

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LOS NIVELES DE HIERRO, GHRELINA Y
LEPTINA

YENNY MARCELA GARNICA RODRIGUEZ

Director (a):
Dra. ALBA ALICIA TRESPALACIOS

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
BACTERIOLOGIA
BOGOTA
2009

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LOS NIVELES DE HIERRO, GHRELINA Y
LEPTINA

YENNY MARCELA GARNICA RODRIGUEZ

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de
Bacterióloga

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
BACTERIOLOGIA
BOGOTA
2009

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución No 13 de Julio de 1946

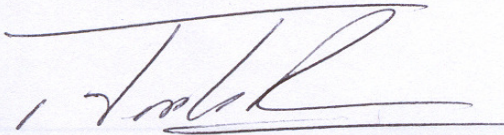
La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velara por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia.

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LOS NIVELES DE HIERRO, GHRELINA Y
LEPTINA

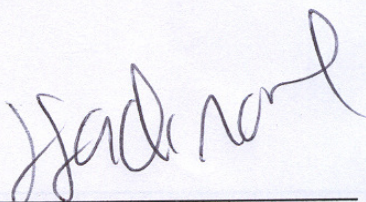
Yenny Marcela Garnica Rodríguez

APROBADO:

APROBADO



Alba Alicia Trespacios, Microbióloga
Director (a)



Liliana Ladino, Nutricionista
Jurado

EFFECTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LOS NIVELES DE HIERRO, GHRELINA Y
LEPTINA

Yenny Marcela Garnica Rodríguez

APROBADO:

Ingrid Schuler Ph D.
Decano académico
Facultad de ciencias

Luz Amparo Maldonado
Director de carrera
Facultad de ciencias

DEDICATORIA

A dios por acompañarme y guiarme, a mis padres, por creer en mi, por apoyarme en todos mis sueños y por su gran esfuerzo para que culminara mi carrera, a mis hermanos y mi novio por apoyarme y ayudarme en los momentos difíciles.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Alba Alicia Trespacios por haberme brindado la oportunidad de realizar esta investigación, por su apoyo, su paciencia, sus conocimientos y su dedicación; a la Doctora Luisa Gutiérrez por sus consejos y paciencia. A la Pontificia Universidad Javeriana por la formación ética, profesional y por haberme acogido durante estos años.

Diciembre de 2009

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	PÁG.
Figuras	
Tablas	
Resumen	
1. INTRODUCCION	12
2. MARCO TEORICO	14
2.1.El estomago	14
2.2.Anatomía del estomago	14
2.3. <i>Helicobacter pylori</i>	15
2.4. <i>Helicobacter pylori</i> y las citocinas	16
2.5.Actividad de la Ghrelina	17
2.6.Actividad de la Leptina	18
2.7.Hierro y <i>Helicobacter pylori</i>	19
3. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. OBJETIVO GENERAL	22
4.1.Objetivos Específicos	22
5. METODOLOGIA	23
5.1.Tipo de investigación	23
5.2.Selección de los artículos	23
5.3.Criterios de Inclusión	23
5.4.Año de publicación	23
5.5.Criterios de exclusión	23
5.6.Estrategia de búsqueda de artículos	23
5.7.Selección de los artículos	24
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES	30
8. RECOMENDACIONES	31
9. BIBLIOGRAFIA	32

FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Regiones del estomago	14
Figura 2. Modelo de Velayudhan para la obtención de hierro.	20

TABLAS

	PÁG.
Tabla No. 1 Estudios realizados para la asociación de <i>H. pylori</i> con anemia	25
Tabla No. 2 Estudios realizados para la asociación de <i>H. pylori</i> con Ghrelina y Leptina	26

RESUMEN

Este trabajo de grado tiene como objetivo principal, realizar una revisión bibliografía para conocer el efecto de la infección de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en los niveles de hierro, ghrelina y leptina. Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Pubmed, Mediclatina, Science direct, Elsevier y Scielo de estudios en que evaluaran niveles de hierro, ghrelina y leptina, en infección por *H. pylori*.

De los 42 estudios seleccionados, se observó que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de sufrir anemia ferropénica en un 40%, además se determinó que la ghrelina disminuye en pacientes infectados, pero no altera el crecimiento en niños, mientras que después de la erradicación de la infección se encontró que la ghrelina aumenta en un 75% su concentración alterando el peso corporal, tanto en niños como en adultos.

Se encontró que existe inflamación en mucosa gástrica que se asocia con disminución en la absorción de hierro, disminución de producción de ghrelina en la mucosa oxíntica y aumento de leptina, lo cual implica que la presencia de *H. pylori* afecta directa e indirectamente los niveles de estos.

1. INTRODUCCION

Helicobacter pylori (*H. pylori*), se ha establecido como una de las principales causas de gastritis crónica y ulcera péptica tanto en adultos como en niños. La infección por *H. pylori* es adquirida en la primera etapa de la infancia y se ha asociado con dolor abdominal recurrente, dispepsia gástrica, ulcera duodenal o con poca frecuencia a características clínicas como la enteropatía con pérdida de proteínas y la mala absorción, también han sido reportados casos de anemia ferropénica, la causa mas común de anemia en los niños. Se ha observado que la mejoría de la anemia ferropénica en los pacientes infectados con *H. pylori*, se logra cuando se erradica primero la infección con antibióticos y luego se administra hierro por vía oral. En los casos en los que la anemia se trata únicamente con hierro oral y la infección no se erradica, los pacientes continúan con una anemia refractaria al tratamiento con hierro. (1).

El ácido gástrico facilita la digestión de las proteínas y la absorción de hierro, calcio y vitamina B12, y evita la proliferación bacteriana y la infección entérica. La regulación de la secreción de ácido gástrico es compleja e implica una red neuronal, hormonal y el sistema paracrino, vías que actúan directa e indirectamente sobre las células parietales, por la modulación de la secreción de la hormona gastrina, histamina paracrina y la somatostatina en el estómago (2).

Dos de los péptidos, ghrelina y leptina, se han localizado en el estómago. La ghrelina estimula y la leptina inhibe la secreción de ácido gástrico. Ghrelina (ghre= crecimiento; relina = liberación de sustancia), es un péptido de 28 aminoácidos, que estimula la ingesta de alimentos. La ghrelina esta presente en las células neuroendocrinas tanto de la mucosa oxíntica como de la mucosa pilórica. Isomoto (2005), encontró niveles significativamente mas bajos de ghrelina en cuerpo gástrico y plasma de individuos infectados observando además que luego del tratamiento de la infección, el nivel plasmático de ghrelina aumento. También se observó que la expresión de ARNm de ghrelina gástrica, el contenido de péptidos y la densidad de las células inmunoreactivas disminuyen en forma escalonada con la proyección de la severidad histológica de la atrofia. La severidad histológica de inflamación también influye negativamente en la expresión de ghrelina. Por lo tanto *H. pylori* al inducir inflamación o atrofia de la mucosa gástrica probablemente, impide la biosíntesis de ghrelina.

Por otro lado; la leptina, es secretada por los adipocitos y funciona como una señal de saciedad. En los pacientes infectados con *H. pylori*, la expresión de la leptina gástrica es mayor y la erradicación del organismo reduce la expresión de la leptina. Recientemente se han descubierto

isoformas del receptor de leptina en ganglio nudoso de rata, que contiene los cuerpos celulares de las neuronas aferentes del nervio vago, lo que sugiere que la leptina gástrica puede influir en la función del sistema nervioso y, tal vez, suprimir la ingesta de alimentos, mediante la activación de receptores de las neuronas aferentes del nervio vago.

2. MARCO TEORICO

2.1.EL ESTÓMAGO

El estómago es una dilatación característica del tubo digestivo en forma de J, situada directamente abajo del diafragma en el epigastrio, hipocondrio izquierdo y región umbilical del abdomen. Se ubica entre el esófago y el duodeno, este último es la primera porción del intestino delgado. La ingestión de alimentos puede ser mucho mayor que la capacidad de los intestinos para digerirlos y absorberlos, por lo que una función del estómago es servir como sitio de mezclado y depósito de retención. A intervalos apropiados después de ingeridos los alimentos, el estómago transfiere una pequeña parte de su contenido a la porción inicial del intestino. En el estómago continua la digestión de los almidones, se inicia la de proteínas y triglicéridos, el bolo alimenticio semisólido se convierte en líquido y se absorben muchas sustancias (Tortora, 2006).

2.2.ANATOMIA DEL ESTOMAGO

El estómago tiene cuatro regiones principales: cardias, fondo, cuerpo y píloro (Figura 1). El cardias rodea la abertura superior del estómago. La porción redondeada que esta arriba y a la izquierda del cardias es el fondo. En el plano inferior a este, está la gran porción central del estómago, denominada cuerpo. La parte que conecta este órgano con el duodeno es el píloro, que incluye dos partes el antro pilórico, conectado con el cuerpo del estómago y el ducto pilórico, que se conecta con el duodeno. Cuando el estómago esta vacío, la mucosa presenta grandes pliegues, llamados arrugas, observables a simple vista (Tortora, 2006).

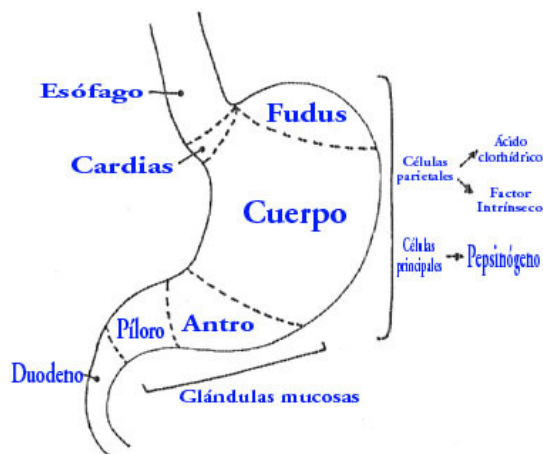


Figura 1. Regiones del estómago. (Tomada de enciclopedia.us.es/index.php/Estómago de agosto 2009, 21:26)

La pared gástrica se compone de las mismas cuatro capas básicas que el resto del tubo digestivo. La superficie de la mucosa es una capa de células epiteliales cilíndricas sencillas, llamadas células de la superficie de la mucosa. La mucosa incluye lamina propia (tejido conectivo areolar) y muscular de la mucosa (músculo liso). Las células epiteliales llegan hasta la lámina propia, donde forman columnas de células secretoras, llamadas glándulas gástricas, que revisten muchos conductos angostos, las criptas o fositas gástricas. La secreción de varias glándulas gástricas fluyen a cada cripta gástrica y luego a la luz del estómago (Tortora, 2006).

Las glándulas gástricas poseen tres tipos de células de glándulas exocrinas, que secretan su producto en la luz del estómago: células mucosas del cuello, las principales y las parietales. Tanto las células de la superficie mucosa como las del cuello de la mucosa secretan moco. Las células principales (zimógenas) liberan pepsinógeno y lipasa gástrica. Las células parietales producen ácido clorhídrico y factor intrínseco (Necesario para la absorción de vitaminas). La secreción de los tres tipos celulares forma el jugo gástrico, cuyo volumen es de 2 a 3 L diarios. Además las glándulas gástricas incluyen un tipo de células enteroendocrinas, las células G, que se localizan ante todo en el antro pilórico y que secretan la hormona gastrina en la sangre (Tortora, 2006).

2.3. *HELICOBACTER PYLORI*

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria con forma espiral, gram negativa, microaerofílica, que requiere de niveles de dióxido de carbono para su crecimiento, mide 2,5 a 3,5 μm de largo y 0,5 a 1,0 μm de ancho, tiene de 4 a 6 flagelos unipolares que son esenciales para la motilidad bacteriana. Cada flagelo tiene aproximadamente 30 μm de largo y se encuentra de forma predominante debajo de la capa de moco del estómago y del duodeno. Existen diversos mecanismos necesarios para la supervivencia de *H. pylori* y para el inicio de la infección, se han determinado genes implicados en la producción de la ureasa, enzima que desdobra la urea en dióxido de carbono y amoníaco. Este último protege la bacteria contra la acidez gástrica y al mismo tiempo daña la mucosa del estómago y las células gástricas subyacentes. Además *H. pylori* también produce catalasa, enzima que la protege contra la acción fagocitaria de los neutrófilos, así como diversas proteínas de adhesión que permiten a la bacteria unirse a las células gástricas. También se ha descrito que requiere de un gran conjunto de genes relacionados con la motilidad y el funcionamiento de su flagelo. Sin movilidad, *H. pylori* no puede penetrar la capa mucosa que protege el epitelio gástrico, de igual forma, también se puede ubicar firmemente en las células epiteliales gástricas a través de una serie de adhesinas. Las más importantes adhesinas son dos proteínas de membrana externa, Bab A y Sab A, oligosacáridos que se unen a los antígenos presentes en las subpoblaciones celulares del epitelio gástrico (4).

Existen varios factores de virulencia, para colonizar la mucosa gástrica: CagA, es una proteína secretada por la bacteria, y que llega al interior de la célula gástrica a través de la formación de un sistema de secreción tipo IV que se inserta en la membrana de la célula, y que actúa a manera de una jeringa de inyección, el ingreso de CagA en la célula epitelial gástrica genera alteración de la resistencia transepitelial, inhibición de procesamiento de antígenos e inducción de apoptosis. Presumiblemente, la pérdida de la integridad de la membrana de la célula huésped aumenta la disponibilidad de nutrientes en la superficie de la célula huésped (5, 6).

La proteína Cag A se transloca al citoplasma de la célula huésped. Una vez que se transloca Cag A en las células epiteliales, se asocia a la membrana de acogida. Se han reportado funciones como inducir vías de señalización celular que resulta en la alteración de la difusión, la migración y adhesión de las células epiteliales. Se ha considerado importante para la infección del estómago humano, la motilidad, la supervivencia al ácido, la actividad de la ureasa, la adhesión a células epiteliales gástricas y la capacidad de recoger ADN exógeno (6).

2.4. *HELICOBACTER PYLORI* Y LAS CITOCINAS

Helicobacter pylori se asocia a la inflamación asociada con los niveles elevados de la interleucina 1 (IL-1 α y 1 β), IL-6, IL-8, IL-10, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Estas citoquinas inflamatorias juegan un papel en las perturbaciones en el ácido (2, 5, 7) (y gastrina) durante la infección por *H. pylori*:

IL-1. Se subdivide en 2 tipos: IL-1 alfa y IL-1 beta. Estas citocinas se relacionan con el proceso inflamatorio, desencadenado por agentes inflamatorios, infecciones o endotoxinas bacterianas. Son producidas por gran variedad de células, tales como osteoblastos, monocitos, macrófagos, células de Kupffer, hepatocitos y glándulas salivales. Poseen una gran variedad de efectos biológicos, como son: Inducción de la síntesis de prostaglandinas en las células endoteliales de los vasos y la musculatura lisa, incremento de los niveles de síntesis de las proteínas hepáticas en presencia de daño, disminución de los niveles de albúmina hepática e inducción de la producción de colágeno y fibroblasto en el hueso. La IL-1 también está relacionada con la quimiotaxis de los leucocitos por inducción de la IL-8, con la inducción de expresión de las moléculas de adhesión celular y la generación de metabolitos reactivos de oxígeno, entre otras funciones (8).

En la enfermedad inflamatoria del estómago por *H. pylori*, la presencia de hipoclorhidria observada en los sujetos afectados se desencadena por la acción de la interleucina IL-1 β , por lo que se le

considera como antisecretora, estimulante de prostaglandina E2 (PGE2) citoprotectora y que retarda el vaciamiento gástrico (7).

IL-6. Proteína multifactorial que desempeña un papel importante en los mecanismos de defensa durante la fase aguda de las reacciones, en la respuesta inmune y en la hematopoyesis. Es producida por las mismas células que la IL-1, por lo que presentan características comunes. Las IL-6 e IL-8 se encuentran elevadas, tanto en aquellos pacientes que tienen daños muy severos por *H. pylori*, como en los que presentan daños ligeros. La IL-6 estimula la diferenciación de células B y produce IgM e IgG. *IL-8*. Ejerce una potente acción quimiotáctica del neutrófilo, es liberado por macrófagos, monocitos, neutrófilos células endoteliales, epiteliales, fibroblastos y hepatocitos (8).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Con fuerte actividad proinflamatoria es similar a las (Interleuquina) IL-1 e IL-8, con un alto potencial citotóxico al causar daño vascular y tisular severo, inducir la lisis de las células epiteliales y estimular enzimas destructivas en condiciones determinadas, como en la inflamación por *H. pylori*. Estudios recientes señalan su identificación e incremento en la mucosa antral infectada por *H. pylori*, al igual que como ocurre con la IL-8, donde se considera como el primer mediador en la patogénesis de la infección, el daño y la inflamación de la mucosa gástrica. El TNF alfa, en particular, ayuda a que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales de los capilares, así como también al reclutamiento de leucocitos en el lugar de la infección (2, 5).

2.5.ACTIVIDAD DE GHRELINA

La ghrelina se segrega fundamentalmente en el estómago y ha sido implicada en la coordinación de la conducta alimentaria y la regulación del peso. Ghrelina también juega un papel esencial en el mecanismo de defensa de la mucosa gástrica. La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos aislado en estómago de ratas y humanos, posee una fuerte actividad con la liberación de la hormona de crecimiento, así como las funciones periféricas en la ingesta de alimentos, la motilidad gástrica y la secreción de ácido. Se ha demostrado que provocan aumento de peso por acciones en el hipotálamo (2, 5, 7).

Las concentraciones de ghrelina en plasma son altas antes de las comidas y caen después de las comidas. Este péptido también contribuye a la regulación del crecimiento somático y la masa de tejido adiposo. Las concentraciones circulantes de ghrelina en los recién nacidos no están asociados con el sexo, peso corporal, o un parámetro hormonal. En niños y adultos, sin embargo, las concentraciones de ghrelina en plasma son más bajas en sujetos obesos en comparación con

aquellos con peso corporal normal y las personas delgadas. La disminución de las concentraciones de ghrelina en plasma, compensan el balance energético positivo en las personas obesas (9, 10).

La ghrelina es predominantemente producida por el estómago, considerando que las cantidades sustancialmente menores se derivan de intestino, hipófisis, riñones, placenta, hipotálamo, pulmón y células A de los islotes pancreáticos. Aunque la mayoría de ghrelina circulante se produce en el estómago, otras fuentes pueden aumentar o disminuir la secreción de ghrelina en forma compensatoria (11, 12).

Después de gastrectomía, por ejemplo, el nivel de ghrelina en plasma es sorprendentemente reducido en un 65%. La ghrelina gástrica se produce en las glándulas oxínticas X / A en la mucosa gástrica. Por lo tanto, existe la posibilidad de que el daño crónico de la mucosa gástrica, como la gastritis crónica, podría afectar la producción de ghrelina, que producen cambios en la ingesta de alimentos y el peso corporal (13, 14).

2.6.ACTIVIDAD DE LEPTINA

La leptina es un péptido glucosilado de 16 KD. Está constituido por 146 aminoácidos y contiene un puente disulfuro necesario para su actividad biológica. Aunque es producida en respuesta a una diversidad de estímulos, no se ha demostrado la existencia de depósitos intracelulares de esta hormona, lo que sugiere que los estímulos actuarían sobre la síntesis, mas no sobre la secreción de la molécula. La leptina es producida principalmente en los adipocitos, aunque también ha sido hallada en otros órganos y tejidos, tales como hipotálamo, hipófisis, placenta, músculo esquelético, mucosa gástrica y epitelio mamario. La regulación de la expresión de la proteína depende de manera importante de los depósitos grasos del organismo. Así, los adipocitos de mayor tamaño producen más leptina, mientras que los adipocitos epiloicos secretan menos que los subcutáneos. La cantidad de triglicéridos almacenados en el adipocito es también proporcional a la cantidad de leptina producida por cada adipocito. Por esta razón, los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal (15, 16, 17).

Desde su descubrimiento, el papel más estudiado de la leptina es el de reguladora del peso corporal. El órgano blanco involucrado en esta función es el hipotálamo. ObRb (Receptor Obesidad) presenta un elevado nivel de expresión en neuronas de varios núcleos hipotalámicos, como el arcuato, el paraventricular, los ventromediales y los dorsomediales, todos implicados en la regulación del comportamiento alimentario y del balance energético. El núcleo arcuato no sólo es el que expresa una mayor cantidad de ObRb sino además, el principal sitio de acción de la leptina en

el hipotálamo. Comprende dos poblaciones de neuronas blanco de la leptina: la primera forma parte de la vía orexigénica (inductora del apetito), y está constituida por neuronas que liberan neuropéptido Y (NPY) y por neuronas productoras de AGRP (AGouti-Related Protein). La segunda forma parte de la vía anorexigénica (inductora de saciedad) y comprende neuronas secretoras de proopiomelanocortina (POMC). A partir de diversos estudios se infiere que la leptina inhibe la vía orexigénica y estimula la anorexigénica. La leptina también interactúa con otras poblaciones de células reguladoras del apetito, como las neuronas que producen endocannabinoides, hormona concentradora de la melatonina y orexinas. Las neuronas de las vías orexigénica y anorexigénica inervan varios centros del hipotálamo y del tallo cerebral, de modo que dan origen a las complejas señales integradoras responsables del comportamiento alimentario del individuo (16, 18).

Los individuos obesos, aunque presentan un alto nivel de leptina desarrollan de forma simultánea una resistencia a la acción de la hormona, posiblemente a causa del funcionamiento inadecuado de las cascadas de señalización intracelular asociadas con el receptor activado. Este hecho no permite que la hormona ejerza su acción anorexigénica y que además, la leptina *per se* no tenga utilidad clínica como punta de lanza en el tratamiento contra la obesidad (12, 19).

2.7. HIERRO Y *H. pylori*

El hierro es un micromineral u oligoelemento, todas las células del cuerpo requieren hierro. Representa funciones vitales en el metabolismo oxidativo, el crecimiento y la proliferación celular, así como en el transporte y almacenamiento de oxígeno. *H. pylori* causa la pérdida de células parietales secretoras de ácido a través de la inducción de la apoptosis. Se ha observado que la erradicación de la infección restaura la secreción de ácido, incluso en pacientes con graves atrofas. *H. pylori* inhibe la secreción de ácido ascórbico en el jugo gástrico, otro factor importante para la absorción de hierro (20, 21).

El duodeno desempeña el papel más importante en la absorción del hierro y el estómago participa en este proceso. El hierro de la hemoglobina en los glóbulos rojos se convierte en hierro Hem por el ácido gástrico. El Hem se separa de la globina contenida en la hemoglobina en la luz del intestino y luego se absorbe directamente por las células mucosas. Una vez que el hierro se halla en el interior de dichas células, el hierro se libera del Hem por la enzima Hem oxigenasa (22, 23).

Algunas evidencias sugieren que *H. pylori* utiliza la lactoferrina como fuente de hierro, para su crecimiento. Se ha encontrado que *H. pylori* expresa proteínas reguladoras de hierro en la membrana externa, que sirven como receptores para la absorción del grupo hemo. La lactoferrina

humana puede ser usada como única fuente de hierro, en la bacteria fue identificada una proteína putativa ligada a lactoferrina de 70 kDa, esta proteína se expresa cuando la bacteria crece en un medio que no contiene hierro, se cree que esta involucrada en el proceso de obtención de este elemento (24).

Velayudhan et al. (2000), *H. pylori* también posee un sistema vinculado de hierro ferroso (proteína FeoB) que es importante en la asimilación de hierro bajo condiciones microaerofílicas. Bajo condiciones de depleción de hierro, la absorción ocurre principalmente por la vía FeoB, las flavinas como FMN (Flavina mononucleótido), FAD (Dinucleótido de flavina adenina) y riboflavina, son reducidas en el citoplasma en forma de Fl_{red} y secretadas fuera de la membrana, el genoma de *H. pylori* contiene un homólogo de NAD(P)H flavina oxidoreductasa que es el responsable principal de dicha reducción, las FL_{red} (Flavodoxina reducida) median la transferencia de electrones de hierro férrico (Fe³⁺) a hierro ferroso (Fe²⁺). El Fe²⁺ se difunde a través de las porinas de la membrana externa y luego es transportado dentro del citoplasma por medio de la FeoB. Este hierro es utilizado cuando existen condiciones deficientes o bajas de hierro, por esta vía la absorción de Fe³⁺ es mediada por la FecA, proteína de la membrana externa, una proteína periplásmica de unión al soluto (PBP) y FecDE proteína de membrana interna. En la figura 2 se observa el modelo de obtención de hierro.

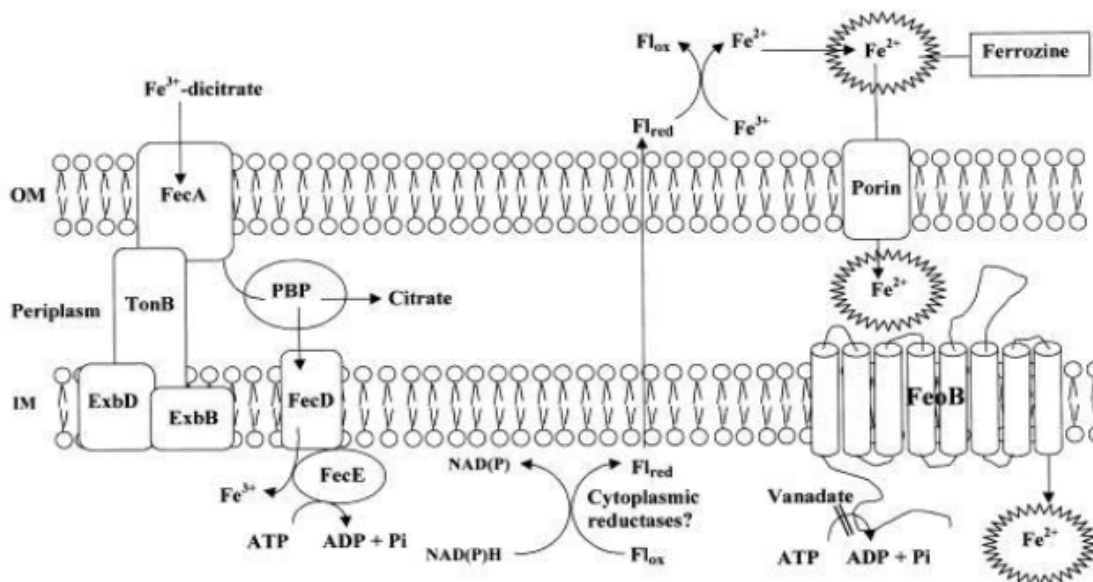


Figura 2. Modelo de Velayudhan para la obtención de hierro. (Tomado de resistencia de *H. pylori* al metronidazol relacionada con los genes *fdxA*, *fldA*, *oorD*, *rdxA* y *frxA*. de junio 2009).

3. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Helicobacter pylori es una bacteria que infecta la mucosa gástrica de los seres humanos y se ha relacionado con el desarrollo de diferentes patologías desde gastritis hasta cáncer gástrico. En población infantil infectada con la bacteria, algunos autores han descrito efectos como regulación negativa del peso corporal, estatura e índice de masa corporal. Adicionalmente se ha observado que luego de la erradicación de H. pylori, los niños recuperan peso. Estudios recientes sugieren que las citocinas inflamatorias en respuesta a el organismo, puede desempeñar un papel en las perturbaciones en el acido y la secreción de hormonas inducida por H. pylori.

Existen indicios de una relación entre H. pylori, y los niveles de ghrelina, hierro y leptina, por ello es interesante hacer una revisión de la literatura para determinar si existe realmente una alteración en los niveles de estas moléculas en infección por H. pylori y de este modo explorar los efectos de estos cambios de niveles en población infantil, ya que esto implicaría tomar medidas importantes de erradicación en niños aún sin padecer patología, por que la infección podría influir sobre la talla y peso de los niños de forma negativa.

4. OBJETIVO GENERAL

- Revisar el efecto de la infección por *Helicobacter pylori* sobre los niveles de Hierro, Ghrelina y Leptina en población infantil y adulta.

4.1.OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar si existen diferencias en los niveles de Hierro, Ghrelina y leptina en población infantil y adulta infectada con *Helicobacter pylori*.
- Evaluar si la baja talla y bajo peso en niños infectados por *Helicobacter pylori* obedece a variaciones en los niveles de Hierro, Ghrelina y Leptina, en la población infectada.

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de investigación

La investigación fue de tipo descriptiva, se recopiló información sobre el efecto de la infección por *H. pylori* en los niveles de hierro, ghrelina y leptina.

5.2. Selección de los artículos

Se realizó una revisión bibliográfica de libros y artículos, que fueron leídos en su totalidad para su comprensión, teniendo en cuenta las referencias utilizadas en cada artículo para obtener mayor información.

5.3. Criterios de inclusión

Los artículos fueron escogidos con base al tema propuesto en este trabajo, efecto de la infección por *H. pylori* en los niveles de hierro, ghrelina y leptina, teniendo en cuenta la relación con anemia, peso y talla.

5.4. Año de publicación de los artículos

La revisión de artículo e información bibliográfica se realizó desde el año 1996 hasta la fecha.

5.5. Criterios de exclusión

- Se excluyeron estudios que no evaluaron la relación de hierro, ghrelina y leptina con la infección de *Helicobacter pylori*.
- Artículos en idiomas diferentes a inglés y español.
- Resumen de artículos o comentarios de revistas no indexada.

5.6. Estrategia de búsqueda de artículos

Para la búsqueda de los artículos se utilizó las bases de datos de Pubmed, Mediciatrina, Science direct y Scielo. También se realizó búsqueda de libros que proporcionaron información sobre el tema. La revisión de artículos e información bibliográfica se realizó en los idiomas inglés y español.

Como estrategia de búsqueda se utilizó una combinación de términos relacionados con la alteración de los niveles de Ghrelina, hierro y leptina por infección con *H. pylori*. Se utilizaron los

conectores AND, OR para la búsqueda en Pubmed y Science direct. Para la búsqueda en español los conectores fueron: “Y”, “O”

. Las palabras de búsqueda fueron:

- *Helicobacter pylori*
- Ghelin
- Leptin
- Ghelin AND *H. pylori*
- Leptin AND *H. pylori*
- Ferropenic Anemia AND *H. pylori*
- Obesity AND *H. pylori*

5.7. Selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó por parte de la estudiante y la directora de tesis aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión se resumen la información de los resultados de distintos trabajos en donde se demuestra que *Helicobacter pylori* podría estar involucrado en la anemia por deficiencia de hierro y en la alteración de hormonas como ghrelina o leptina. El análisis se realizó recopilando datos proporcionados por cada artículo incluido en la revisión, como puede observarse en la tabla No 1. Los artículos están organizados por año de publicación del menos reciente al más reciente.

Tabla No 1. Estudios realizados para la asociación de *H. pylori* con anemia

Estudio	Niños	Adultos	Resultado
Weyermann 2005		X	La hemoglobina disminuye en mujeres en embarazo infectadas con <i>H. pylori</i> .
Choi 2006		X	Las concentraciones séricas de receptores solubles de transferrina fueron mayores en pacientes <i>H. pylori</i> positivos, pero no se observaron cambios en los valores de ferritina sérica.
Cárdenas 2005		X	La infección por <i>H. pylori</i> se asocia con disminución de ferritina sérica y fue mas frecuente en pacientes diagnosticados con ulcera péptica.
Farag 2007		X	<i>H. pylori</i> se asocia fuertemente con anemia ferropénica severa.
Yocota 2007	X		Las cepas de pacientes infectados con <i>H. pylori</i> y anemia, muestran mayor tasa de crecimiento en medios suplementados con hierro.
Chen 2007		X	La erradicación de <i>H. pylori</i> tiende a la recuperación de la anemia ferropénica con aumento de hemoglobina y ferritina sérica.
Suoglu 2007	X		La anemia ferropénica es mas frecuente en pacientes <i>H. pylori</i> positivos, con niveles disminuidos de hemoglobina y ferritina sérica. La infección no se asocia con cambios en la estatura, pero si disminución de peso.
Haghi 2008	X		No se encontró ninguna asociación entre anemia y <i>H. pylori</i> .
Mulayim 2008		X	Fuerte asociación entre <i>H. pylori</i> y anemia, se encontró hemoglobina disminuida.
Fernández 2009	X		Se encontraron diversos polimorfismos de cepas lo que puede ser un factor que determina la presencia de anemia ferropénica en pacientes <i>H. pylori</i> positivos.
Lee 2009		X	Las cepas de pacientes con anemia han demostrado una ventaja en la adquisición de hierro debido a una mayor expresión de proteínas de membrana captadoras de hierro.
González 2009		Cepas ATCC	Se encontró expresión de FrpB2 que es una proteína de unión a la hemoglobina la cual esta implicada en la adquisición de hierro, el cual fue encontrado en cepas de <i>E. coli</i> con crecimiento en presencia de hemoglobina humana.
Keenan 2009		Cepas ATCC	La disponibilidad de hierro influye en la estructura de lipopolisacáridos en <i>H. pylori</i> , la cual pierde integridad

			estructural y desarrolla formas cocoides.
--	--	--	---

De los 13 estudios encontrados, 7 estudios se realizaron en adultos, 4 en niños y 2 en cepas control ATCC, los estudio concuerdan en que tanto en niños como en adultos, *H. pylori* tiene una fuerte asociación con anemia ferropénica, caracterizada por disminución de hemoglobina y ferritina sérica en la mayoría de los estudios. Se determinó que la erradicación de la bacteria tiende a la recuperación de la anemia ferropénica con la normalización de hemoglobina y ferritina sérica.

La infección por *H. pylori* afecta la absorción de hierro, por ello como la infección es crónica con el tiempo se agotan las reservas de hierro causando anemia ferropénica. La pérdida de sangre en la gastritis crónica y el sangrado de las úlceras duodenales o gástricas relacionadas con la infección juegan un papel importante en el desarrollo de la deficiencia de hierro en los adultos. En respuesta a la inflamación gástrica crónica por *H. pylori*, las células epiteliales de la mucosa se dañan produciendo apoptosis. En ausencia de lesiones sangrantes, se sugieren que el crecimiento y proliferación de *H. pylori* requiere de hierro y que algunas cepas de la bacteria tiene una capacidad específica para interferir con el metabolismo del hierro por unión a proteínas de membrana externa. (10, 25, 28). Se reportan en la literatura controversias de la relación entre *H. pylori* y la anemia ferropénica, puede ser por que algunas cepas de *H. pylori* no requieren de hierro para su crecimiento, Lee (2009), demostró que cepas de *H. pylori* obtenidos de pacientes con anemia por deficiencia de hierro mostraron una mejor absorción de iones de Fe y un rápido crecimiento en medios enriquecidos con hierro en comparación con las cepas de estos mismos pacientes en medios pobres en hierro que disminuyeron de manera significativa el recuento de colonias. Además se reportaron genes involucrados en la homeostasis del hierro incluyendo regulación de la absorción de hierro, cuando la hemoglobina es utilizada como una fuente única de hierro, algunos son Fur, Pfr, FecA y FrpB. (23, 28, 33).

En la Tabla No 2, se resume la información más relevante de los resultados de la revisión sobre las alteraciones de Ghrelina y Leptina en presencia de la infección por *H. pylori*.

Tabla No 2. Estudios realizados para la asociación de *H. pylori* con Ghrelina y Leptina

Estudio	Niños	Adultos	Resultado
Considine 1996		X	La leptina se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal, se eleva en obesos. La leptina no se encuentra relacionada con <i>H. pylori</i> .
Perri 1997	X		<i>H. pylori</i> se correlacionó con baja ingesta de alimentos y mal nutrición, en niños mayores, lo que sugiere que una vez que se adquiere la bacteria esta se demora para producir efectos, además no existen cambios en las concentraciones de Ghrelina.

Shirya 2002		X	Ghrelin es un factor determinante en la concentración plasmática del estado de nutrición en seres humanos, ya que se produce en un 75% en el estómago.
Futura 2002		X	La erradicación de <i>H. pylori</i> aumenta la incidencia de la hiperlipidemia y obesidad. Tras la erradicación mejora la absorción de nutrientes y se observa aumento de los niveles séricos de ghrelin.
Muller 2002		X	Los cambios en los niveles de ghrelin son seguidos por cambios similares en las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento, lo cual indica que es la fuerza motriz de la secreción de esta.
Nwokolo 2003		X	La leptina se mantuvo post erradicación de <i>H. pylori</i> a su vez los niveles de ghrelin aumentan, aumentando el apetito y peso corporal contribuyendo a el aumento de obesidad.
Isomoto 2005		X	<i>H. pylori</i> afecta la dinámica de ghrelin en plasma y se involucra en la homeostasis energética, el crecimiento y la función neuroendocrina a través de la interacción con esta, además se observó que los niveles de leptina no varían.
Osawa 2006		X	Después de la erradicación de <i>H. pylori</i> se demostró aumento de peso corporal, acompañado de un aumento de ghrelin gástrica.
Kontureck 2006	X	X	La infección por <i>H. pylori</i> aumenta la liberación de leptina, no se conoce el mecanismo, ni el porque y a su vez disminuye los niveles de ghrelin por las alteraciones en las glándulas gástricas.
Plonka 2006		X	El peso corporal aumenta después de la erradicación de la bacteria, pero no se encuentra alteración de los niveles de ghrelin ni leptina.
Jun 2007		X	La infección por <i>H. pylori</i> aumenta la biosíntesis de leptina, por la no producción de su regulador la somatostatina y disminuye la síntesis de ghrelin, además aumenta la ghrelin después de la erradicación.
Pacifico 2008	X		Existe correlación inversa entre ghrelin y la severidad histológica, luego de la erradicación de <i>H. pylori</i> , se observa una disminución en la concentración de ghrelin y aumento de peso, con aumento de los niveles de leptina.
Jang 2008		X	La erradicación de <i>H. pylori</i> restaura los niveles de ghrelin gástrica y mejora el apetito.
Fritz 2008		X	La leptina y el peso están fuertemente correlacionados por que el tejido adiposo; principal fuente de leptina. <i>H. pylori</i> regula la ghrelin y esta a su vez la leptina.
Osawa 2008		X	La producción de ghrelin aumenta después de la erradicación de <i>H. pylori</i> , lo cual es un factor predictivo para la ganancia de peso corporal.
Chuang 2009		X	La leptina se mantuvo después de la erradicación de <i>H. pylori</i> , pero los niveles de ghrelin aumentaron, dando aumento del apetito y peso, contribuyendo de este modo a la obesidad.
Windle 2009	X		La infección se adquiere desde la primera infancia, lo cual predispone a hipoclorhidria y esta a su vez permite deficiencia de micronutrientes y la coinfección con diarrea inducida por enteropatógenos.

De los 17 estudios realizados, 4 fueron en niños y 14 en adultos, en los cuales se observa que la infección por *H. pylori* conduce a una reducción de la densidad de las células gástricas productoras de ghrelina. La disminución de la ghrelina se asocia con la actividad de los neutrófilos, inflamación crónica, atrofia glandular y niveles séricos bajos de pepsinógeno. Sólo pocas investigaciones demostraron que la infección por *H. pylori* no influye en los niveles de ghrelina. Sin embargo, estos estudios no dieron información acerca de la clasificación histológica de la gastritis y las células gástricas inmunoreactivas de ghrelina, o se obtuvieron muestras de biopsia en número pequeño de pacientes, las cuales no tienen interpretación diagnóstica (21).

Es sabido que la infección por *H. pylori* disminuye las células D gástricas que producen la somatostatina, y la falta de inhibición de la somatostatina en las células gástricas G, es el principal mecanismo para hipergastrinemia en personas infectadas por *H. pylori*. La disminución de la somatostatina en la inhibición mediada por células productoras de leptina en la mucosa gástrica puede ser responsable de un aumento de la leptina gástrica. La leptina gástrica se encuentra incrementada en biopsias gástricas de las personas infectadas con *H. pylori*. Después del tratamiento de la infección, los niveles plasmáticos de leptina se mantuvieron estables mientras que el nivel de leptina gástrica disminuyó. Se encontró que en niños y adultos infectados, las concentraciones de leptina aumentaron significativamente, lo que sugiere que los efectos estimulantes de *H. pylori* en la liberación de leptina es independiente de la edad de los sujetos examinados. (13, 31, 40).

Se ha encontrado que existe una estrecha correlación con el peso corporal y la leptina ya que los niveles circulantes de leptina y el peso corporal están fuertemente correlacionados por que el tejido adiposo es la principal fuente de leptina (1), La leptina aumenta en pacientes con *H. pylori* y esta a la vez produce saciedad, ayudando a mantener el peso corporal, la leptina es el producto del gen *ob* expresado en adipocitos y células endocrinas en el epitelio gástrico (13, 22, 27), pero se encontró que esta relación es independiente de la infección por *H. pylori* (1). Mientras que la ghrelina afecta directamente el peso corporal (5), ya que Nwokolo (2003), reportó que los niveles plasmáticos de ghrelina aumentaron significativamente en un 75% después de la erradicación de la infección. Además, la expresión de ARNm de ghrelina gástrica también aumentó. Tschop (2003), informó que la ghrelina estimula el apetito cuando se administra a nivel central y periférico en los roedores. Wren (2003), observó en voluntarios, que la administración intravenosa de ghrelina producía un aumento en el 30% de consumo de alimentos en la dieta, y sus apetitos fueron mayores durante la infusión de ghrelina en comparación con controles que recibieron infusión de solución salina.

No existe evidencia directa sobre las alteraciones de crecimiento en los niños por la infección con *H. pylori*, pero se tienen hipótesis de acuerdo a los recientes descubrimientos, Nwokolo (2003), Isomoto (2005), Chuang (2009), entre otros, determinaron que *H. pylori* suprime la secreción de ghrelina gástrica, como se refleja en sus estudios por un marcado descenso en el número de células inmunorreactivas de ghrelina en cuerpo gástrico y por consiguiente descenso de los niveles de ghrelina plasmática observada en sujetos infectados por *H. pylori*, (1, 38) y a su vez alteran la concentración de la hormona de crecimiento, disminuyendo de esta manera la talla en niños, dado que la ghrelina es la fuerza motriz de la secreción de la hormona de crecimiento,(34). Perri (2009), encontró que los niños infectados tienen una menor altura que los no infectados, esto se encontró en los niños de nivel socioeconómico bajo, por lo tanto no tiene gran impacto ya que podrían ser muchos los factores que afecten los niños en cuanto a crecimiento (4, 34, 38, 40).

En niños, Konturek (2006) y Pacifico (2008), demostraron que post erradicación de *H. pylori* el peso corporal y los niveles de ghrelina aumentan, mientras que los niveles de leptina se mantienen sin variación. En adultos algunos autores han concluido que la ausencia de *H. pylori* podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad. *H. pylori* puede jugar un papel sólo como un parámetro de sustitución, pero la hipótesis acerca de *H. pylori* es un factor protector contra la obesidad no tiene una base científica sólida. Además, la dicción de la protección no es apropiado para un agente cancerígeno como el *H. pylori*. (31, 34) También se encontró una correlación inversamente significativa entre los niveles de ghrelina y la severidad histológica de la gastritis inducida por *H. pylori*. Esto puede implicar que la producción de ghrelina puede ser reducida en los niños en la presencia de gastritis graves asociada a *H. pylori*, como se ha observado en estudios de pacientes adultos. Por ejemplo, Tatsuguchi (2004), encontró que las células en la mucosa gástrica productoras de la hormona fueron significativamente menores para pacientes adultos infectados con *H. pylori* que en los controles sanos, mostrando una correlación inversa entre la ghrelina, la inflamación y el grado de actividad.

La erradicación del *H. pylori* conduce a una disminución de la leptina gástrica mientras que los niveles circulantes de leptina se mantienen estables. En paralelo aumentan los niveles de ghrelina y esto contribuye a el aumento del apetito y del peso corporal, lo que sugiere que la leptina gástrica desempeña un papel en la saciedad independientes de la leptina circulante. El mecanismo se ha sugerido que es de origen hormonal gástrico, ya que la ghrelina y la leptina contribuyen a este efecto. El efecto de *H. pylori* en la secreción de ácido gástrico depende de la gravedad y la distribución de la gastritis. La inflamación antral se asocia con la inhibición de la somatostatina y por lo tanto la estimulación de la gastrina y la secreción ácida (34).

7. CONCLUSIONES

- La infección por *Helicobacter pylori* altera disminuyendo los niveles de hierro y ghrelina en población infantil y adulta.
- *H. pylori* no afecta los niveles de leptina ya que su principal fuente es el tejido adiposo y este es afectado directamente por la ghrelina.
- Tanto en población infantil como adulta, se encontraron alteraciones de los niveles de hierro, ghrelina y leptina, lo que confirma que no existe diferencias entre grupos de edad.
- *H. pylori* regula la expresión de ghrelina y esta a su vez influye en la expresión de la hormona de crecimiento, pero no existe relación en la baja talla en niños con la infección.
- El bajo peso, obedece a disminución en los niveles de ghrelina, ya que esta se encarga de controlar la ingesta de apetito tanto en niños como en adultos.

8. RECOMENDACIONES:

- Es apropiado realizar más investigaciones de los niveles de ghrelina y leptina en población infantil, ya que se han registrado muy pocos estudios.
- Es importante delimitar el papel de la expresión de la ghrelina en mucosa gástrica, asociada con el control del peso corporal ya que aun no es bien definido.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schubert, M. L. 2008. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins. *Am Journal Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R587–R594. 24:659–664.
2. Hou, W & Schubert, M. L. 2006. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 22:593–598.
3. Tortora, G. J. 2006. *Principios de anatomía y fisiología*. Editorial medica panamericana.
4. Blaser, M. J & Atherton, J. C. 2004. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *The Journal of Clinical Investigation*, February, Volume 113, Number 3.
5. Roland, R. Roland, M. S & Prinz, C. 2006. *Helicobacter pylori*, iron deficiency, and gastric autoimmunity. doi:10.1182/blood-01-0161 107: 4969-4970.
6. Chen, L. H & Luo, H. E. 2007. Effects of H pylori therapy on erythrocytic and iron parameters in iron deficiency anemia patients with H pylori -positive chronic gastritis. *World Journal of Gastroenterology*, October 28; 13(40): 5380-5383 ISSN 1007-9327. All rights reserved.
7. Schubert, M. L. 2002. Gastric secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 18:639–649.
8. Baldwin, D. N. Shepherd, B. Kraemer, P. Hall, M. K. Sycuro, L. K. Pinto, D.M & Salama, N. R. 2007. Identification of *Helicobacter pylori* Genes That Contribute to Stomach Colonization. *Infection and immunity*, Feb, p. 1005–1016 Vol. 75, No. 2 0019-9567
9. Loffeld, R.J.L.F. 2005. *Helicobacter pylori*, obesity and gastro-oesophageal reflux disease Is there a relation? A personal view. *The journal of medicine*. October, Vol. 63, No. 9.
10. Kola, B & Korbonits, M. 2009. Shedding light on the intricate puzzle of ghrelin's effects on appetite Regulation. *Journal of Endocrinology*; 202, 191–198.
11. Lee, J. H. Choe, J. Y & Choi, Y. K. 2009. The Expression of Iron-repressible Outer Membrane Proteins in *Helicobacter pylori* and Its Association with Iron Deficiency Anemia. *Journal compilation*. Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 14 : 36–39.
12. Weigt, J & Malfertheiner, P. 2009. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care Wolters Kluwer Health*. Lippincott Williams & Wilkins 1363-1950.
13. Osawa, H. Kita, H. Ohnishi, H. Nakazato, M. Date, Y & Bowlus, C. L. 2006. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *Journal Gastroenterology*; 41:954–961.

14. Mulayim, B. Celik, N. Y & Yanik, F. F. 2008. Helicobacter pylori infection detected by 14C-Urea breath test is associated with iron deficiency anemia in pregnant women. Journal compilation Japan Society of Obstetrics and Gynecology. doi:10.1111. Vol. 34, No. 6: 980–985, December.
15. Considine, R. V. Sinha, M. Heiman, M. Idaskriauciunas, J & Stephens, T. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. The new england journal of medicine Feb. 1, Vol. 334 No. 5.
16. Plonka, M. Bielanski, W. Konturek , S. J. Targosz, A. Sliwowski, Z. Dobrzanska, M. Kaminska, A. Sito, E. Konturek, P. C & Brzozowski, T. 2006. *Helicobacter pylori* infection and serum gastrin, ghrelin and leptin in children of Polish shepherds. Digestive and Liver Disease 38; 91–97.
17. Jun, D. W. Lee, O. Y. Lee, Y. Y. Choi, H. S. Kim, T. W & Yoon, B. C. 2007. Correlation Between Gastrointestinal Symptoms and Gastric Leptin and Ghrelin Expression in Patients with Gastritis. Springer Science Business Media, Dis Sci. 52:2866–2872.
18. Inui, A & Osawa, H. 2008. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World Journal of Gastroenterology* ISSN 1007-9327, November 7; 14,41: 6327-6333.
19. González, M.A & Olivares, J. 2009. The gene frpB2 of Helicobacter pylori encodes and hemoglobin-binding protein involved in iron acquisition. Springer Science Business Media, LLC. Received: 5 February / Accepted: 26 March.
20. Chuang, C. H. Sheu, B. S. Yang, H. B. Lee, S. C. Kao, A. W. Cheng, H. C. Chang, W. L & Yao, W. J. 2009. Ghrelin and Leptin Gender Difference of Circulating Ghrelin and Leptin Concentrations in Chronic *Helicobacter pylori* Infection. Journal compilation Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter 14 : 54–60.
21. Fritz, J. R. Shue, P. L. Zhiheng, M. Olivares, G. Perez, C. H & Blaser, M. J. 2008. Leptin and Ghrelin in Relation to *Helicobacter pylori* Status in Adult Males. Journal Clinical Endocrinology Metabolisc. June, 93(6):2350–2357.
22. Cardenas, V. M. Mulla, Z. D. Ortiz, M & Graham, D. Y. 2005. Iron Deficiency and Helicobacter pylori Infection in the United States. American Journal of Epidemiology by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health All rights reserved; printed in U.S.A. Vol. 163, No. 2 Advance Access publication November 23.
23. Hameed, S & Dhillon, S. R. 2009. Gut hormones and appetite control. The Authors. Journal compilation Blackwell Munksgaard 15, 18–26. doi:10.1111/j.1601-0825.01492.
24. Haghi, M. T. Monajemzadeh, M. Motamed, F. Mahjoub, F. Sharifan, M. Shahsiah, R & Kashef, N. 2008. Anemia in Children with and without Helicobacter pylori Infection. Received for publication . Archives of Medical Research 39, 536e540. January 19; accepted April 7.

25. Perri, F. Pastore, M. Leandro, G. Clemente, R. Peeters, M. Annese, V. Quitadamo, M. Latiano, A. Rutgeerts, P & Andriulli, A. 1997. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Archives of Disease in Childhood*; 77:46–49.
26. Muller, A. F. Lamberts, W. J. Janssen, M. L. Hofland, L. J. Koetsveld, P. V. Bidlingmaier, M. Strasburger, C. J. Ghigo, E & Lely, E. 2002. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *European Journal of Endocrinology*. 146 203–207.
27. Furuta, T. Shirai, N. Xiao, F. Takashima, M & Hanai, H. 2002. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Alimentation Pharmacology Therapy*; 16: 799–806.
28. Shiiya, T. Nakazato, M. Mizuta, M. Date, Y. Mondal, M. S & Tanaka, M. 2002. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(1):240–244.
29. Nwokolo, C. U. Freshwater, D. A. Hare, P. O & Randeva, H. S. 2003. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Stomach Gut*; 52:637–640.
30. Jones, N. L. 2004. A review of current guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Paediatric Children Health* Vol 9 No 10 December.
31. Weyermann, M. Rothenbacher, D. Gunter, L. D. Adler, G. Grab, D. Flock, F & Brenner, H. 2005. Role of *Helicobacter pylori* infection in iron deficiency during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 192, 548–53.
32. Isomoto, H. Ueno, H. Nishi, Y. Wen, C. Y & Nakazato, M. 2005. Impact of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World Journal of Gastroenterology*; 11(11):1644-1648 ISSN 1007-9327.
33. Asakawa, A. Fujimiya, R. Sakamaki, N. Shinfuku, Y. Meguid, M & Kasuga, S. 2005. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Stomach Gut*;54:18–24. doi: 10.1136.
34. Jong, W. C. 2006. Serum-soluble transferrin receptor concentrations in *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia. letter to the editor . *Ann Hematol*, 85: 735–737 DOI 10.1007/s00277-006-0142-0.
35. Cardenas, V. M. Ortiz, M.O & Graham, D. Y. 2006. *Helicobacter pylori* Eradication and Its Effect on Iron Stores: A Reappraisal. *Correspondence. JID*:194, 1 September.
36. Konturek, M. Nikiewicz Guzik, W. Bielanski, T & Konturek, S. J. 2006. Involvement of *helicobacter pylori* infection in neuro-hormonal control of food intake. *Journal of physiology and pharmacology*. 57, Supp 5, 67.81.
37. Süoglu, O. D. Gökçe, S. Saglam, A. Sökücü, S & Saner, G. 2007. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal disease, epidemiologic factors and iron

- deficiency anemia in Turkish children undergoing endoscopy, and impact on growth. *Pediatrics International*. 49, 858–863 doi: 10.1111/j.1442-200.02444.
38. Tamer, H. Stoltzfus, R. B. Khalfan, S. S & Tielsch, J. M. 2007. *Helicobacter pylori* infection is associated with severe anemia of pregnancy on pemba island, Zanzibar. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 76(3), pp. 541–548.
 39. Yokota, S. I. Konno, M. Mino, E. Sato, K. Takahashi, M & Fujii, N. 2008. Enhanced Fe Ion-Uptake Activity in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Patients with Iron-Deficiency Anemia. Brief report. *CID:46*, 15 February.
 40. Jang, E. J. Park, S. W. Park, J. S. Park, S. J. Hahm, K. B. Paik, S. Y. Sin, M. K. Lee, E. S. Oh, S. W. Park, C. Y & Baik, H. W. 2008. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23. Suppl. 2; S278–S285.
 41. Pacifico, L. Anania, C. Osborn, J. F. Ferrara, E. Schiavo, E. Bonamico, M & Chiesa, C. 2008. Long term effects of *Helicobacter pylori* eradication on circulating ghrelin and leptin concentrations and body composition in prepubertal children. *European Journal of Endocrinology*. 158 323–332 ISSN 0804-4643. DOI: 10.1530/EJE-07-0438.
 42. Gisbert, J. P. Gomollón, F & PhD, Series Editors. 2009. A short review of malabsorption and anemia. *World Journal of Gastroenterology* ISSN 1007-9327 October 7; 15,37: 4644–4652.
 43. Windle, H. J. Kelleher, D. Crabtree, J. E & Pathb, M. 2007. Childhood *Helicobacter pylori* Infection and Growth Impairment in Developing Countries: A Vicious Cycle? *Pediatrics* official journal of the American academy of pediatrics. Volume 119, Number 3, March.