

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Potencial Papel da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Níveis Séricos de Grelina e nos
Parâmetros Antropométricos**

Aluno: Igor Terra
Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Porto Alegre
2024

Igor Terra

Potencial Papel da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Níveis Séricos de Grelina e nos
Parâmetros Antropométricos

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 a obtenção do título de mestre em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Porto Alegre,

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Terra, Igor
Potencial Papel da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Níveis Séricos de Grelina e nos Parâmetros Antropométricos / Igor Terra. -- 2024.
62 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, 2024.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Grelina. 3. IMC. 4. Dispepsia Funcional. I. Mazzoleni, Luiz Edmundo, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

IGOR TERRA

Potencial Papel da Infecção pelo *Helicobacter pylori* nos Níveis Séricos de Grelina e nos Parâmetros Antropométricos

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 a obtenção do título de mestre em Gastroenterologia e Hepatologia.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni

Aprovada em: Porto Alegre, 29 de novembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Dvora Joveleviths
UFRGS

Prof. Dra. Valesca Dall Alba
UFRGS

Dr. Gustavo Eidt
Hospital Moinhos de Vento

Dedico este trabalho a minha mãe, que nunca mediu esforços para proporcionar os meus estudos, que sempre torceu pelas minhas realizações e pela minha felicidade. Obrigada mãe, toda a minha gratidão a ti.

Também dedico aos meus mestres que, ao longo da minha trajetória, compartilharam comigo o seu tempo e os seus conhecimentos, guiando e auxiliando a minha formação intelectual e também pessoal.

AGRADECIMENTOS

Àqueles que tornaram possível a conclusão deste trabalho, meu mais sincero agradecimento. Em primeiro lugar, ao meu orientador, o professor Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni, pela paciência, dedicação e por me guiar com sabedoria durante todas as etapas da minha formação profissional e acadêmica. Sua orientação foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

Em especial, à minha mãe, Sandra Fabiane de Oliveira Souza, que não mediu esforços para me apoiar e incentivar a seguir estudando, mesmo quando as circunstâncias eram difíceis. Sua presença e carinho foram fontes constantes de persistência.

À minha namorada, Rita Carolina Müller Korndörfer, companheira de jornada. Agradeço profundamente pelo apoio constante e pela força que me deu, mesmo quando parecia que iria roer. Sua presença foi essencial. Me acalmou nos momentos turbulentos e acima de tudo, trouxe paz, tornando todo o processo mais leve. Sou grato por todo apoio sempre.

Aos meus sogros, professores aposentados da UFRGS, que me influenciam e incentivam a um dia me tornar professor da UFRGS.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Moinhos de Vento do Estudo PRISMA, que, de certa forma, foram também meus mentores, que compartilharam suas experiências e conhecimentos acadêmicos comigo. A ajuda de cada um de vocês foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho. Em especial, deixo meu profundo agradecimento ao meu amigo e colega de trabalho, Gustavo Eidt, que generosamente dedicou seu tempo desenvolvendo e explicando as análises estatísticas deste trabalho. Você enriqueceu o conteúdo desta dissertação.

Também agradeço ao professor Daniel Simon, que prontamente se dedicou a revisar a estatística do nosso trabalho. Da mesma forma, deixo meu agradecimento especial à professora Dra. Marina Siebert, que dedicou seu tempo e esforço para realizar as análises séricas de grelina na UPL do HCPA. Sem você, não teríamos estudo.

Aos meus amigos, pela compreensão e tolerância durante este período intenso, e em especial ao Tobias Cancian Milbradt, por ter me acompanhado e orientado na minha vida profissional e acadêmica, e também, ao Yuri Costa Lopes, pela ajuda na organização das amostras biológicas utilizadas para a análise deste estudo. Vocês foram uma rede de apoio fundamental para que eu chegasse até aqui.

Expresso minha gratidão à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela infraestrutura fornecida, que foram essenciais para a realização deste trabalho.

Por fim, à banca examinadora, pela colaboração e pelos conhecimentos.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

Introdução e objetivos: A resposta inflamatória induzida pela infecção *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) causa modificações do ambiente gástrico, que poderiam ocasionar alterações do metabolismo. O epitélio gástrico expressa tanto a grelina quanto a leptina, e a inflamação na mucosa gástrica potencialmente poderia modificar suas produções. A relação entre a infecção do *H. pylori* e os níveis de grelina são contraditórios na literatura. Este estudo teve por objetivo verificar a relação do *H. pylori* com a concentração de grelina sérica através da comparação dos seus níveis em pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos vs *H. pylori* negativos.

Método: Foram incluídos 173 participantes dispépticos funcionais, sendo 79 negativos para infecção de *H. pylori* e 94 positivos para infecção. Os pacientes foram submetidos a endoscopia digestiva alta, com biópsias gástricas, para verificação da mucosa gástrica e da positividade do *H. pylori*, com teste de urease e histologia gástrica (Hematoxilina-eosina e Giemsa). Realizaram coleta de amostras biológicas em jejum para avaliação da grelina sérica por teste ELISA. Um questionário validado (PADYQ) foi utilizado para avaliar a intensidade dos sintomas dispépticos. Avaliação nutricional determinou o IMC e a porcentagem de gordura corporal, segundo Protocolo de Faulkner. A variação dos níveis de grelina sérica também foi avaliada em relação às variáveis sociodemográficas.

Resultados: Do total de pacientes, 82% eram do sexo feminino, 79% eram brancos, com idade média de 47 anos. Foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de grelina (pg/ml) entre os dispépticos funcionais *H. pylori* positivos [2439 pg/mL (IQR = 1809, 3338)] vs *H. pylori* negativos [3284 pg/mL (IQR = 2239, 4212)], $p = 0,006$. Níveis séricos mais baixos de grelina foram observados em participantes com inflamação crônica [2353 pg/mL (IQR = 1741, 3260)] vs sem inflamação ou com inflamação gástrica leve [2901 pg/mL (IQR = 2127, 4193)], $p = 0,007$. Os níveis de grelina foram inversamente relacionados com o IMC ($p = 0,004$).

Conclusão: A infecção pelo *H. pylori* teve relação significativa na redução dos níveis de grelina sérica. E foi demonstrado que a inflamação gástrica desempenha um papel fundamental na alteração da produção desse hormônio. Nossos dados também sugerem que a grelina tem relação inversa com os parâmetros antropométricos.

Palavras-chave: Dispepsia Funcional; Grelina; *Helicobacter pylori*; IMC.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos relacionando o <i>H. pylori</i> com redução nos níveis de Grelina	24
Tabela 2. Estudos relacionando o <i>H. pylori</i> com aumento dos níveis de grelina.....	27
Tabela 3. Estudos sem relação entre o <i>H. pylori</i> e os níveis de grelina	28
Tabela 4. Estudos que apresentam relação da Dispepsia Funcional com os níveis de grelina.	31

LISTA DE ABREVIATURAS

MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
OMS	Organização Mundial da Saúde
IL	Interleucina
TNF	Fator de necrose tumoral
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
IBPs	Inibidores de bombas de prótons
IMC	Índice de Massa Corporal
TMB	Taxa metabólica basal
DF	Dispepsia funcional
SDPP	Síndrome do desconforto pós-prandial
SDE	Síndrome da dor epigástrica
HEROES	<i>Helicobacter Eradication Relief Of Dyspeptic Symptoms</i>
PADYQ	<i>Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire</i>
ELISA	Enzime-Linked Immunosorbent Assay

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1 <i>Helicobacter pylori</i>	13
2.2 Sobrepeso e Obesidade	17
2.2.1 Epidemiologia da Obesidade	18
2.3 Dispepsia Funcional	19
2.4 Grelina	20
2.5 Relação do <i>H. pylori</i> com a Grelina	21
2.5.1 Estudos relacionando o <i>H. pylori</i> com diminuição dos níveis de Grelina.....	22
2.5.2 Estudos relacionando o <i>H. pylori</i> com aumento nos níveis de Grelina.....	24
2.5.3 Estudos sem relação entre o <i>H. pylori</i> e os níveis de grelina	27
2.6 Dispepsia Funcional vs níveis de Grelina.....	29
3. JUSTIFICATIVA	32
4. QUESTÃO DE PESQUISA	33
5. HIPÓTESE	34
6. OBJETIVO	35
6.1 Objetivo Geral	35
6.2 Objetivos Específicos	35
7. ARTIGO ORIGINAL	36
8. CONCLUSÕES	37
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
10. PERSPECTIVAS	39
REFERÊNCIA	40

1. INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um bacilo em gram-negativo com distribuição universal, e estima-se que 44% da população mundial esteja infectada⁽¹⁾. 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^(2,3). Um tópico controverso é se o *H. pylori* está relacionado com o sobrepeso e obesidade dos indivíduos infectados^(4,5).

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⁽⁶⁾. 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 com obesidade⁽⁷⁾. No Brasil, os dados da última pesquisa Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), de 2023, revelaram que o excesso de peso afeta 61,4% da população adulta e a obesidade aproximadamente 29%⁽⁶⁾.

A homeostase energética nos seres humanos depende de hormônios de ação central, como a grelina e leptina. Leptina é um hormônio derivado principalmente do tecido adiposo que desempenha importante papel no controle da ingestão alimentar e no controle do peso corporal em mamíferos⁸. Ao contrário dos registros iniciais, a produção de leptina não está restrita aos adipócitos e à placenta humana, e também é produzida nos músculos e nas células principais do estômago^(9,10). Grelina é um peptídeo produzido no estômago e está diretamente envolvida na regulação do balanço energético. Recentes achados envolvendo leptina e grelina abriram novos campos de estudo para o controle da obesidade, principalmente nas áreas de nutrição e metabolismo⁽⁹⁾.

O epitélio gástrico expressa tanto a grelina quanto a leptina, e a inflamação na mucosa gástrica potencialmente poderia modificar a produção desses hormônios⁽¹¹⁾. Quanto à relação entre a infecção gástrica pelo *H. pylori* e a grelina, os estudos são contraditórios. Alguns estudos mostraram que o conteúdo de grelina gástrica é menor em pacientes infectados pelo *H. pylori* do que em não infectados⁽¹²⁻¹⁴⁾, enquanto outros estudos relataram o contrário^(15,16). E, alguns autores não encontraram diferenças na concentração de grelina entre os grupos de pacientes com e sem infecção pelo *H. pylori*^(17,18).

Portanto, os dados da literatura avaliando o papel da infecção gástrica pelo *H. pylori* nos níveis de grelina são contraditórios. Esse estudo tem como objetivo avaliar os níveis séricos da grelina em pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos e comparar com os níveis em dispépticos *H. pylori* negativos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 *Helicobacter pylori*

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 formato em hélice espiralada permite que o *H. pylori* atravesse com facilidade a camada de muco que protege o epitélio gástrico⁽¹⁹⁾ e acarrete reações inflamatórias e imunológicas que perduram por toda a vida, a menos que a infecção seja tratada e erradicada⁽²⁰⁾.

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. Na década de 90, estimava-se, conservadoramente, que 50% da população mundial estava infectada⁽²¹⁾. Estudo recente mostrou que houve uma redução da prevalência entre adultos, estimado para 44%⁽¹⁾. Em países em desenvolvimento, e em pessoas de baixa classe socioeconômica, a prevalência dessa infecção é estimada em 70 a 90% dessas populações, e a maior parte dos indivíduos adquire a infecção ainda na infância^(1,22).

Um terço das pessoas dos Estados Unidos e da Europa ocidental abrigam o *H. pylori* e a prevalência é maior na Ásia e em países subdesenvolvidos⁽¹⁾. 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⁽²¹⁾.

No Brasil, as taxas de prevalência da infecção pelo *H. pylori* são elevadas tanto em regiões urbanas como rurais, e tanto em crianças quanto em adultos⁽²³⁾. Uma comunidade indígena no oeste da Amazônia apresentou prevalência de 98% de infecção pela bactéria, mas de um modo geral, essa infecção atinge 78% das comunidades do oeste amazônico⁽²⁴⁾. Estudo realizado com indivíduos adultos de São Paulo, mostrou taxas de prevalência em torno de 60-65%, sendo observada relação da frequência do patógeno com fatores como idade e nível socioeconômico⁽²⁵⁾. 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⁽³⁾.

A infecção pelo *H. pylori* está associada a várias doenças gastroduodenais, como gastrites, úlceras gástricas e duodenais, câncer gástrico, linfoma gástrico tipo MALT e pode ter

importância na dispepsia funcional^(2,3). A evolução clínica da infecção é bastante variável e depende da interação de fatores do hospedeiro e da bactéria. 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, fator de necrose tumoral (TNF) e, especialmente, a IL-8. Esta citocina é produzida pelas células epiteliais da mucosa e atrai e ativa os neutrófilos⁽²⁶⁾.

Genes bacterianos estão envolvidos na 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 produz 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⁽²⁶⁾.

A infecção aguda pelo *H. pylori* raramente é diagnosticada e costuma provocar hipocloridria temporária. Infecção crônica (gastrite crônica) ocorre em praticamente todos os indivíduos infectados, pois em raros casos existe a eliminação espontânea da bactéria. Entretanto, cerca de 80 a 90% permanecem sem sintomas clínicos da infecção⁽²⁷⁾. 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⁽²⁸⁾. A infecção pelo *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico⁽²⁸⁾. A infecção também está associada ao linfoma gástrico tipo MALT, sendo que quase todos os portadores deste linfoma apresentam a bactéria no estômago, atuando como um importante fator de risco para essa neoplasia maligna^(29,30).

Após a exposição inicial ao *H. pylori*, a gastrite ocorre em dois padrões: uma gastrite do tipo predominante antral, geralmente com alta produção de ácido e com risco de causar úlcera duodenal, e outra que é uma pangastrite acompanhada de atrofia multifocal (gastrite atrófica multifocal), com baixa secreção de ácido gástrico e maior risco de desenvolver metaplasia, displasia e adenocarcinoma gástrico. Os mecanismos que contribuem para esta diferença de evolução das gastrites não estão completamente esclarecidos, mas a interação hospedeiro-microrganismo parece ser crítica, assim como a genética da bactéria, que pode apresentar fatores de maior virulência, como o CagA e o VacA. A IL-1 β é uma potente citocina pró-inflamatória e um potente inibidor do ácido gástrico. Os pacientes com maior produção de IL-1 β em resposta à infecção pelo *H. pylori* tendem a desenvolver pangastrite, enquanto os pacientes que produzem pouca IL-1 β exibem gastrite do tipo antral⁽³⁰⁾.

A gastrite de etiologia ambiental (incluindo a causada pela infecção do *H. pylori*) tende a afetar a mucosa antral ou caracterizar-se como uma pangastrite, afetando a mucosa antral, a do corpo e do fundo. A mucosa geralmente fica avermelhada e com superfície mais irregular do que o normal. O infiltrado inflamatório pode fazer as pregas ficarem grosseiramente enrugadas, imitando lesões infiltrativas. Por outro lado, com doença atrófica crônica, a mucosa pode ficar adelgada e aplanada. Independentemente da causa ou da localização, as alterações histológicas são semelhantes. Há infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria. A inflamação “ativa” é demonstrada pela presença de neutrófilos dentro da camada epitelial superficial e glandular. A inflamação ativa pode ser manifesta ou estar ausente. Agregados linfoides, alguns com centros germinativos, são frequentemente observados no interior da mucosa. Vários aspectos histológicos adicionais são característicos. Na atrofia as alterações são evidenciadas pela marcante perda de estruturas glandulares. A atrofia é frequentemente associada à gastrite autoimune e também com a pangastrite causada pelo *H. pylori*. As células parietais, em particular, podem estar ausentes na forma autoimune. As glândulas que permanecem, frequentemente sofrem dilatação cística. Uma característica especial da gastrite atrófica de origem autoimune ou da gastrite crônica tratada com inibidores da secreção ácida é a hiperplasia das células G produtoras de gastrina na mucosa antral. Isto é atribuído à hipocloridria ou à acloridria decorrente da intensa perda de células parietais⁽³⁰⁾.

Uma das mais importantes associações do *H. pylori* é com a doença ulcerosa gástrica e duodenal⁽³¹⁾. Atualmente, a doença péptica ulcerosa é considerada uma doença infecciosa e deve ser tratada com antibióticos. A maioria dos pacientes ulcerosos são portadores da bactéria e a cura da infecção reduz dramaticamente as taxas de recidiva e de complicações⁽³²⁾.

Alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo *H. pylori* possa proteger contra a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)⁽³³⁾, mas outros estudos demonstraram que a erradicação da bactéria não possui influência na DRGE^(34,35). Dois estudos do nosso grupo de pesquisa não demonstraram associação do tratamento de erradicação da bactéria com o desenvolvimento de DRGE^(36,37). Existem dúvidas se a utilização de inibidores de bombas de prótons (IBPs) por longos períodos, como em pacientes com DRGE, poderia agravar a gastrite do corpo gástrico, causando atrofia e predispondo ao aparecimento de câncer gástrico.

A infecção pelo *H. pylori* tem sido associada com alterações na absorção e no metabolismo do ferro⁽⁹⁾. Um estudo chinês com adolescentes, demonstrou significativa relação entre *H. pylori* e anemia por deficiência de ferro⁽³⁸⁾. Outro estudo, com gestantes, demonstrou que a administração de ferro em pacientes com *H. pylori* é menos eficaz nos que possuem a bactéria⁽³⁹⁾. A infecção por *H. pylori* também pode estar envolvida na deficiência de vitaminas,

como vitamina C, A, α -tocoferol, B12 e ácido fólico, além de alterações em minerais essenciais⁽⁹⁾. A absorção da vitamina B12 dos alimentos pode ser prejudicada pela infecção causada pela bactéria, levando a anemia perniciosa⁽⁴⁰⁾.

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⁽²⁶⁾.

As pesquisas têm avaliado a relação da modificação do ambiente gástrico induzido pela infecção por *H. pylori*, com o comprometimento da absorção de nutrientes e drogas, bem como na interferência da produção de hormônios implicados na regulação do apetite e do crescimento. Esta bactéria é capaz de produzir diferentes efeitos biológicos nesses hormônios, dependendo principalmente do tempo de aquisição da infecção e da sua erradicação⁽⁹⁾. A homeostase energética nos seres humanos depende de hormônios de ação central, como a grelina e leptina e, indivíduos infectados podem ter níveis séricos alterados desses hormônios. Como a leptina é um hormônio anorexígeno, e a grelina estimula a liberação do hormônio do crescimento em humanos, a infecção por *H. pylori* poderia induzir o retardo do crescimento, se adquirida muito cedo na infância em crianças desnutridas⁽⁹⁾. 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 ganho de peso⁽⁴¹⁾. Em contrapartida, a leptina produzida principalmente pelos adipócitos, reduz o apetite e aumenta a utilização de energia. O epitélio gástrico expressa tanto a grelina quanto a leptina (e seus receptores), e a inflamação na mucosa gástrica potencialmente poderia modificar a produção desses hormônios^(11,42).

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, de alguns estudos, mostraram menor índice de massa corporal (IMC) e adiposidade em pessoas infectadas com *H. pylori* em comparação a pessoas não infectadas, coincidindo com níveis mais baixos de grelina circulante em indivíduos infectados e níveis aumentados após a erradicação, apontando para um papel do microrganismo como um agente de prevenção da obesidade. Entretanto, estudo transversal na população chinesa, utilizou dados de 2050 indivíduos que foram submetidos a exame de saúde entre janeiro de 2010 e junho de 2012. O diagnóstico de infecção pelo *H. pylori* foi através do teste respiratório com carbono 14. Os participantes foram divididos em *H. pylori* positivos e *H. pylori* negativos. O grupo *H. pylori* positivo apresentou níveis de IMC significativamente maiores que

o grupo *H. pylori* negativo. Houve associação positiva entre a infecção por *H. pylori* e os níveis de IMC⁽⁴³⁾. Um estudo do nosso grupo de pesquisa⁽⁴⁴⁾, em análise univariada, constatou que pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos apresentavam vários parâmetros antropométricos (IMC, circunferência da cintura, etc.) com valores significativamente mais elevados que os *H. pylori* negativos. Entretanto, a análise multivariada dessa população de dispépticos funcionais não mostrou nenhuma relação entre a positividade da bactéria com os parâmetros antropométricos dos pacientes. É possível que outros estudos que tenham encontrado relação da infecção pelo *H. pylori* com o estado nutricional não tenham avaliado múltiplos fatores contraditórios, como o nosso grupo avaliou.

Portanto, se existe realmente uma relação causal entre a redução da prevalência da infecção por *H. pylori* e o aumento das taxas de obesidade, esse ainda permanece como um tópico controverso. A potencial relação da bactéria com os níveis séricos de grelina será discutida posteriormente.

2.2 Sobrepeso e Obesidade

Sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo de gordura anormal ou excessiva, que pode prejudicar a saúde e é resultante do desequilíbrio entre ingestão e gasto calórico⁽⁷⁾. Em estudos epidemiológicos, a avaliação antropométrica em adultos é feita a partir do IMC, obtido pela divisão do peso, medido em quilogramas, pela altura ao quadrado, medida em metros. Excesso de peso é diagnosticado quando o IMC alcança valor igual ou superior a 25 kg/m², e obesidade é diagnosticada com valores de IMC iguais ou superiores a 30 kg/m⁽⁷⁾.

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. Portanto, para avaliações epidemiológicas a medida apenas do IMC poderia ser suficiente, mas na prática assistencial é importante aliar outros indicadores, a fim de diagnosticar com mais acurácia a presença de excesso ponderal⁽⁴⁵⁾.

Identificar a etiologia da obesidade não parece ser simples e objetivo. Esta doença multifatorial envolve, em sua gênese, aspectos ambientais e genéticos. Além disso, existem dificuldades conceituais geradas pela própria definição de qual é a quantidade de gordura necessária para caracterizar um indivíduo como obeso⁽⁴⁶⁾.

Ao buscar uma explicação para a epidemia mundial de obesidade, deve-se considerar fatores ambientais no seu desenvolvimento. Países ocidentais, ou com hábitos de vida

ocidentalizados, têm como característica a oferta abundante de alimentos baratos, palatáveis, práticos e de alta concentração energética^(7,47). Nos países em desenvolvimento, alia-se uma tendência crescente à inatividade física, afetando mais gravemente populações de renda mais baixa⁽⁴⁸⁾.

Apesar de estudos sugerirem que influências genéticas estejam relacionadas ao desenvolvimento da obesidade, esses mecanismos ainda não estão plenamente esclarecidos. Eficiência no aproveitamento, armazenamento e mobilização dos nutrientes ingeridos, e por outro lado o gasto energético, em especial a taxa metabólica basal (TMB), aliados ao controle do apetite e ao comportamento alimentar, também podem estar relacionados a fatores genéticos⁽⁴⁹⁾.

Avanços nas áreas da endocrinologia e do metabolismo mostraram que adipócitos são células secretórias e não apenas células armazenadoras de energia diferentemente do que se acreditava há alguns anos. 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 como outros órgãos, bem como com outras células adiposas⁽⁴¹⁾.

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⁽⁵⁰⁾. A leptina desempenha importante papel no controle da ingestão alimentar e no controle do peso corporal em mamíferos⁽¹⁰⁾. Com os avanços no estudo da célula adiposa, foi descoberto outro hormônio que também é relacionado ao metabolismo, a grelina. A grelina é um peptídeo produzido pelas células do estômago e está diretamente envolvida na regulação do balanço energético⁽⁴⁹⁾. Recentes achados envolvendo a descoberta da leptina, produzida principalmente 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.

2.2.1 Epidemiologia da Obesidade

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. A 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 feito⁽⁵¹⁾. Relatório da Comissão pelo Fim

da Obesidade Infantil (ECHO - *Ending Childhood Obesity*) 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⁽⁷⁾.

No Brasil, dados da última pesquisa Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico)⁽⁶⁾ revelaram que o excesso de peso afeta 55,7% da população adulta. Já obesidade cresceu 67,8% em treze anos, de 11,8% em 2006 para 19,8% no ano de 2018. Em 2018, os dados também apontaram que o crescimento da obesidade foi maior entre os adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos, com 84,2% e 81,1%, respectivamente. Apesar de o excesso de peso ser mais comum entre os homens, em 2018, as mulheres apresentaram obesidade ligeiramente maior, com 20,7%, em relação aos homens com 18,7%. Em Porto Alegre, 59,4% da população adulta apresenta excesso de peso e obesidade chegou em 20,6%, sendo as duas médias superiores à média nacional.

2.3 Dispepsia Funcional

A dispepsia funcional (DF) é um distúrbio gastrointestinal comum, definido por sintomas que surgem da região gastroduodenal na ausência de uma doença orgânica subjacente que possa explicar facilmente os sintomas. Os sintomas característicos incluem queimação epigástrica, dor epigástrica, sensação de plenitude pós-prandial e saciedade precoce⁽⁵²⁾.

Esse estudo avaliou os níveis de grelina em população homogênea de pacientes *H. pylori* positivos e negativos com diagnóstico de dispepsia funcional, segundo os critérios do Consenso Roma III^(52,53). A seleção dos pacientes dispépticos funcionais neste estudo, através de critérios validados, permitiu a avaliação dos desfechos em pacientes apenas com doença digestiva funcional, excluindo outras doenças orgânicas como causa dos sintomas dispépticos.

A prevalência de dispepsia não investigada é alta em todas as populações avaliadas. Ela tem sido diagnosticada entre 15 e 40% da população adulta no Brasil e no mundo e custa bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos. Estudo do nosso grupo de pesquisa demonstrou que a dispepsia funcional acarreta significativos custos econômicos no Brasil⁽⁵⁴⁾.

O Consenso Roma III para distúrbios funcionais gastrointestinais define dispepsia funcional como a presença de sintomas que se presumem serem originados da região gastroduodenal, na ausência de doença orgânica, sistêmica ou metabólica que os justifique. Para o diagnóstico desta entidade, pelo menos um dos três seguintes sintomas deverá estar presente: dor ou queimação epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce. Os sintomas devem estar ativos nos últimos 3 meses, com início dos sintomas (primeira manifestação) pelo menos

6 meses antes do diagnóstico. Recentemente, o Consenso Roma IV reavaliou os critérios para definição de dispepsia funcional, e manteve praticamente inalterados os critérios estabelecidos pelo Consenso Roma III⁽⁵³⁾.

O Consenso Roma III sugere a presença de dois subgrupos da dispepsia funcional:

1- Síndrome do desconforto pós-prandial (SDPP) que consiste na presença de sintomas dispépticos induzidos pelas refeições que podem ser: (A) Plenitude pós-prandial desconfortável, ocorrendo após refeições de volume normal, pelo menos várias vezes por semana; (B) Saciedade precoce que impede a ingestão de uma refeição regular, pelo menos várias vezes por semana.

2- Síndrome da dor epigástrica (SDE) que deve incluir todos os seguintes sintomas: (A) dor ou queimação localizada no epigástrio de pelo menos moderada intensidade pelo menos uma vez por semana; (B) a dor deve ser intermitente; (C) não deve ser uma dor generalizada nem sentida em outras regiões do abdômen ou do tórax; (D) não ser aliviada pelas evacuações ou por eliminação de flatos; (E) não preencha critérios para doenças da vesícula biliar ou do esfíncter de Oddi.

A etiologia da dispepsia funcional ainda é mal compreendida. Alguns potenciais mecanismos fisiopatogênicos seriam: alterações na motilidade gástrica e duodenal (capacidade reduzida de acomodação gástrica, hipomotilidade antral), hipersensibilidade gástrica e duodenal, alterações no funcionamento do eixo “cérebro-intestino” e infecção pelo *H. pylori*.

2.4 Grelina

A grelina (ghre, do grego e grow em inglês, que significa crescimento) é um hormônio peptídico, 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. Outras propriedades são o aumento da apetite, facilitação do armazenamento de energia e modulação da homeostase de energia^(9,55).

A grelina é produzida no estômago, e as células produtoras são mais abundantes no fundo gástrico. Essas células são denominadas X/A-like, um tipo distinto de células endócrinas encontradas na mucosa do estômago, podendo ser encontradas também no duodeno, no jejuno, no íleo, no pâncreas, no cólon e em outros tecidos. A grelina atua no núcleo arqueado do hipotálamo, uma importante região no controle do apetite⁽⁵⁶⁾. Ela está envolvida na regulação do controle metabólico e do balanço energético. Como a estrutura da grelina se assemelha à

motilina, sua secreção pode estar associada com a motilidade gástrica e com a secreção ácida, além do seu papel na regulação do apetite⁽⁹⁾.

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, funcionando como um gatilho para o início da refeição⁽⁵⁶⁾. Um estudo experimental administrou grelina em camundongos e ratos e observou um aumento significativo no peso corporal, sendo quase 14% no aumento do peso após 2 semanas de infusão, em comparação a 5,6% no grupo controle ($p = 0,0001$)⁽⁴⁹⁾. A expressão do gene da grelina no estômago aumenta com o jejum e diminui com a administração de leptina e interleucina 1B⁽⁵⁷⁾.

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⁽¹¹⁾. Assim, a resposta inflamatória induzida pela infecção do *H. pylori* causa modificações do ambiente gástrico, potencialmente podendo alterar a produção de grelina gástrica e, por consequência, podendo acarretar alterações no peso corporal⁽²⁶⁾. Um estudo demonstrou que os níveis plasmáticos de grelina aumentaram significativamente após a erradicação de *H. pylori*, embora não tenha sido observada alteração da mediana do IMC, nesses indivíduos⁽⁵⁸⁾. 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, um estudo demonstrou que a infecção pelo *H. pylori* foi associada com redução nos níveis de grelina circulante, independentemente do sexo e do IMC⁽⁵⁹⁾.

2.5 Relação do *H. pylori* com a Grelina

O epitélio gástrico expressa tanto a grelina quanto a leptina (e seus receptores), e a inflamação na mucosa gástrica potencialmente poderia modificar a produção desses hormônios⁽¹¹⁾.

A presença do *H. pylori* está relacionada com atividade inflamatória gástrica, e a infecção gástrica pelo *H. pylori* é o principal fator etiológico das gastrites. Gastrites mais raras podem ocorrer na ausência da bactéria. Esses casos incluem gastrite autoimune, gastropatia reativa, gastrite linfocítica e outras infecções⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.

É possível que a inflamação da mucosa gástrica causada pela infecção do *H. pylori* tenha um papel na modulação dos níveis de grelina. Contudo, os estudos são contraditórios quanto à relação entre a infecção gástrica pelo *H. pylori* e grelina. A maioria dos estudos mostraram que os níveis de grelina são menores em pacientes infectados pelo *H. pylori* do que em não infectados^(12,14,58,63), enquanto outros relataram o contrário^(15,64,65). E, alguns autores não encontraram diferenças na concentração de grelina entre os grupos de pacientes com e sem infecção pelo *H. pylori*^(17,18,66).

2.5.1 Estudos relacionando o *H. pylori* com diminuição dos níveis de Grelina

A revisão abaixo está resumida na Tabela 1

Uma revisão sistemática investigou a relação entre os níveis de grelina circulante e a infecção por *H. pylori*. A maioria dos estudos mostraram que pacientes infectados apresentam níveis mais baixos de grelina em comparação com casos negativos, embora outros estudos dessa revisão sistemática não tenham mostrado essa redução. No entanto, os autores concluíram que a relação entre a grelina circulante e a erradicação do *H. pylori* é complexa, não permitindo declarações conclusivas⁽⁶⁷⁾.

Nwokolo et al. investigaram como a erradicação da infecção por *H. pylori* afetou os níveis plasmáticos de grelina em 10 indivíduos. Após a cura da infecção, os níveis plasmáticos de grelina aumentaram quase 75% ($p=0,002$). O estudo sugere que a erradicação da infecção pode estar relacionada a um potencial contribuinte para o aumento do apetite e ganho de peso⁽⁵⁸⁾. Importante ressaltar que os autores informam que o tamanho amostral pequeno pode limitar a generalização dos resultados.

Um estudo avaliou 68 pacientes (43 *H. pylori* positivos e 25 *H. pylori* negativos) relacionando a presença do *H. pylori* e o grau de gastrite, com os níveis de grelina. Os pacientes com *H. pylori* apresentaram níveis de grelina significativamente mais baixos (99 ± 44 fmol/mL) em comparação aos pacientes sem a bactéria (175 ± 119 fmol/mL), com $P < 0,001$. Observaram também que, à medida que a gravidade da gastrite aumentava, os níveis de grelina diminuía. Os autores sugerem que os altos níveis de grelina no plasma em pacientes negativos para *H. pylori* podem afetar o apetite e a ingestão de alimentos, e até mesmo contribuir para o aumento do sobrepeso⁽⁶⁸⁾.

Um estudo do Japão, investigou o impacto da infecção por *H. pylori* na expressão de grelina na mucosa gástrica. Foram incluídos 61 pacientes infectados pelo *H. pylori*, e 22

indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que os pacientes infectados tinham um número significativamente menor de células produtoras de grelina em comparação aos saudáveis ($p < 0,001$). Quando a infecção foi erradicada, o número de células de grelina quase dobraram ($p < 0,001$). Contudo, os autores não dosaram a grelina sérica, mas apresentaram uma correlação inversa significativa entre a expressão de grelina gástrica e os escores de inflamação na mucosa infectada⁽⁶³⁾.

O efeito do *H. pylori* na produção de grelina também foi relacionado com o grau de virulência da bactéria. Pacientes com cepas mais agressivas do *H. pylori*, que expressam CagA e VacA, têm níveis de grelina circulantes mais baixos do que portadores de cepas menos virulentas ($p < 0,001$). Os autores acreditam que a extensão do dano gástrico e a duração da infecção pelo *H. pylori* desempenham papel fundamental na modulação dos níveis de grelina⁽⁹⁾.

Um estudo transversal realizado na Argentina reportou que a grelina sérica foi significativamente menor nos pacientes infectados (311.0 pg/mL, IQR 230.0-385.5) do que em não infectados (355.0 pg/mL, IQR 253.8-547.8, $p = 0,025$). Os níveis de grelina tenderam a ser menores em pacientes portadores de cepas mais agressivas, como CagA, mas sem significância estatística. O IMC não apresentou diferença significativa entre os grupos positivos e negativos para *H. pylori*. Contudo, houve uma correlação inversa entre os níveis séricos de grelina e o IMC tanto na população geral ($r = -0,23$; $p = 0,0036$) quanto no grupo positivo para *H. pylori* ($r = -0,34$; $p = 0,0012$). Essa correlação inversa se manteve ao analisar o grupo infectado segundo o genótipo CagA. O tipo e a gravidade da gastrite no corpo gástrico associaram-se à menor grelina sérica, independentemente do status do *H. pylori*⁽⁶⁹⁾.

Um estudo com 92 participantes, divididos em grupos *H. pylori* positivo ($n=44$), negativo ($n=38$) e casos indeterminados ($n=10$), analisou os efeitos da erradicação de *H. pylori* nos níveis de grelina e leptina, e no IMC. Após a erradicação, os níveis pós-prandiais de grelina aumentaram significativamente de 231 para 1.586 pg/mL ($p = 0,005$). O IMC também apresentou um aumento significativo de $5 \pm 2\%$ ao longo de 18 meses ($p = 0,008$), sugerindo um ganho de peso relacionado à normalização dos hormônios, com forte correlação entre o aumento de grelina e o IMC após 3 meses⁽⁷⁰⁾.

Tabela 1. Estudos relacionando o *H. pylori* com redução nos níveis de Grelina

Autor	Delineamento	Participantes/ População	Principais resultados
Nwokolo et al. 2003 ⁽⁵⁸⁾	Estudo longitudinal	10 hp ¹ positivos	A grelina plasmática aumentou de 1160,5 pg/ml×h (IQR = 765,5–1451) para 1910,4 pg/ml×h (IQR = 1675,6–2395,6) após a erradicação do <i>H. pylori</i> . Aumento próximo de 75% (p = 0,002).
Isomoto et al. 2004 ⁽⁶⁸⁾	Observacional prospectivo	68 (43 hp positivos e 25 hp negativos)	Pacientes com <i>H. pylori</i> exibiram níveis de grelina significativamente mais baixos (99 ± 44 fmol/mL) em comparação com pacientes não infectados (175 ± 119 fmol/mL, p < 0,001).
Tatsuguchi et al. 2004 ⁽⁶³⁾	Estudo observacional retrospectivo	61 hp positivos e 22 saudáveis	Pacientes com <i>H. pylori</i> apresentavam menos células positivas para grelina (14,2 ± 1,6 células/mm ²) em comparação com controles (72,0 ± 10,0 células/mm ² ; p < 0,001). O número de células positivas para grelina aumentou significativamente, de 14,2 ± 1,6 para 26,1 ± 2,2 após a erradicação da bactéria (p < 0,001).
Nweneka et al. 2011 ⁽⁶⁷⁾	Revisão sistemática	27 artigos (total de 1801 indivíduos)	Em 17 estudos foi apresentado que indivíduos infectados com <i>H. pylori</i> apresentam níveis de grelina significativamente mais baixos em comparação com os não infectados. Em 10 estudos não houve diferença significativa pela infecção do <i>H. pylori</i> e os níveis séricos de grelina.
Francois et al. 2011 ⁽⁷⁰⁾	Estudo prospectivo	92 (44 hp positivos; 38 negativos e 10 indeterminado)	Após a erradicação da bactéria, os níveis de grelina acilada ² pós-refeição e leptina aumentaram (p = 0,005 e p < 0,001, respectivamente)
Franceschi et al. 2014 ⁽⁹⁾	Revisão da literatura	-	A infecção por cepas mais agressivas de <i>H. pylori</i> reduzem mais intensamente a grelina.
Mantero et al. 2018 ⁽⁶⁹⁾	Estudo transversal observacional	163 (86 hp positivos e 77 hp negativos)	<i>H. pylori</i> positivos apresentaram níveis de grelina sérica significativamente mais baixos (311.0 pg/mL, IQR 230.0-385.5) em comparação com os não infectados (355.0 pg/mL, IQR 253.8-547.8, p = 0,025). Patologias gástricas no corpo foram associadas a níveis mais baixos de grelina, independentemente da infecção.

2.5.2 Estudos relacionando o *H. pylori* com aumento nos níveis de Grelina

A revisão abaixo está resumida na Tabela 2.

Alguns estudos mostraram que a infecção pelo *H. pylori* pode estar associada a níveis elevados de grelina, em certos subgrupos de pacientes. Embora a maioria das pesquisas apresenta redução nos níveis de grelina entre os infectados, alguns dados revelam exceções,

¹ Hp (*Helicobacter pylori*)

² Adição do grupo acil transformando o hormônio em sua forma ativa que pode se liga nos receptores GHS-R1a no cérebro e outros tecidos para indução apetite e a liberação do hormônio do crescimento

particularmente em pacientes com úlceras duodenais ou gastrite superficial, onde níveis elevados de grelina foram observados. Esses casos específicos demonstram que o impacto de *H. pylori* nos níveis de grelina pode variar dependendo do local e do tipo de inflamação gástrica.

Um estudo avaliou a relação entre a infecção por *H. pylori* e os níveis de grelina plasmática em 78 participantes divididos em diferentes condições patológicas, como câncer gástrico, gastrite atrófica, gastrite superficial e úlcera duodenal (todos infectados pela bactéria). Havia um grupo controle com 25 participantes saudáveis. A infecção por *H. pylori* em pacientes com gastrite superficial e úlcera duodenal [503 pg/mL (IC 95%: 285–886)] foi associada maiores níveis de grelina plasmática comparado ao grupo controle [255 pg/mL (IC 95%: 160–406)], sugerindo que a infecção pode estimular a produção de grelina em casos de úlcera. Por outro lado, pacientes com câncer gástrico e infecção por *H. pylori*, apresentaram uma média mais baixa [218 pg/mL (IC 95%: 170–280)]. Os autores relatam que o câncer gástrico pode não exercer atividade de produção de grelina, através da ausência de expressão de mRNA de grelina nas biópsias tumorais e à atrofia da mucosa⁽¹⁵⁾.

Um estudo Japonês, avaliou 134 participantes, comparando os níveis de grelina e o peso corporal antes e 12 semanas após a erradicação do *H. pylori*. Os resultados indicaram que na fase (1) pré-tratamento os níveis de grelina sérica eram $120 \pm 6,3$ fmol/mL. Na fase (2) após a erradicação da bactéria, os níveis de grelina caíram para $103 \pm 5,3$ fmol/mL ($P < 0,0001$). Observou-se uma correlação inversa significativa entre as mudanças nos níveis plasmáticos de grelina e o ganho de peso ($r = -0,50$, $P < 0,0001$). As mudanças nos níveis de grelina no plasma foram inversamente correlacionadas com as mudanças no peso corporal: pacientes que ganharam peso tiveram uma diminuição nos níveis de grelina no plasma, e aqueles que perderam peso tiveram um aumento nesses níveis. Isso sugere que a grelina inicial pode ser um fator preditivo para o ganho de peso após a cura do *H. pylori*⁽⁶⁴⁾.

Um estudo Polonês, avaliou 88 pacientes dispépticos funcionais, sendo 36 infectados pelo *H. pylori*. O estudo buscou esclarecer a influência da infecção por *H. pylori* nos níveis de grelina gástrica, comparando amostras do antro e corpo gástrico de pacientes infectados e não infectados. Os resultados indicaram níveis significativamente mais altos de grelina em pacientes infectados, independentemente da região do estômago ($p < 0,01$). Mulheres, com ou sem *H. pylori*, apresentaram níveis mais altos de grelina do que homens. A infecção com cepas menos citotóxicas mostrou tendência a apresentar maiores níveis de grelina. A pesquisa sugere que a grelina gástrica pode desempenhar um papel protetor em estágios iniciais de inflamação gástrica não-atrófica em pacientes infectados com *H. pylori*, especialmente com cepas menos virulentas⁽⁶⁵⁾.

Ibrahim et al., analisaram a associação entre os níveis de grelina, obestatina e leptina e o risco cardiometabólico em indivíduos obesos infectados com *H. pylori*. O estudo incluiu 60 participantes divididos em grupos obesos e não obesos, cada um subdividido em positivos e negativos para a presença da bactéria. Os níveis de grelina e leptina foram significativamente mais elevados nos obesos *H. pylori* positivos ($p < 0,001$). A proporção grelina/obestatina foi significativamente maior nos obesos com *H. pylori* positivo em comparação aos outros grupos ($p < 0,001$) e houve correlação positiva entre a grelina e o IMC ($r = 0,639$, $p = 0,006$). A preprogrelina é um precursor comum para a grelina e para a obestatina. Entretanto, a obestatina tem um efeito oposto ao da grelina, e ela antagoniza a secreção do hormônio de crescimento, reduz a ingestão de alimentos, diminui a motilidade gástrica e retarda o esvaziamento do estômago. É possível que grelina, leptina e obestatina atuem em conjunto, para regular a homeostase e o peso corporal. Os resultados do estudo de Ibrahim et al., sugerem que a infecção por *H. pylori* em indivíduos obesos está associada a um maior risco de resistência à insulina e potencial aumento de risco para doenças cardiometabólicas devido ao aumento da grelina e leptina e diminuição da obestatina⁽¹⁶⁾.

A microbiota intestinal também pode influenciar os níveis de grelina. Em um estudo espanhol com 40 pacientes infectados por *H. pylori* e 20 indivíduos saudáveis, foram analisados os níveis de grelina em jejum e a composição da microbiota intestinal antes do tratamento e dois meses após o tratamento. Após a erradicação do *H. pylori*, os níveis de grelina em jejum caíram significativamente para $12,97 \pm 9,51$ pg/mL, em comparação com os níveis pré-tratamento ($17,82 \pm 13,38$ pg/mL, $p = 0,017$). Os autores concluíram que o equilíbrio entre bactérias produtoras e consumidoras de lactato, juntamente com a ação de bactérias produtoras de acetato e butirato, influencia a regulação da grelina, sugerindo uma interação complexa entre a microbiota e esse hormônio⁽¹³⁾. Outro estudo semelhante foi de Yanagi et al., que avaliaram 20 pacientes infectados com *H. pylori* que foram submetidos a terapia de erradicação. Os autores investigaram a influência de antimicrobianos na estrutura da microbiota intestinal (filos Bacteroidetes e Firmicutes) e no nível plasmático de grelina. Foi constatado alterações na microbiota intestinal após o tratamento com antimicrobianos. Os autores relatam que houve mudanças no nível plasmático de grelina, diminuindo significativamente os níveis do hormônio três meses após a erradicação do *H. pylori* ($p = 0,003$)⁽⁷¹⁾.

Tabela 2. Estudos relacionando o *H. pylori* com aumento dos níveis de grelina

Autor	Delineamento	Participantes/População	Principais resultados
Osawa et al. 2006 ⁽⁶⁴⁾	Observacional prospectivo	134 hp positivos	A média dos níveis de grelina plasmática diminuiu de $120 \pm 6,3$ fmol/ml antes da erradicação para $103 \pm 5,3$ fmol/ml após a erradicação ($P < 0.0001$).
Stec-Michalska, K. et al 2009 ⁽⁶⁵⁾	Transversal	88 participantes: 52 DF; 36 Hp positivos	Aumento da grelina em pacientes infectados com <i>H. pylori</i> em comparação aos não infectados ($p < 0.01$)
Anna Zub-Pokrowiecka et al. 2010 ⁽¹⁵⁾	Estudo clínico observacional	25 Hp com câncer gástrico 18 Hp com gastrite antral e úlcera duodenal 10 gastrite atrófica 25 controle.	Participantes com úlcera duodenal e infectados, apresentaram concentrações mais altas de grelina em jejum [503 pg/mL (IC 95%: 285–886)] vs controle [255 pg/mL (IC 95%: 160–406)].
Yanagi et al. 2017 ⁽⁷¹⁾	Estudo observacional prospectivo	20 hp positivos	A relação entre <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> (B) aumentou significativamente três meses após a erradicação ($p < 0,01$). Redução significativa nos níveis de grelina ativa após a erradicação do <i>H. pylori</i> ($p = 0,003$).
Ibrahim et al. 2018 ⁽¹⁶⁾	Estudo transversal	30 hp positivos; 30 hp negativos	Obesos positivos para <i>H. pylori</i> tinham níveis elevados de grelina e leptina. Níveis reduzidos de obestatina ($p < 0,001$).
Martín-Núñez. et al 2021 ⁽¹³⁾	Estudo prospectivo caso-controle	40 hp positivos; 20 hp negativos	Após a erradicação do <i>H. pylori</i> , os níveis de grelina em jejum caíram significativamente para $12,97 \pm 9,51$ pg/ml, em comparação com os níveis pré-tratamento ($17,82 \pm 13,38$ pg/ml, $p = 0,017$).

2.5.3 Estudos sem relação entre o *H. pylori* e os níveis de grelina

A revisão abaixo está resumida na Tabela 3.

Estudo de 2022, avaliou os níveis plasmáticos de grelina como marcador de atrofia da mucosa gástrica e como marcador de estratificação de risco para câncer gástrico, após a erradicação do *H. pylori*. Os níveis plasmáticos de grelina total não demonstraram alteração significativa desde antes do tratamento até 48 semanas após a erradicação. Os autores concluíram que os níveis plasmáticos de grelina se correlacionam bem com o nível de atrofia da mucosa gástrica, mesmo após a erradicação do *H. pylori*, o que sugere que se o paciente já apresentar atrofia da mucosa gástrica antes da erradicação, a eliminação da bactéria não irá provocar modificações dos níveis de grelina⁽⁷²⁾.

Um estudo Coreano realizado em 2007, com 10 indivíduos, avaliou os níveis de grelina plasmática e na mucosa gástrica, após a erradicação do *H. pylori*. O estudo não encontrou diferenças significativas nos níveis de grelina na mucosa gástrica, mesmo após a erradicação da bactéria. Também não foram observadas diferenças nos níveis de grelina plasmática (2.260 e 1.900 pg/mL, $p = 0,871$)⁽¹⁷⁾.

Um estudo da Turquia analisou 39 mulheres divididas em dois grupos: (1) 24 com *H. pylori* e (2) 15 sem a bactéria. Os autores não encontraram diferença significativa nos níveis de grelina entre os grupos com e sem *H. pylori* ($p > 0,05$). Também não observaram diferenças no IMC destas pacientes⁽¹⁸⁾.

Mihalache et al. estudaram 21 pacientes obesos, infectados pelo *H. pylori*, submetidos a cirurgias bariátricas. Constataram que o nível médio de grelina plasmática foi de 14,95 pg/mL, e não houve correlação significativa entre esse nível com a presença da bactéria e parâmetros antropométricos. As células produtoras de grelina no estômago correlacionaram-se inversamente com os valores antropométricos, indicando que um maior peso e IMC estão associados a um menor número de células produtoras de grelina ($p = 0,017$). Os resultados sugerem que o número de células de grelina é influenciado por fatores como obesidade e lesões gástricas, possivelmente afetando o papel da grelina no controle de peso⁽⁷³⁾.

Uma limitação destes estudos foram os tamanhos amostrais relativamente pequenos, podendo reduzir a generalização dos resultados e o poder estatístico para detectar diferenças pequenas.

Tabela 3. Estudos sem relação entre o *H. pylori* e os níveis de grelina

Autor, Ano	Delineamento	Participantes /População	Principais resultados
Gokcel et al. 2003 ⁽¹⁸⁾	Estudo Prospectivo	24 hp positivas e 15 negativas	Não houve diferença nos níveis de grelina entre os grupos (370,00 ± 4,14 pmol/l) e (375,92 ± 7,10 pmol/l), com $p > 0,05$
Choe et al. 2007 ⁽¹⁷⁾	Estudo Observacional	8 hp positivos e 2 negativos	Não foram encontradas diferenças nos níveis de grelina ($p > 0,05$)
Mihalache et al. 2019 ⁽⁷³⁾	Estudo Observacional	21 hp positivos	A infecção não modificou os níveis de grelina ($p > 0,05$).
Mori et al. 2022 ⁽⁷²⁾	Estudo Observacional	18 hp positivos	Os níveis plasmáticos de grelina total não demonstraram alteração significativa. Os níveis plasmáticos de grelina se correlacionam bem com o nível de atrofia da mucosa gástrica, mesmo após a erradicação do <i>H. pylori</i>

Tentando avaliar a complexa interação entre a infecção pelo *H. pylori*, os níveis séricos de grelina, as consequências sobre o estado nutricional, e os efeitos da erradicação da bactéria sobre essas variáveis, poderíamos resumir que:

1. Estudos têm demonstrado que a reação inflamatória gástrica secundária ao *H. pylori* causa redução dos níveis de grelina na maioria dos pacientes, com maior intensidade dessa redução acompanhando uma maior intensidade das gastrites. Apesar disso, alguns estudos não demonstraram alterações da grelina causada pela infecção, ou mostraram resultados opostos, com níveis de grelina maiores em pacientes portadores da infecção.

2. Alguns estudos demonstraram que a redução da grelina causada pelo *H. pylori* provoca redução do peso corporal. Apesar disso, outros têm demonstrado que a redução da grelina não provoca diminuição do peso corporal e, até mesmo, pode ser acompanhada por aumento do IMC. Além disso, pacientes com obesidade podem ter níveis mais baixos de grelina.

3. A erradicação do *H. pylori* também têm resultados contraditórios, tanto na redução da grelina, como nos efeitos sobre o peso corporal. Alguns estudos têm demonstrado que após a erradicação, os níveis de grelina aumentam, e isso é acompanhado por aumento do peso corporal. Entretanto, outros estudos demonstraram que a erradicação não alterou os níveis da grelina, ou não alterou o IMC.

Portanto, essas dúvidas e controvérsias permanecem sem respostas conclusivas e mais estudos são necessários, para o entendimento desse importante tema.

2.6 Dispepsia Funcional vs níveis de Grelina

A revisão abaixo está resumida na Tabela 4

Como a estrutura da grelina se assemelha à motilina, sua secreção pode estar associada com a motilidade gástrica e com a secreção ácida, além do seu papel na regulação do apetite⁽⁹⁾. O dano da mucosa gástrica devido ao *H. pylori* pode provocar redução nos níveis plasmáticos de grelina, e esse fenômeno pode contribuir para a ocorrência de sintomas dispépticos e alteração do apetite. Alterações dos níveis de grelina poderiam ser uma das causas dos sintomas na DF.

Uma revisão mostrou que a grelina está associada ao esvaziamento gástrico, sendo que pacientes com síndrome de desconforto pós-prandial apresentam níveis mais baixos de grelina. A administração de grelina foi relacionada ao aumento do apetite e à melhora dos sintomas de DF. Além disso, pacientes com DF apresentaram níveis reduzidos de grelina total em

comparação aos controles saudáveis⁽⁷⁴⁾. Outra revisão apontou que os pacientes com dispepsia funcional tendem a apresentar níveis totais de grelina mais baixos do que os controles saudáveis⁽⁹⁾.

Kim et al. avaliaram os níveis de grelina e a relação grelina/obestatina plasmática em 92 idosos da Coreia, com diagnóstico de DF segundo Roma III, para avaliar a associação em subtipos de DF e em diferentes histologias da mucosa gástrica em pacientes idosos. Os resultados mostraram que os níveis de grelina plasmática foram significativamente menores em indivíduos com metaplasia intestinal em comparação com aqueles sem metaplasia intestinal. Por outro lado, não observaram diferenças significativas nos níveis plasmáticos de grelina e obestatina entre os grupos positivos e negativos para *H. pylori*. Os autores não detectaram diferenças significativas entre os grupos com DF tipo dor epigástrica ou com tipo desconforto pós prandial⁽⁷⁵⁾.

Um estudo iraniano com 18 pacientes com DF e 8 indivíduos saudáveis analisou as variações nos níveis séricos de grelina em relação ao tempo de refeição. Os resultados mostraram que, 30 minutos após o café da manhã, os pacientes com DF tinham níveis de grelina significativamente mais altos do que os controles (751 pg/mL vs. 576,9 pg/mL, $p = 0,033$). As diferenças nos padrões de grelina entre os dois grupos sugerem que a grelina pode influenciar os sintomas pós-prandiais na dispepsia funcional⁽⁷⁶⁾.

Isomoto et al. desenvolveram um estudo que incluiu 61 pacientes com DF e infecção por *H. pylori*, sendo 42 portadores da cepa mais virulenta e 19 com a cepa menos virulenta, medindo os níveis de grelina no plasma. Os resultados mostraram que pacientes dispépticos com a cepa mais virulenta apresentavam níveis de grelina significativamente mais baixos em comparação aos infectados pela cepa menos virulenta ($p < 0,05$). Além disso, as cepas mais agressivas estavam associadas a um grau maior de atrofia glandular ($p < 0,01$ para o antro e $p < 0,05$ para o corpo gástrico). Os autores sugerem que estes resultados podem impactar no apetite e no metabolismo energético em indivíduos infectados⁽⁷⁷⁾.

Em 2021, pesquisadores Coreanos realizaram um ensaio clínico randomizado apresentando o potencial benefício no uso da erva Banha-Sasim-Tang para DF. Houve variações nos níveis plasmáticos totais de grelina, que aumentaram significativamente no grupo intervenção em comparação com o grupo placebo ($105,69 \pm 287,89$ pmol/l vs $142,31 \pm 314,32$ pmol/L, $p = 0,03$), além da melhora do alívio da dor. Os resultados sugerem que o uso do chá pode melhorar os sintomas dispépticos ao modular os níveis de grelina⁽⁷⁸⁾.

Tabela 4. Estudos que apresentam relação da Dispepsia Funcional (DF) com os níveis de grelina

Autor, Ano	Delineamento	Participantes/ População	Principais resultados
Franceschi et al. 2014 ⁽⁹⁾	Revisão de literatura	27 artigos total 1606 participantes	Pacientes com dispepsia funcional apresentam níveis de grelina total mais baixos e uma possível correlação entre grelina acilada elevada e sintomas dispépticos.
Isomoto et al. 2005 ⁽⁷⁷⁾	Observacional	61 DF Hp positivos	Pacientes com a cepa mais agressiva apresentaram níveis plasmáticos de grelina mais baixos do que aqueles com a cepa menos grave ($p < 0,05$).
Yagi et al. 2013 ⁽⁷⁴⁾	Revisão de literatura	-	Pacientes com DF têm níveis reduzidos de grelina total associada ao esvaziamento gástrico lento.
Kazemi et al. 2015 ⁽⁷⁶⁾	Transversal	18 DF vs 8 saudáveis	Pacientes com DF apresentaram níveis de grelina significativamente mais altos ($751 \pm 171,84$ pg/mL) vs saudáveis ($576,9 \pm 195,62$ pg/mL, $p = 0,033$).
Kim et al. 2017 ⁽⁷⁵⁾	Prospectivo observacional	92 DF	Pacientes com metaplasia intestinal tiveram níveis mais baixos de grelina plasmática ($p = 0,010$).
Kim et al. 2021 ⁽⁷⁸⁾	Ensaio clínico randomizado	31 DF	No grupo intervenção, os níveis de grelina total aumentaram em comparação ao placebo ($105,69 \pm 287,89$ pmol/L vs - $142,31 \pm 314,32$ pmol/L, $p = 0,03$).

A revisão da bibliografia demonstra que permanece controversa a relação entre o *H. pylori* e a grelina. O mesmo ocorre na relação da grelina com a dispepsia funcional. Explicações para a discordância entre os resultados dos estudos citados, poderiam ser por diferenças nas populações estudadas, inclusão de diferentes doenças (úlceras, neoplasias, dispepsia funcional), diferentes critérios de exclusão, diferentes métodos de pesquisa do *H. pylori*, diferentes níveis de virulência de cepas do *H. pylori*, pela extensão e localização da gastrite induzida pela infecção, por diferentes períodos de acompanhamento desses pacientes, pelo pequeno número de pacientes avaliados na maioria dos estudos, ou por outros fatores ainda não estabelecidos^(77,79).

3. JUSTIFICATIVA

Não está definido na literatura qual o papel da infecção pelo *H. pylori* no estado nutricional dos indivíduos portadores da bactéria. Grelina é um hormônio produzido no estômago, que desempenha importante função no controle do peso corporal e, possivelmente, também na fisiologia do estômago. A relação entre a infecção gástrica pelo *H. pylori* com os níveis séricos de grelina, e com o IMC, permanece confusa. Também permanece indefinido, se alterações nos níveis de grelina podem causar alterações funcionais gástricas, com consequente produção de sintomas dispépticos. O melhor conhecimento do papel da infecção gástrica pelo *H. pylori* nos níveis de grelina poderão fornecer dados para o entendimento do papel dessa infecção no estado nutricional de grande parte da população mundial que é portadora da bactéria, além de avaliar o potencial papel da grelina nos sintomas da dispepsia funcional.

Este estudo avaliou se a infecção pelo *H. pylori* tem influência nos níveis de grelina, para melhor definir o papel dessa infecção nos mecanismos reguladores energéticos e do controle do peso corporal. Objetivamos analisar os diferentes fatores de confusão detectados em pesquisas anteriores, buscando obter resultados mais consistentes da potencial relação do *H. pylori* com a grelina sérica, através da comparação entre os níveis séricos de grelina em pacientes dispépticos funcionais *H. pylori* positivos com *H. pylori* negativos. Foi avaliada a possível correlação entre os níveis da grelina com a intensidade dos sintomas dispépticos, com os subgrupos de dispepsia funcional e com variáveis demográficas.

4. QUESTÃO DE PESQUISA

A infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos funcionais têm influência sobre os níveis séricos de grelina?

5. HIPÓTESE

A infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos funcionais reduz a produção de grelina sérica.

6. OBJETIVO

6.1 Objetivo Geral

- 1) Verificar a relação do *H. pylori* com a concentração de grelina sérica através da comparação dos seus níveis em dispépticos funcionais *H. pylori* positivos vs *H. pylori* negativos.

6.2 Objetivos Específicos

- 1) Verificar a relação da grelina sérica com o IMC em pacientes *H. pylori* positivos vs negativos;
- 2) Avaliar a relação da grelina sérica com o percentual de gordura corporal em pacientes *H. pylori* positivos vs negativos;
- 3) Relacionar a intensidade da atividade inflamatória da gastrite com os níveis de grelina sérica;
- 4) Relacionar a presença de atrofia ou metaplasia, com os níveis de grelina sérica;
- 5) Relacionar a intensidade dos sintomas dispépticos com os níveis de grelina sérica;
- 6) Relacionar os subgrupos de dispepsia funcional (SDE e SSPP) com os níveis séricos de grelina;

7. ARTIGO ORIGINAL

8. CONCLUSÕES

Concluimos que a infecção por *H. pylori* tem relação significativa com os níveis de grelina sérica, e que a inflamação gástrica desempenha um papel crucial na modulação desse hormônio. Nossos dados sugerem uma relação inversa entre os níveis de grelina e o aumento do IMC e da gordura corporal. Mais estudos são necessários para compreender melhor a relação entre a infecção por *H. pylori* e os níveis séricos de grelina, especialmente em populações com obesidade. Essa abordagem poderá ajudar a esclarecer os resultados divergentes encontrados na literatura.

A presença de *H. pylori* pode inibir a secreção de grelina, o que teoricamente resultaria em uma menor sensação de fome e, potencialmente, em menor ganho de peso. Isso ajuda a explicar por que muitos estudos relacionam a erradicação de *H. pylori* ao aumento dos níveis de grelina e, subsequente, ao ganho de peso em alguns indivíduos. Além disso, os níveis de grelina podem servir como marcadores importantes de lesão gástrica, independentemente da presença de *H. pylori*, o que contribui para novos avanços diagnósticos.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos encontrados na literatura apontam para redução dos níveis de grelina quando infectados pelo *H. pylori*, porém achados divergentes foram encontrados durante a revisão o que sugere algumas incertezas sobre o comportamento a nível da inflamação gástrica ocasionada pelo *H. pylori*, ou não, nos níveis séricos de grelina. Aparentemente, o hormônio, pode ser considerado um forte marcador inflamatório gástrico para diagnósticos de lesões gástricas. Sugerimos mais estudos para relacionar os níveis de grelina com parâmetros antropométricos, devido a confusão na literatura.

10. PERSPECTIVAS

O nosso grupo de pesquisa já tem disponíveis amostras biológicas e dados armazenados, para realizar um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo, com 12 meses de seguimento, para avaliar o potencial papel da erradicação do *H. pylori* em pacientes dispépticos funcionais, sobre os níveis de grelina sérica.

REFERÊNCIA

1. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605-619. doi:10.1053/j.gastro.2023.12.022
2. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom-based tendencies of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia.
3. Mazzoleni LE, Sander GB. Helicobacter pylori Eradication in Functional Dyspepsia. *ARCH INTERN MED*. 2011;171(21).
4. Ekesbo R, Nilsson PM, Lindholm LH, Persson K, Wadström T. Combined Seropositivity for *H. Pylori* and *C. Pneumoniae* is Associated with Age, Obesity and Social Factors. *Eur J Cardiovasc Risk*. 2000;7(3):191-195. doi:10.1177/204748730000700305
5. Cho I, Blaser MJ, François F, et al. Helicobacter pylori and Overweight Status in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2005;162(6):579-584. doi:10.1093/aje/kwi237
6. Saúde M da. *Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Ministério da Saúde; 2024.
7. World Health Organization. *World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization; 2016. Accessed November 7, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/206498>
8. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998;394(6695):790-793. doi:10.1038/29547
9. Franceschi F. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12809. doi:10.3748/wjg.v20.i36.12809
10. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem*. 2004;50(9):1511-1525. doi:10.1373/clinchem.2004.032482
11. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Chen WY. Gastric Ghrelin Expression Associated with Helicobacter pylori Infection and Chronic Gastritis in Obese Patients. *Obes Surg*. 2006;16(5):612-619. doi:10.1381/096089206776945002
12. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Changes in plasma ghrelin and leptin levels in patients with peptic ulcer and gastritis following eradication of Helicobacter pylori infection. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):119. doi:10.1186/s12876-016-0532-2
13. Martín-Núñez GM, Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ, Moreno-Indias I. Helicobacter pylori Eradication Therapy Affect the Gut Microbiota and Ghrelin Levels. *Front Med*. 2021;8:712908. doi:10.3389/fmed.2021.712908
14. Bahar A, Mirmohammadkhani M, Dabiri R, Semnani V, Pakdel A. H. pylori effects on ghrelin axis: Preliminary change in gastric pathogenesis. *Microb Pathog*. 2021;161:105262. doi:10.1016/j.micpath.2021.105262
15. Zub-Pokrowiecka A, Rembiasz K, Konturek SJ, Budzyński A, Konturek PC, Budzyński P. Ghrelin in diseases of the gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection. *Med Sci Monit*.

16. Ibrahim AS, Eldeeb MM, Salama OA, Rashad MM, Okasha KM. Possible association of ghrelin/obestatin balance with cardiometabolic risk in obese subjects with *Helicobacter pylori*. *Endocr Regul*. 2018;52(2):101-109. doi:10.2478/enr-2018-0012
17. Choe YH, Lee JH, Lee HJ, et al. Ghrelin Levels in Gastric Mucosa before and after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut Liver*. 2007;1(2):132-137. doi:10.5009/gnl.2007.1.2.132
18. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, et al. *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol*. Published online April 1, 2003:423-426. doi:10.1530/eje.0.1480423
19. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9(1):1-13. doi:10.1007/BF01969526
20. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Med*. 1996;100:42S-51S. doi:10.1016/S0002-9343(96)80228-2
21. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *BMJ*. 1999;318(7187):833-837. doi:10.1136/bmj.318.7187.833
22. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van S. *Helicobacter Pylori* in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline.
23. Ndip RN, Malange AE, Akoachere JFT, MacKay WG, Titanji VPK, Weaver LT. *Helicobacter pylori* antigens in the faeces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. *Trop Med Int Health*. 2004;9(9):1036-1040. doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01299.x
24. Almeida Cunha RP, Alves FP, Rocha AMC, et al. Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97(4):382-386. doi:10.1016/S0035-9203(03)90063-0
25. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors Related to *Helicobacter pylori* Prevalence in an Adult Population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12(1):82-88. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00474.x
26. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004;113(3):321-333. doi:10.1172/JCI20925
27. Testerman TL. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12781. doi:10.3748/wjg.v20.i36.12781
28. Hartgrink HH, Jansen EP, Van Grieken NC, Van De Velde CJ. Gastric cancer. *The Lancet*. 2009;374(9688):477-490. doi:10.1016/S0140-6736(09)60617-6
29. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink H. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1482-1486. doi:10.1016/S0016-5085(97)70028-3
30. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology*. 2002;123(1):92-105. doi:10.1053/gast.2002.34156
31. Warren JR. GASTRIC PATHOLOGY ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(3):705-751. doi:10.1016/S0889-8553(05)70139-4
32. Laine L. A Meta-Analysis of Rigorously Designed Trials.
33. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut*. 2008;57(6):727-733. doi:10.1136/gut.2007.132068

34. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon ATR. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1120-1126. doi:10.1053/gast.2001.29332
35. Jr R, de CM. a prospective, parallel, randomized, open-label, controlled trial. 2012;49.
36. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. HELICOBACTER PYLORI eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(10):1231-1239. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02461.x
37. Mazzoleni F, Mazzoleni LE, De Magalhães Francesconi CF, et al. Potential roles of Helicobacter pylori treatment, body mass index and waist circumference in the causation of erosive esophagitis: a randomized clinical trial (HEROES-GERD). *Int J Obes*. 2020;44(1):147-158. doi:10.1038/s41366-019-0391-3
38. 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*. 2012;108(2):357-362. doi:10.1017/S0007114511005666
39. 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.
40. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. Helicobacter pylori—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B12 Deficiency? *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1349. doi:10.1001/archinte.160.9.1349
41. Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, 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*. 2004;89(6):2659-2664. doi:10.1210/jc.2003-031471
42. Jeffery PL. Endocrine impact of Helicobacter pylori: Focus on ghrelin and ghrelin o-acyltransferase. *World J Gastroenterol*. 2011;17(10):1249. doi:10.3748/wjg.v17.i10.1249
43. Zhang Y, Du T, Chen X, Yu X, Tu L, Zhang C. Association between Helicobacter pylori infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(09):945-953. doi:10.3855/jidc.6035
44. Andrighetto LV, Mazzoleni LE, Reisswitz PSV, et al. Mo1961 - Potential Role of Helicobacter Pylori Infection in Clinical and Laboratory Nutritional Parameters in Functional Dyspeptic Patients. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-865. doi:10.1016/S0016-5085(18)32925-1
45. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Franceschini SDCC, Rosado GP, Ribeiro RDCL. Aplicabilidade do índice de massa corporal na avaliação da gordura corporal. *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16(2):90-94. doi:10.1590/S1517-86922010000200002
46. Pinheiro ARDO, Freitas SFTD, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr*. 2004;17(4):523-533. doi:10.1590/S1415-52732004000400012
47. Akbarian SA, Salehi-Abargouei A, Pourmasoumi M, Kelishadi R, Nikpour P, Heidari-Beni M. Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):43-56. doi:10.1016/j.advms.2017.07.002
48. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2001;280(6):E827-E847. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.6.E827
49. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908-913. doi:10.1038/35038090
50. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des*. 2003;9(12):1023-1031. doi:10.2174/1381612033455152

51. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009773. doi:10.1136/bmjgh-2022-009773
52. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1466-1479. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.059
53. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011
54. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, 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*. 2006;51(1):89-98. doi:10.1007/s10620-006-3090-6
55. Murray CDR, Kamm MA, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin for the gastroenterologist: history and potential. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1492-1502. doi:10.1016/j.gastro.2003.06.002
56. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E297-E304. doi:10.1152/ajpendo.00582.2003
57. Kim MS, Yoon CY, Park KH, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *NeuroReport*. 2003;14(10):1317-1320. doi:10.1097/01.wnr.0000078703.79393.d2
58. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randevara HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*.
59. Shiotani A, Miyanishi T, Uedo N, Iishi H. *Helicobacter pylori* Infection is Associated with Reduced Circulating Ghrelin Levels Independent of Body Mass Index. *Helicobacter*. 2005;10(5):373-378. doi:10.1111/j.1523-5378.2005.00343.x
60. Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZDO, Costa RAVES, Cupolilo SMN. HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND GASTRIC CANCER PRECURSOR LESIONS: PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS IN A REFERENCE LABORATORY IN SOUTHEASTERN BRAZIL. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):419-424. doi:10.1590/s0004-2803.201900000-84
61. Genta RM, Lash RH. *Helicobacter pylori*-negative Gastritis: Seek, Yet Ye Shall Not Always Find. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):e25-e34. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e51067
62. Stolte M, Meining A. The Updated Sydney System: Classification and Grading of Gastritis as the Basis of Diagnosis and Treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591-598. doi:10.1155/2001/367832
63. Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Infection on Ghrelin Expression in Human Gastric Mucosa. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2121-2127. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30291.x
64. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol*. 2006;41(10):954-961. doi:10.1007/s00535-006-1880-4
65. Stec-Michalska K, Malicki S, Michalski B, Peczek L, Wisniewska-Jarosinska M, Nawrot B. Gastric ghrelin in relation to gender, stomach topography and *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(43):5409. doi:10.3748/wjg.15.5409
66. Erdemir G, Ozkan TB, Ozgur T, Altay D, Cavun S, Goral G. *Helicobacter pylori* Infection in Children: Nutritional Status and Associations with Serum Leptin, Ghrelin, and IGF -1 Levels. *Helicobacter*. 2016;21(4):317-324. doi:10.1111/hel.12288
67. Nweneka CV, Prentice AM. *Helicobacter pylori* infection and circulating ghrelin levels - A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11(1):7. doi:10.1186/1471-230X-11-7
68. Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, et al. Low plasma ghrelin levels in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Med*. 2004;117(6):429-432. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.030

69. Mantero P, Matus GS, Corti RE, et al. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. *World J Gastroenterol.* 2018;24(3):397-407. doi:10.3748/wjg.v24.i3.397
70. Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):37. doi:10.1186/1471-230X-11-37
71. Yanagi H, Tsuda A, Matsushima M, et al. Changes in the gut microbiota composition and the plasma ghrelin level in patients with *Helicobacter pylori*-infected patients with eradication therapy. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000182. doi:10.1136/bmjgast-2017-000182
72. Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Development of plasma ghrelin level as a novel marker for gastric mucosal atrophy after *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Med.* 2022;54(1):170-180. doi:10.1080/07853890.2021.2024875
73. Mihalache L, Arhire LI, Giușcă SE, et al. Ghrelin-producing cells distribution in the stomach and the relation with *Helicobacter pylori* in obese patients.
74. Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Miyawaki S, Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med.* 2013;32(3):523-531. doi:10.3892/ijmm.2013.1418
75. Kim SH, Kim JW, Byun J, Jeong JB, Kim BG, Lee KL. Plasma ghrelin level and plasma ghrelin/obestatin ratio are related to intestinal metaplasia in elderly patients with functional dyspepsia. Andrews ZB, ed. *PLOS ONE.* 2017;12(4):e0175231. doi:10.1371/journal.pone.0175231
76. Kazemi M, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi S. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(1):11-16. doi:10.1177/2050640614563373
77. Isomoto H, Nishi Y, Ohnita K, Mizuta Y, Kohno S, Ueno H, Nakazato M. The Relationship between Plasma and Gastric Ghrelin Levels and Strain Diversity in *Helicobacter pylori* Virulence. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1425-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41929_7.x. PMID: 15929785.
78. Kim SK, Joung JY, Ahn YC, Jung IC, Son CG. Beneficial Potential of Banha-Sasim-Tang for Stress-Sensitive Functional Dyspepsia via Modulation of Ghrelin: A Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:636752. doi:10.3389/fphar.2021.636752
79. Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis. *J Gastroenterol.* 2009;44(10):1046-1054. doi:10.1007/s00535-009-0120-0