-J., Wang, H.-H., Huang, S.-P. & Lin, J.-T. A Case-Control Study of Association of Helicobacter pylori Infection With Morbid Obesity in Taiwan. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1552 (2005).
11. Thomas, J. E. *et al.* Early Helicobacter pylori colonisation: the association with growth

- faltering in The Gambia. *Arch. Dis. Child.* **89**, 1149–54 (2004).
12. Mera, R. M. *et al.* Effects of a New *Helicobacter pylori* Infection on Height and Weight in Colombian Children. *Ann. Epidemiol.* **16**, 347–351 (2006).
 13. Bravo, L. E. *et al.* Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **37**, 614–9 (2003).
 14. Lane, J. A. *et al.* Randomised clinical trial: *Helicobacter pylori* eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **33**, 922–9 (2011).
 15. Danesh, J. & Peto, R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *Bmj* **316**, 1130–1132 (1998).
 16. Den Hollander, W. J. *et al.* *Helicobacter pylori* colonization and obesity – a Mendelian randomization study. *Nature* **7**, (2017).
 17. Lender, N. *et al.* Review article: associations between *Helicobacter pylori* and obesity - an ecological study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **40**, 24–31 (2014).
 18. Mazzoleni, L. E. *et al.* *Helicobacter pylori* Eradication in Functional Dyspepsia. *Arch. Intern. Med.* **171**, 1929 (2011).
 19. Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H. & Correa, P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* **20**, 1161–81 (1996).
 20. OMS. Factors Influencing the development of overweight and obesity. *Obesity preventing and managing the global epidemic* 114–118 (1997). doi:5th june 1997
 21. Consultation, W. H. O. OBESITY : PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC Report of a. (2000). doi:ISBN 92 4 120894 5
 22. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. *Assoc. Bras. para o Estud. da Obesidade e da Síndrome Metabólica* **4**, (2016).
 23. SBC. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq. Bras. Cardiol.* **109**, 76 (2017).
 24. Kyriazanos, I. D. *et al.* The incidence of *Helicobacter pylori* infection is not increased among obese young individuals in Greece. *J. Clin. Gastroenterol.* **34**, 541–6
 25. Archimandritis, A. J. *et al.* The incidence of *Helicobacter pylori* is not increased in obese people, but the risk of duodenal ulcer is higher in H. pylori-positive people of high obesity. *J. Clin. Gastroenterol.* **36**, 184–5 (2003).
 26. Zhang, Y. *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J. Infect. Dev. Ctries.* **9**, 945–53 (2015).

27. Xu, M.-Y., Liu, L., Yuan, B.-S., Yin, J. & Lu, Q.-B. Association of obesity with *Helicobacter pylori* infection: A retrospective study. *World J. Gastroenterol.* **23**, 2750 (2017).
28. Kamada, T. *et al.* The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18**, 245–52 (2003).
29. Blaser, M. J. & Atherton, J. C. *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. *J. Clin. Invest.* **113**, 321–333 (2004).
30. Tschöp, M., Smiley, D. L. & Heiman, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* **407**, 908–913 (2000).
31. Halaas, J. L. *et al.* Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **269**, 543–6 (1995).
32. Liew, P.-L., Lee, W.-J., Lee, Y.-C. & Chen, W.-Y. Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients. *Obes. Surg.* **16**, 612–9 (2006).
33. Osawa, H. *et al.* Impaired Production of Gastric Ghrelin in Chronic Gastritis Associated with *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 10–16 (2005).
34. Tatsuguchi, A. *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Ghrelin Expression in Human Gastric Mucosa. *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 2121–2127 (2004).
35. Azuma, T. *et al.* Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* **49**, 324–329 (2001).

7. CONCLUSÃO

Os nossos dados não demonstraram associação entre a infecção pelo *H. pylori* e parâmetros nutricionais clínicos e laboratoriais. Esses resultados alertam para o risco de analisar a relação *H. pylori* vs estado nutricional apenas considerando a bactéria, sem valorizar o efeito de dados clínicos e demográficos sobre os parâmetros nutricionais.

8. PERSPECTIVAS

Diversas hipóteses foram geradas a partir dos dados obtidos e, por isso, como principais perspectivas do presente trabalho temos:

a) Avaliar o papel de variáveis demográficas e ambientais no estado nutricional clínico e laboratorial dessa população de dispépticos funcionais

b) A avaliação isolada da associação da infecção pelo *H. pylori* com parâmetros nutricionais não é válida porque outras variáveis confundidoras, tais como o nível educacional, podem estar associadas com maior prevalência da infecção e serem a real causa das alterações nutricionais encontradas em indivíduos *H. pylori* positivos.

c) A presença do *H. pylori* não foi associada com alterações nutricionais. Essa informação pode auxiliar a tomada de decisão dos clínicos, quando devem decidir sobre a indicação do tratamento de erradicação dessa infecção.

d) Para complementar as informações sobre esse tema, seriam importantes estudos randomizados, com poder suficiente para avaliarem os efeitos da erradicação do *H. pylori* sobre o estado nutricional.

REFERENCIAS

1. Marshall, B. J. & Warren, J. R. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. *Lancet* **323**, 1311–1315 (1984).
2. Goodwin, C. S. & Armstrong, J. A. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **9**, 1–13 (1990).
3. Perez-Perez, G. I. & Blaser, M. J. *Campylobacter and Helicobacter. Medical Microbiology* (University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996).
4. Hunt, R. H., Malatjalian, D., Tanton, R. & al., et. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Med.* **100**, 42S–50S; discussion 50S–51S (1996).
5. Talley, N. J., Janssens, J., Lauritsen, K., Rácz, I. & Bolling-Sternevald, E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* **318**, 833–7 (1999).
6. Hunt, R. H. *et al.* *Helicobacter pylori* in developing countries. World gastroenterology organisation global guideline. *J. Gastrointest. Liver Dis.* **20**, 299–304 (2011).
7. Malaty, H. M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **21**, 205–214 (2007).
8. Mazzoleni, L. E. & Mazzoleni, F. M. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. *Rev. Bras. Med.* **67**, 12 (2010).
9. Parente, J.M.L.; Borges Da Silva, B.; Palha-Dias, M.P.S.; Zaterka, S. . & Nishimura, N.F. & Zeitune, J. M. *Helicobacter Pylori* Infection in Children of Low and High Socioeconomic Status in Northeastern Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg* **75**, 509–512 (2006).
10. Almeida Cunha, R. P. *et al.* Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **97**, 382–386 (2003).
11. Zaterka, S., Eisig, J. N., Chinzon, D. & Rothstein, W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter* **12**, 82–88 (2007).
12. Mazzoleni, L. E. *et al.* Clinical Outcomes of Eradication of *Helicobacter pylori* in Nonulcer Dyspepsia in a Population with a High Prevalence of Infection: Results of a 12-Month Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *Dig. Dis. Sci.* **51**, 89–98 (2006).
13. Lan, L. *et al.* Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* **17**, 3242–7 (2011).
14. Mazzoleni, L. E. *et al.* *Helicobacter pylori* Eradication in Functional Dyspepsia. *Arch. Intern. Med.* **171**, 1929 (2011).
15. Wisniewski, R. M. & Peura, D. A. *Helicobacter pylori*: beyond peptic ulcer disease. *Gastroenterologist* **5**, 295–305 (1997).
16. Uemura, N. *et al.* *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* **345**, 784–789 (2001).
17. Hartgrink, H. H., Jansen, E. P., van Grieken, N. C. & van de Velde, C. J. Gastric cancer. *Lancet* **374**, 477–490 (2009).
18. Eck, M. *et al.* MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* **112**, 1482–1486 (1997).

19. Eslick, G. D., Lim, L. L., Byles, J. E., Xia, H. H. & Talley, N. J. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **94**, 2373–2379 (1999).
20. Warren, J. R. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **29**, 705–51 (2000).
21. Laine, L., Hopkins, R. & Girardi, L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the united states been overstated?. A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol.* **93**, 1409–1415 (1998).
22. Corley, D. A. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* **57**, 727–33 (2008).
23. Moayyedi, P. *et al.* *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* **121**, 1120–6 (2001).
24. Rodrigues, L., Miler De Faria, C., Geoczze, S. & Chehter, L. *Helicobacter pylori* ERADICATION DOES NOT INFLUENCE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. *Arq Gastroenterol* **56**, (2012).
25. Malfertheiner, P., Selgrad, M. & Bornschein, J. *Helicobacter pylori*. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **28**, 608–614 (2012).
26. Figura, N. *et al.* Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* **15**, 60–68 (2010).
27. Malfertheiner, P. & Selgrad, M. *Helicobacter pylori* infection and current clinical areas of contention. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **26**, 618–623 (2010).
28. Jukic, A. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. *Ther. Clin. Risk Manag.* **13**, 933–938 (2017).
29. Niccoli, G. *et al.* Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Coron. Artery Dis.* **21**, 217–221 (2010).
30. Suzuki, H., Franceschi, F., Nishizawa, T. & Gasbarrini, A. Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* **16**, 65–69 (2011).
31. Al-Ghamdi, A., Jiman-Fatani, A. A. & El-Banna, H. Role of *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus in coronary artery disease. *Pak. J. Pharm. Sci.* **24**, 95–101 (2011).
32. Kowalski, M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J. Physiol. Pharmacol.* **52**, 3–31 (2001).
33. Park, M. J. *et al.* Association between *Helicobacter pylori* Seropositivity and the Coronary Artery Calcium Score in a Screening Population. *Gut Liver* **5**, 321–327 (2011).
34. Sharma, V. & Aggarwal, A. *Helicobacter pylori*: Does it add to risk of coronary artery disease. *World J. Cardiol.* **7**, 19–25 (2015).
35. Vitale, G. *et al.* Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* **57**, 369–77 (2011).
36. Xia, W., Zhang, X., Wang, J., Sun, C. & Wu, L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects

- by H. pylori eradication. *Br. J. Nutr.* **108**, 357–362 (2012).
37. Malik, R., Guleria, K., Kaur, I., Sikka, M. & Radhakrishnan, G. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy - a pilot study. *Indian J. Med. Res.* **134**, 224–31 (2011).
 38. Franceschi, F. *et al.* Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism. *World J. Gastroenterol.* **20**, 12809–17 (2014).
 39. Stopeck, A. Links between Helicobacter pylori infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch. Intern. Med.* **160**, 1229–30 (2000).
 40. Kaptan, K. *et al.* Helicobacter pylori-is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch. Intern. Med.* **160**, 1349–53 (2000).
 41. Howden, C. W. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J. Clin. Gastroenterol.* **30**, 29–33 (2000).
 42. Cohen, H., Weinstein, W. M. & Carmel, R. Heterogeneity of gastric histology and function in food cobalamin malabsorption: absence of atrophic gastritis and achlorhydria in some patients with severe malabsorption. *Gut* **47**, 638–45 (2000).
 43. Rosenstock, S. J., Jørgensen, T., Andersen, L. P. & Bonnevie, O. Association of Helicobacter pylori infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand. J. Public Health* **28**, 32–40 (2000).
 44. Kopáčová, M. *et al.* Body indices and basic vital signs in Helicobacter pylori positive and negative persons. *Eur. J. Epidemiol.* **22**, 67–75 (2007).
 45. Kyriazanos, I. D. *et al.* The incidence of Helicobacter pylori infection is not increased among obese young individuals in Greece. *J. Clin. Gastroenterol.* **34**, 541–6
 46. Archimandritis, A. J. *et al.* The incidence of Helicobacter pylori is not increased in obese people, but the risk of duodenal ulcer is higher in H. pylori-positive people of high obesity. *J. Clin. Gastroenterol.* **36**, 184–5 (2003).
 47. Thomas, J. E. *et al.* Early Helicobacter pylori colonisation: the association with growth faltering in The Gambia. *Arch. Dis. Child.* **89**, 1149–54 (2004).
 48. Mera, R. M. *et al.* Effects of a New Helicobacter pylori Infection on Height and Weight in Colombian Children. *Ann. Epidemiol.* **16**, 347–351 (2006).
 49. Bravo, L. E. *et al.* Impact of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **37**, 614–9 (2003).
 50. WHO | Obesity and overweight. *WHO* (2017).
 51. Consultation, W. H. O. OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC Report of a. (2000). doi:ISBN 92 4 120894 5
 52. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. *Assoc. Bras. para o Estud. da Obesidade e da Síndrome Metabólica* **4**, (2016).
 53. Rezende, F. A. C., Rosado, L. E. F. P. L., Franceschini, S. do C. C., Rosado, G. P. & Ribeiro, R. de C. L. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. *Rev. Bras. Med. do Esporte* **16**, 90–94 (2010).
 54. Pinheiro, A. R. de O., Freitas, S. F. T. de & Corso, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev. Nutr.* **17**, 523–533 (2004).
 55. Malik, V. S., Willett, W. C. & Hu, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy

- implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **9**, 13–27 (2012).
56. Jacoby, E. R. PAHO Regional Consultation of the Americas on Diet, Physical Activity and Health. *Food Nutr. Bull.* **25**, 172–174 (2004).
 57. Bell, C. G., Walley, A. J. & Froguel, P. The genetics of human obesity. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 221–234 (2005).
 58. Konttinen, H. *et al.* Genetic predisposition to obesity, restrained eating and changes in body weight—a population-based prospective study. *Int. J. Obes.* (2017). doi:10.1038/ijo.2017.278
 59. Akbarian, S.-A. *et al.* Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Med. Sci.* **63**, 43–56 (2017).
 60. Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J. & Burrell, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **280**, E827–47 (2001).
 61. Chaldakov, G. N., Stankulov, I. S., Hristova, M. & Ghenev, P. I. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr. Pharm. Des.* **9**, 1023–31 (2003).
 62. Meier, U. & Gressner, A. M. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin. Chem.* **50**, 1511–1525 (2004).
 63. Tschöp, M., Smiley, D. L. & Heiman, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* **407**, 908–913 (2000).
 64. Leidy, H. J. *et al.* Circulating Ghrelin Is Sensitive to Changes in Body Weight during a Diet and Exercise Program in Normal-Weight Young Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2659–2664 (2004).
 65. Soares, A. F. Degenerativas e obesidade : Estratégia mundial sobre alimentação saudável , atividade física e saúde. *Organ. Pan-Americana Da Saúde* 60 (2003).
 66. World Health Organization. WORLD HEALTH STATISTICS - MONITORING HEALTH FOR THE SDGs. *World Heal. Organ.* 1.121 (2016). doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 67. WHO. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. *Who* 30 (2016). doi:ISBN 978 92 4 151006 6
 68. *ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITAIS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2016.* (2017).
 69. Abbas, A. K., Kumar, V. & Fausto, N. *Patologia - Bases patológicas das doenças.* (2005).
 70. Blaser, M. J. & Atherton, J. C. Helicobacter pylori persistence: Biology and disease. *J. Clin. Invest.* **113**, 321–333 (2004).
 71. Halaas, J. L. *et al.* Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **269**, 543–6 (1995).
 72. Liew, P.-L., Lee, W.-J., Lee, Y.-C. & Chen, W.-Y. Gastric ghrelin expression associated with Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in obese patients. *Obes. Surg.* **16**, 612–9 (2006).
 73. Zhang, Y. *et al.* Association between Helicobacter pylori infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J. Infect. Dev. Ctries.* **9**, 945–53 (2015).

74. Jeffery, P. L., McGuckin, M. A. & Linden, S. K. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase. *World J. Gastroenterol.* **17**, 1249–60 (2011).
75. Zhang, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425–432 (1994).
76. Janeckova, R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol. Res.* **50**, 443–59 (2001).
77. Lewin, M. J. M. *et al.* The stomach is a source of leptin. *Nature* **394**, 790–793 (1998).
78. Masuzaki, H. *et al.* Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.* **3**, 1029–33 (1997).
79. Cinti, S. *et al.* Immunohistochemical Localization of Leptin and Uncoupling Protein in White and Brown Adipose Tissue ¹. *Endocrinology* **138**, 797–804 (1997).
80. Hube, F. *et al.* Difference in Leptin mRNA Levels Between Omental and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue From Obese Humans. *Horm. Metab. Res.* **28**, 690–693 (1996).
81. Flier, J. S. What's in a Name? In Search of Leptin's Physiologic Role ¹. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 1407–1413 (1998).
82. Licinio, J. *et al.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med.* **3**, 575–9 (1997).
83. Considine, R. V. *et al.* Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N. Engl. J. Med.* **334**, 292–295 (1996).
84. Hardie, L. J., Rayner, D. V., Holmes, S. & Trayhurn, P. Circulating Leptin Levels Are Modulated by Fasting, Cold Exposure and Insulin Administration in Lean but Not Zucker (fa/fa) Rats as Measured by ELISA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **223**, 660–665 (1996).
85. Azuma, T. *et al.* Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* **49**, 324–329 (2001).
86. Cho, I. *et al.* *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* **162**, 579–584 (2005).
87. PLONKA, M. *et al.* infection and serum gastrin, ghrelin and leptin in children of Polish shepherds. *Dig. Liver Dis.* **38**, 91–7 (2005).
88. Roper, J. *et al.* Leptin and Ghrelin in Relation to *Helicobacter pylori* Status in Adult Males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 2350–2357 (2008).
89. Nwokolo, C. U., Freshwater, D. A., O'Hare, P. & Randevara, H. S. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* **52**, 637–40 (2003).
90. Korbonits, M. & Grossman, A. B. Ghrelin: update on a novel hormonal system. *Eur. J. Endocrinol.* **151**, 67–70
91. Kojima, M. *et al.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* **402**, 656–660 (1999).
92. Date, Y. *et al.* Central Effects of a Novel Acylated Peptide, Ghrelin, on Growth Hormone Release in Rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **275**, 477–480 (2000).
93. Kojima, M. & Kangawa, K. Ghrelin: From Gene to Physiological Function. in *Results and problems in cell differentiation* **50**, 85–96 (2009).
94. Howard, A. D. *et al.* A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth

- hormone release. *Science* **273**, 974–7 (1996).
95. Cummings, D. E., Frayo, R. S., Marmonier, C., Aubert, R. & Chapelot, D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *AJP Endocrinol. Metab.* **287**, E297–E304 (2004).
 96. Tschöp, M. *et al.* Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* **50**, 707–9 (2001).
 97. Haqq, A. M. *et al.* Serum Ghrelin Levels Are Inversely Correlated with Body Mass Index, Age, and Insulin Concentrations in Normal Children and Are Markedly Increased in Prader-Willi Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 174–178 (2003).
 98. Kim, M.-S. *et al.* Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport* **14**, 1317–1320 (2003).
 99. Shiotani, A., Miyanishi, T., Uedo, N. & Iishi, H. Helicobacter pylori infection is associated with reduced circulating ghrelin levels independent of body mass index. *Helicobacter* **10**, 373–378 (2005).
 100. Wu, M.-S., Lee, W.-J., Wang, H.-H., Huang, S.-P. & Lin, J.-T. A Case-Control Study of Association of Helicobacter pylori Infection With Morbid Obesity in Taiwan. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1552 (2005).
 101. Ekesbo, R., Nilsson, P. M., Lindholm, L. H., Persson, K. & Wadström, T. Combined seropositivity for H. pylori and C. pneumoniae is associated with age, obesity and social factors. *J. Cardiovasc. Risk* **7**, 191–5 (2000).
 102. Goodman, K. J. *et al.* Effect of Helicobacter pylori infection on growth velocity of school-age Andean children. *Epidemiology* **22**, 118–26 (2011).
 103. Kopacova, M. *et al.* Blood pressure and stature in Helicobacter pylori positive and negative persons. *World J. Gastroenterol.* **20**, 5625–31 (2014).
 104. Dore, M. P., Pes, G. M., Sferlazzo, G., Marras, G. & Bassotti, G. Role of Helicobacter pylori Infection in Body Height of Adult Dyspeptic Patients. *Helicobacter* **21**, 575–580 (2016).
 105. Danesh, J. & Peto, R. Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori: meta-analysis of 18 studies. *Bmj* **316**, 1130–1132 (1998).
 106. Lender, N. *et al.* Review article: associations between Helicobacter pylori and obesity - an ecological study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **40**, 24–31 (2014).
 107. Vo, H. D. *et al.* Inverse correlation between helicobacter pylori colonization and obesity in a cohort of inner city children. *Helicobacter* **20**, 64–68 (2015).
 108. Den Hollander, W. J. *et al.* Helicobacter pylori colonization and obesity – a Mendelian randomization study. *Nature* **7**, (2017).
 109. Furuta, T., Shirai, N., Xiao, F., Takashima, M. & Hanai, H. Effect of Helicobacter pylori infection and its eradication on nutrition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **16**, 799–806 (2002).
 110. Francois, F. *et al.* The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* **11**, 37 (2011).
 111. Kamada, T. *et al.* The long-term effect of Helicobacter pylori eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18**, 245–52 (2003).
 112. Lane, J. A. *et al.* Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment.*

Pharmacol. Ther. **33**, 922–9 (2011).

113. Nakajima, S., Nishiyama, Y., Yamaoka, M., Yasuoka, T. & Cho, E. Changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal diseases in the past 17 years. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **25**, S99–S110 (2010).