

CAMBIOS EN LAS HORMONAS REGULADORAS
DE LA INGESTA, MICROBIOTA INTESTINAL Y
METABOLISMO HIDROCARBONADO, ANTES
Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
ERRADICADOR EN PACIENTES CON
HELICOBACTER PYLORI POSITIVO



CAMBIOS EN LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA, MICROBIOTA INTESTINAL
Y METABOLISMO HIDROCARBONADO, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
ERRADICADOR EN PACIENTES CON *HELICOBACTER PYLORI* POSITIVO

Isabel María Cornejo Pareja
Tesis Doctoral - 2017



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

Isabel María Cornejo Pareja

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

TESIS DOCTORAL

**CAMBIOS EN LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA,
MICROBIOTA INTESTINAL Y METABOLISMO
HIDROCARBONADO, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO
ANTIBIÓTICO ERRADICADOR EN PACIENTES CON *HELICOBACTER
PYLORI* POSITIVO**


ISABEL MARÍA CORNEJO PAREJA,

Málaga, junio 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Isabel María Cornejo Pareja

 <https://orcid.org/0000-0002-8664-8697>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

D. Francisco José Tinahones Madueño, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria y profesor titular de la Universidad de Málaga.

Certifica:

Que D^a **Isabel María Cornejo Pareja** ha realizado el trabajo titulado “Cambios en las hormonas reguladoras de la ingesta, microbiota intestinal y metabolismo hidrocarbonado, antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes con *Helicobacter pylori* positivo”, para optar al Grado de Doctora en Medicina bajo mi dirección, considerando que reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa.

Lo que firma en Málaga, a 12 de enero de 2017

Fdo.: Francisco J Tinahones Madueño



D^a M^a del Mar Roca Rodríguez, Doctora en Medicina y Facultativo Especialista del Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Certifica:

Que D^a **Isabel María Cornejo Pareja** ha realizado el trabajo titulado “Cambios en las hormonas reguladoras de la ingesta, microbiota intestinal y metabolismo hidrocarbonado, antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes con *Helicobacter pylori* positivo”, para optar al Grado de Doctora en Medicina bajo mi dirección, considerando que reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa.

Lo que firma en Málaga, a 12 de enero de 2017

Fdo.: M^a Mar Roca Rodríguez





D. Fernando Cardona Díaz, Doctor en Ciencias e Investigador Nicolás Monardes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Certifica:

Que D^a **Isabel María Cornejo Pareja** ha realizado el trabajo titulado “Cambios en las hormonas reguladoras de la ingesta, microbiota intestinal y metabolismo hidrocarbonado, antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes con *Helicobacter pylori* positivo”, para optar al Grado de Doctora en Medicina bajo mi dirección, considerando que reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa.

Lo que firma en Málaga, a 12 de enero de 2017

Fdo.: Fernando Cardona Díaz





“Hay una fuerza motriz más
poderosa que el vapor, la electricidad y la
energía atómica: la voluntad.”

Albert Einstein



AGRADECIMIENTOS



A Francisco Tinahones, por sembrar en mí el germen de la curiosidad por la investigación, dándome la oportunidad de participar en ella y ayudándome en la elaboración de este trabajo.

A Mar Roca, por todo su cariño brindado en estos años, por ser ejemplo de trabajo y superación; así como su apoyo y ayuda impecable para la elaboración de este trabajo. Al equipo de investigación y enfermería del Servicio de Endocrinología del Hospital Virgen de la Victoria, en especial a Carlos Clu, Pilar, Juan, Isa Moreno, Gracia Martín, Leticia Coín y Fernando Cardona por su inestimable ayuda.

A Isabel Mancha por su humilde genialidad. A Silvia, Jose Manuel, Mera y Jorge por su amistad y sus palabras que me han servido de impulso para crecer y avanzar, así como al resto de compañeros del servicio de Endocrinología y Nutrición del hospital Virgen de la Victoria, por ser un equipo profesional y humano inmejorable, gracias por acogerme como una más y por hacerme crecer tanto profesional como personalmente.

A Araceli, Ana, María, Cristina, Carmen y Miguel, una pequeña gran familia, por todo lo que me habéis aportado en estos años. Os quiero amig@s.

A todos mis amigos, en los que puedo confiar y siempre están dispuestas a ayudarme.

A mi familia pilar fundamental en mi vida:

A mis padres, por todo lo que me habéis enseñado, por compartir conmigo vuestra experiencia de vida, por los consejos llenos de amor y vuestro apoyo incondicional.

A mis hermanos, figuras de generosidad y valentía, y al pequeño Javi por todo su cariño.

A Francis, gracias por enseñarme a amar, por tu fortaleza, apoyo, y hacerme ver la cara más amable de la vida; por toda una vida juntos llena de pequeños momentos. A nuestro pequeño Francis por ser la sonrisa que ilumina nuestra alma y llena de luz cada día.

A mis suegros, por ser unos segundos padres

Porque sé que me iluminas y me cuidas desde arriba, siempre conmigo y en mí; recibí, mucho más de lo que te pude devolver.





ÍNDICE



GLOSARIO DE ABREVIATURAS	25
INTRODUCCIÓN	31
1. DIABETES MELLITUS TIPO 2	33
1.1. Definición y criterios diagnósticos	33
1.2. Epidemiología de la diabetes tipo 2	34
1.3. Factores etiológicos	36
1.4. Homeostasis normal de la glucosa	37
1.5. Fisiopatología e Historia Natural de la DM2	40
1.5.1. Mecanismos implicados en la patogenia de la DM2	41
1.5.1.1. Disfunción de la célula β	41
1.5.1.2. Disfunción de la célula α	45
1.5.2. Resistencia insulínica en la fisiopatología de la DM2	46
1.5.2.1. Resistencia insulínica. Definición	46
1.5.2.2. Mecanismos de Resistencia a la insulina en DM2	46
1.5.2.3. Factores etiológicos de Resistencia a la insulina	47
1.5.2.4. Interacción dinámica entre sensibilidad y secreción de insulina	48
1.5.2.5. Papel de la acumulación ectópica de lípidos en la Resistencia a insulina ...	49
1.5.2.6. Disfunción mitocondrial en la Resistencia a la insulina	51
1.5.2.7. Moléculas inflamatorias en la Resistencia a la insulina.....	51
1.5.2.8. Estrés del Retículo Endoplásmico y Resistencia a la insulina	54
2. OBESIDAD	56
2.1. Concepto y etiología	56
2.2. Prevalencia y Morbimortalidad asociada a obesidad	57
2.3. Obesidad y tejido adiposo blanco	58
2.4. Obesidad y tejido adiposo pardo	59
2.5. Hormonas reguladoras de la ingesta relacionadas con la Obesidad y DM2	61
2.5.1. Ghrelina	61
2.5.2. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	64
2.5.3. Leptina	69
2.5.4. Adiponectina	69
2.5.5. Resistina	70
2.5.6. Péptido intestinal YY	71

3. MICROBIOTA INTESTINAL	72
3.1. Evolución y desarrollo de la Microbiota Intestinal	72
3.2. Composición de la Microbiota Intestinal	74
3.3. Factores modificadores de la Microbiota Intestinal	77
3.3.1. Edad y Microbiota	78
3.3.2. Patrones dietéticos y Microbiota	78
3.4. Funciones de la Microbiota Intestinal	82
3.4.1. Función Inmunitaria de la Microbiota Intestinal	83
3.4.2. Funciones Metabólica y Trófica de la Microbiota Intestinal	84
3.5. Microbiota Intestinal y Enfermedades Metabólicas	86
3.5.1. Microbiota Intestinal y hormonas reguladoras de la ingesta	86
3.5.2. Microbiota Intestinal y Diabetes Mellitus tipo 2	88
3.5.2.1. Endotoxemia Metabólica	90
3.5.2.2. Translocación de bacterias “in vivo” o bacteriemia metabólica	91
3.5.2.3. Cambios en la proporción del tejido adiposo pardo	92
3.5.2.4. Influencia de los ácidos biliares secundarios	92
3.5.2.5. Producción de Butirato	92
3.5.3. Microbiota intestinal y Metabolismo lipídico	94
3.5.4. Microbiota Intestinal y Obesidad	94
3.6. Microbiota Intestinal y Terapia Antibiótica	97
4. <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	101
4.1. Microbiología	101
4.2. Epidemiología	101
4.2.1. Prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i>	101
4.2.2. Factores de Riesgo para la infección por <i>H. pylori</i>	103
4.2.3. Mecanismo de transmisión y Reservorio	104
4.3. Patogenicidad. Factores de virulencia	105
4.4. Manifestaciones clínicas de la infección por <i>H. pylori</i>	106
4.5. Métodos diagnósticos	106
4.6. Tratamiento de la infección por <i>H. pylori</i>	107

4.7. Patología extraintestinal asociada a <i>H. pylori</i>	110
4.7.1. Vínculo entre infección por <i>H. pylori</i> y DM2	110
4.7.2. Erradicación de <i>H. pylori</i> y DM2	113
4.7.3. Efecto de <i>H. pylori</i> sobre las hormonas implicadas en la ingesta	113
4.7.4. Obesidad y <i>H. pylori</i>	114
4.7.5. <i>H. pylori</i> y alteración del perfil lipídico	115
4.7.6. Enfermedad cardiovascular y <i>H. pylori</i>	115
4.8. <i>H. pylori</i> y Microbiota Intestinal	116
JUSTIFICACIÓN	119
HIPÓTESIS	123
Hipótesis de trabajo	125
OBJETIVOS	127
1. OBJETIVO GENERAL	129
2. OBJETIVO ESPECÍFICO	129
PACIENTES Y METODOLOGÍA	131
1. PACIENTES	133
1.1. Ámbito geográfico de estudio	133
1.2. Población de estudio	133
1.3. Criterios de inclusión	134
1.4. Criterios de exclusión	134
2. METODOLOGÍA	134
2.1. Diseño del estudio	134
2.2. Tamaño muestral	135
2.3. Variables de estudio	135
2.3.1. Variables clínico-demográficas	135
2.3.2. Variables analíticas	137
2.4. Métodos analíticos	137
2.4.1. Métodos analíticos manuales	137
2.4.2. Métodos analíticos automatizados	139
2.4.3. Ecuaciones empleadas	140

2.5. Análisis bioinformático	142
2.6. Análisis estadísticos	142
RESULTADOS	145
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	147
1.1. Características generales	147
1.2. Características clínicas y antropométricas	149
1.3. Características analíticas	149
2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON <i>H. PYLORI</i> VS GRUPO CONTROL	150
2.1. Homeostasis del Metabolismo lipídico y glucémico	150
2.1.1. Estatus glucémico	150
2.1.2. Metabolismo lipídico	151
2.2. Hormonas reguladoras de la ingesta	152
2.2.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG	152
2.3. Diferencias iniciales entre sujetos obesos y no obesos	153
2.3.1. Características antropométricas y presión arterial	153
2.3.2. Estatus glucémico	154
2.3.3. Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios	156
2.3.4. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG	157
3. CAMBIOS TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR	158
3.1. Características clínicas: antropometría y tensión arterial	158
3.2. Metabolismo hidrocarbonado	158
3.3. Metabolismo lipídico y parámetros inflamatorios	160
3.4. Hormonas reguladoras de la ingesta	160
3.4.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG	160
4. CAMBIOS TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR COMPARATIVA OBESOS – NO OBESOS	162
4.1. Características antropométricas y presión arterial	162
4.2. Metabolismo hidrocarbonado	163
4.3. Metabolismo lipídico y parámetros inflamatorios	166
4.4. Hormonas reguladoras de la ingesta	167
4.4.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG	167

5. COMPARATIVA GRUPO CONTROL VS PACIENTES INFECTADOS POR <i>H. PYLORI</i> TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR	170
5.1. Características antropométricas y presión arterial	170
5.2. Homeostasis del Metabolismo hidrocarbonado y lipídico	171
5.2.1. Estatus glucémico	171
5.2.2. Metabolismo lipídico	172
5.3. Hormonas reguladoras de la ingesta	173
5.3.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1	173
6. COMPARATIVA METABOLISMO HIDROCARBONADO. Pre y post-tratamiento erradicador respecto grupo control	174
6.1. Glucosa	174
6.2. Insulina	175
7. COMPARATIVA HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA. Pre y post-tratamiento erradicador con grupo control	176
7.1. Ghrelina	176
7.2. GLP-1	177
8. CORRELACIONES	178
8.1. Correlaciones pacientes infectados por <i>H. pylori</i>	178
8.1.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado	178
8.1.2. Características clínicas y metabolismo lipídico	181
8.1.3. Características clínicas y niveles Ghrelina	182
8.1.4. Características clínicas y niveles de GLP-1	183
8.1.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico	183
8.1.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina	185
8.1.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1	186
8.1.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina	187
8.1.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1	187
8.1.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1	188
8.2. Correlaciones pacientes infectados por <i>H. pylori</i> Post-tratamiento	189
8.2.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado	189
8.2.2. Características clínicas y metabolismo lipídico	192
8.2.3. Características clínicas y niveles Ghrelina	193

8.2.4. Características clínicas y niveles de GLP-1	194
8.2.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico	194
8.2.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina	196
8.2.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1	197
8.2.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina	199
8.2.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1	200
8.2.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1	201
8.2.11. Niveles de Ghrelina pre y post-tratamiento antibiótico erradicador	201
8.3. Correlaciones grupo control	203
8.3.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado	203
8.3.2. Características clínicas y metabolismo lipídico	206
8.3.3. Características clínicas y niveles Ghrelina	207
8.3.4. Características clínicas y niveles de GLP-1	208
8.3.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico	208
8.3.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina	210
8.3.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1	212
8.3.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina	214
8.3.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1	215
8.3.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1	216
9. ANÁLISIS ENCUESTA DIETÉTICA	217
10. PERFIL DE MICROBIOTA INTESTINAL	219
10.1. FILOS	219
10.1.1. Cuantificación de los filos presentes en los grupos de estudio	219
10.1.2. Comparativa sujetos obesos – no obesos. Cuantificación FILOS	222
10.1.3. Sujetos Obesos. Cuantificación FILOS	224
10.1.4. Sujetos no Obesos. Cuantificación FILOS	225
10.2. FAMILIAS	226
10.2.1. Cuantificación de las familias presentes en los grupos de estudio	226
10.2.2. Comparativa sujetos obesos – no obesos. Cuantificación FAMILIAS	230
10.2.3. Sujetos Obesos. Cuantificación FAMILIAS	231
10.2.4. Sujetos no Obesos. Cuantificación FAMILIAS	232

10.3. GÉNEROS Y ESPECIES	234
10.3.1. Cuantificación géneros/especies presentes en los distintos grupos ...	234
10.3.2. Comparativa obesos–no obesos.Cuantificación GÉNERO/ESPECIES...	242
10.3.3.Sujetos Obesos. Cuantificación GÉNEROS/ESPECIES	244
10.3.4.Sujetos no Obesos. Cuantificación GÉNEROS/ESPECIES.....	246
11. CORRELACIONES MICROBIOTA Y VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS	249
11.1. Pacientes infectados por <i>H. pylori</i>	249
11.1.1. Características clínicas	249
11.1.2. Metabolismo hidrocarbonado	250
11.1.3. Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios	252
11.1.4. Hormonas reguladoras de la ingesta	253
11.2. Pacientes infectados por <i>H. pylori</i> post-tratamiento	255
11.2.1. Características clínicas	255
11.2.2. Metabolismo hidrocarbonado	256
11.2.3. Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios	258
11.2.4. Hormonas reguladoras de la ingesta	259
11.3. Grupo control	261
11.3.1. Características clínicas	261
11.3.2. Metabolismo hidrocarbonado	262
11.3.3. Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios	264
11.3.4. Hormonas reguladoras de la ingesta	265
11.4. Correlaciones. Cambios experimentados en pacientes infectados por <i>H. pylori</i> tras tratamiento antibiótico: variables analíticas y Microbiota	267
11.5. Análisis multivariante.Cambios experimentados en pacientes infectados por <i>H.pylo</i>ri tras tratamiento antibiótico: variables analíticas y Microbiota	269
11.6. BIODIVERSIDAD	282
11.6.1. Biodiversidad alfa	282
11.6.2. Biodiversidad alfa: subgrupos obesos-no obesos <i>H. pylori</i> +	284
11.6.3. Biodiversidad beta	286
11.6.4. Biodiversidad beta: subgrupos obesos-no obesos <i>H. pylori</i> +	288
12. RESULTADOS TRAS TRATAMIENTO ERRADICADOR <i>H. PYLORI</i>	290

DISCUSIÓN	291
1. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> CON LA MICROBIOTA INTESTINAL ...	293
2. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y MICROBIOTA INTESTINAL CON LA OBESIDAD Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	294
3. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO HIDROCARBONADO	298
4. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO LIPÍDICO	301
5. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y MICROBIOTA INTESTINAL CON LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA	303
6. RELACIÓN ENTRE PATRONES DIETÉTICOS Y MICROBIOTA INTESTINAL	309
7. RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL, TERAPIA ANTIBIÓTICA Y METABOLISMO	310
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	319
CONCLUSIONES	323
BIBLIOGRAFÍA	327
ANEXO	359
1. ANEXO 1	361
2. ANEXO 2	365
RESUMEN	371
ACTIVIDAD CIENTÍFICA	375



ABREVIATURAS



ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGCCs	Ácidos grasos de cadena corta
AGL	Ácidos grasos libres
ATP	Adenosín-5`-trifosfato
BAT	Brown adipose tissue
CHOP	Proteína homóloga a C/EBP
CV	Coefficiente de variación
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DC-β	Disfunción de la célula β
E. coli	Escherichia coli
ECV	Enfermedad cardiovascular
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GBA	Glucemia basal alterada
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
GH	Hormona de crecimiento
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
GLP-1R	Receptor de GLP-1
GOT	Glutamato-oxalacetato transaminasa
GPT	Glutamato-piruvato transaminasa
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL-c	Colesterol HDL
IDF	International Diabetes Federation

ITG	Intolerancia a la glucosa
IRS	Sustrato del receptor de insulina
HC	Hidratos de carbono
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
HSL	Lipasa sensible a hormonas
HTA	Hipertensión arterial
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IMC	Índice de masa corporal
LDL-c	Colesterol LDL
LPL	Lipoproteína lipasa
LPS	Lipopolisacáridos
MAP	Proteína activada por mitógeno
NF-kB	Factor nuclear kappa B
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTU	Operational taxonomic unit
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno -1
PCR	Proteína C reactiva
RE	Retículo endoplásmico
RI	Resistencia a la acción de la insulina
SM	Síndrome metabólico
SOG	Sobrecarga oral de glucosa

TGI	Tracto gastrointestinal
TGs	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
TLR4	Receptor 4 Toll-like
URP	Respuesta a las proteínas mal plegadas (unfolded protein response)
VCAM-1	Molécula de citoadhesión vascular-1
WAT	White adipose tissue





INTRODUCCIÓN



1. DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.1. Definición y Criterios diagnósticos

La diabetes integra un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, y/o en la acción de esta hormona. Constituye una de las enfermedades de mayor impacto, investigación, y trascendencia de los últimos 100 años, aunque el conocimiento sobre la existencia de la misma se remonta a más de 2000 años(1,2).

Se trata de una enfermedad crónica y debilitante, que supone un importante problema de salud pública por las potenciales complicaciones que desarrollan los pacientes afectados debido al estado de hiperglucemia crónica; lo que provoca disfunción o insuficiencia de diversos órganos con la progresión de la enfermedad. La diabetes y sus complicaciones constituyen las principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países. La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte entre las personas con diabetes. Aproximadamente 5,1 millones de personas de entre 20 y 79 años murieron a causa de la diabetes en 2013, lo que representa el 8,4% de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial en este grupo de edad. Asimismo, se asocia no únicamente con altas tasas de comorbilidad y mortalidad, sino con la pérdida de años potencialmente productivos, desde un punto de vista económico, sociocultural y reproductivo(3,4).

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), tradicionalmente conocida como “diabetes del adulto”, representa el 90-95% de la población diabética actual y se debe a la pérdida progresiva de la sensibilidad a la insulina, en asociación a deficiencia relativa en la producción de la misma(5).

Las pruebas que se utilizan en la detección de la DM2 son niveles de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL o glucemia plasmática 2 horas tras una sobrecarga oral de glucosa de 75 g (SOG) ≥ 200 mg/dL. Existen rangos intermedios en estas exploraciones que establecen situaciones clínicas con mayor riesgo de desarrollar diabetes, conocidas como “prediabetes” tales como glucemia basal alterada (GBA) e Intolerancia a la glucosa (ITG); cuando HbA1c 5,7-6,4%; glucemia ayunas 100-125 mg/dL; glucemia a las 2h tras SOG 140-199 mg/dL. Estas situaciones se consideran factores de riesgo de diabetes y ECV, asociándose con frecuencia a obesidad de predominio abdominal, dislipemia

mixta (con triglicéridos (TGs) elevados y bajos niveles de colesterol HDL (HDL-c)) e hipertensión arterial (HTA)(5,6).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la diabetes

HbA1c \geq 6,5%. El análisis se debe realizar en un laboratorio con un método certificado por el NGSP y unificado con el análisis del DCCT*
O
GBA \geq 126 mg/dl. El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 h.*
O
Glucemia plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dl durante una SOG. El análisis debe efectuarse como lo describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g. de glucosa anhidra disueltos en agua.*
O
En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una glucemia plasmática al azar \geq 200 mg/dl.

*Si no hay hiperglucemia inequívoca, los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis otro día. *NGSP. National Glycohemoglobin Standardization Program.*DCCT. Diabetes Control and Complications Trial.

1.2. Epidemiología de la Diabetes tipo 2

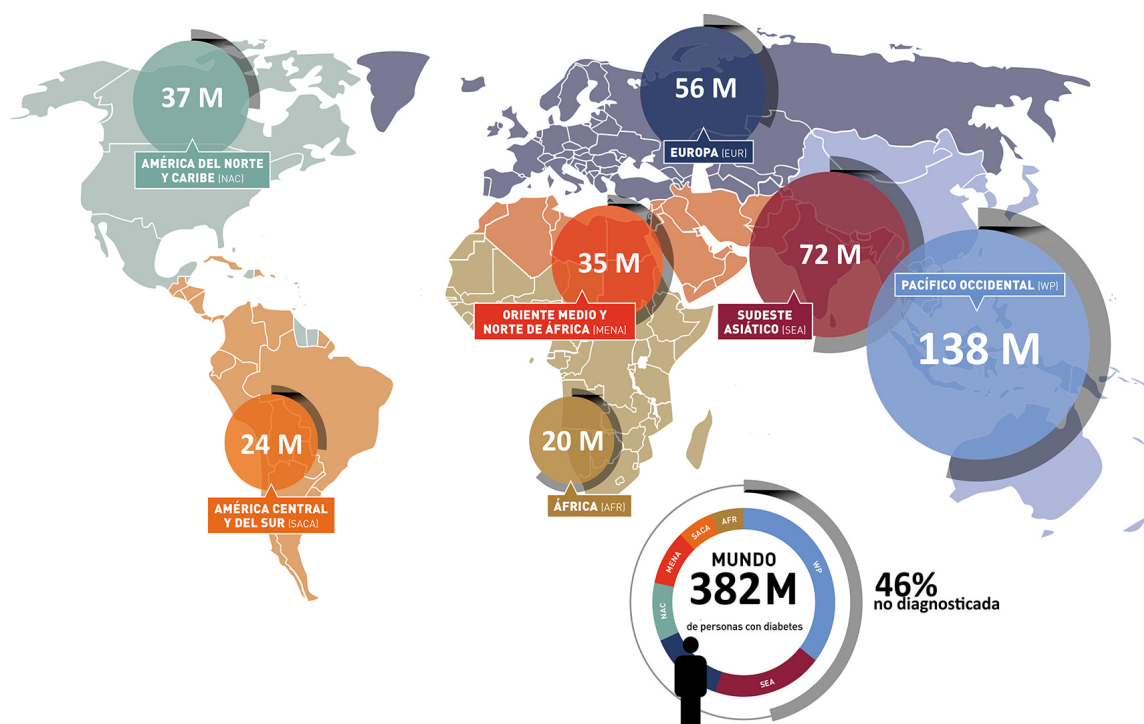
La DM2 constituye un problema de salud mundial debido al marcado incremento en la prevalencia, que está alcanzando proporciones epidémicas.

La *International Diabetes Federación* (IDF), en sus cálculos más recientes, ha estimado que 387 millones de personas tienen diabetes a nivel mundial, lo que supone el 8,3% de la población adulta entre 20-79 años; 80% de los cuales viven en países de ingresos medios y bajos, siendo China e India los que albergan un mayor número de pacientes diabéticos, 98,4 y 65,1 millones respectivamente. Por el contrario, la población con diabetes de África –19,8 millones de personas– es actualmente la más pequeña entre todas las regiones. No obstante, se prevé que en el año 2035 será el doble, representando la región con el máximo incremento de diabetes(4,7).

Casi la mitad de todos los adultos con DM2 tienen entre 40 y 59 años. Respecto al sexo, la DM2 afecta a unos 14 millones de hombres más que de mujeres. El comienzo silente de la enfermedad y su presentación clásica larvada hacen que sea difícil de determinar su verdadero inicio, existiendo un 46% de pacientes diabéticos –175 millones de personas– en los que la enfermedad pasa inadvertida y permanecen sin diagnosticar durante muchos años(4).

En Europa la prevalencia media de la enfermedad es de 56,3 millones, lo que supone el 8,5% de la población adulta, existiendo sustanciales diferencias en función de la edad, factor de riesgo importante para la diabetes. De esta región, los países con mayor número de diabéticos residen mayoritariamente en Europa Occidental, países como Alemania, España, Italia, Francia, Inglaterra(4,7).

Figura 1. Atlas de prevalencia mundial de diabetes



*Atlas de la Diabetes de la FID, 6ª edición(4).

Del mismo modo, España no escapa a este progresivo aumento de prevalencia, que ha podido verse influenciado por el envejecimiento de la población, una menor mortalidad de los pacientes diabéticos (intensificación progresiva de la terapia, disponibilidad de nuevos tratamientos, mayor concienciación y educación de la población), junto con un incremento en la incidencia de la enfermedad(8). Existen numerosos estudios al respecto, que han buscado establecer las tasas de prevalencia de los pacientes diabéticos españoles, desde el 5,6%

declarado en los años 80 hasta un 13,8% revelado en el estudio epidemiológico Di@bet, a través de una muestra representativa del total de la población española. En este último, se estudiaron 5072 individuos (> 18 años) de todo el territorio español, de los cuales casi el 30% tenían alguna alteración en el metabolismo de la glucosa. Asimismo, el estudio demuestra una elevada proporción de diabetes ignorada, dado que la mitad de los sujetos diabéticos (6,8%) fueron diagnosticados durante el periodo de recogida de pacientes del estudio(9–12).

El número de personas con DM2 está creciendo rápidamente en todo el mundo, en la mayoría de los países este incremento va en conjunción con los rápidos cambios culturales y sociales, con el desarrollo económico, el envejecimiento de la población, la creciente urbanización, los cambios en la dieta, la poca actividad física y los cambios en otros patrones de estilo de vida no saludables. Si continúa esta tendencia, la IDF estima para 2035 que la cifra de pacientes aumentará a 592 millones (10,1% de la población mundial)(4).

1.3. Factores etiológicos

La DM2 es un trastorno metabólico multifactorial y poligénico, siendo probablemente las interacciones entre medio ambiente/estilos de vida y los factores genéticos los que proporcionen la explicación más acertada en el desarrollo de la patología(13).

La heredabilidad de la DM2 es alta (30-70%), según muestran las altas tasas de concordancia en gemelos monocigóticos y el riesgo especialmente elevado en individuos con familiares de primer grado afectados(14,15). Se han relacionado más de 100 variantes genéticas con el riesgo de DM2. Estudios sobre la predisposición genética molecular de la DM2 indican que los efectos individuales de estas variantes genéticas son de muy bajo impacto para la predicción de la enfermedad, siendo combinaciones determinadas de estos alelos de riesgo junto con otros componentes genéticos y ambientales, los que finalmente conducirán a la misma(13,16,17).

De estos genes, el mejor estudiado (cromosoma 10) codifica el factor de transcripción 7-like-2 (TCF7L2), que desempeña un papel central en la regulación de la proliferación celular y la secreción de insulina. El polimorfismo rs7903146 del genTCF7L2 se asocia con trastornos en la secreción de insulina y una respuesta reducida al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), y predice el desarrollo de DM2 en diferentes grupos étnicos(18). El gen KCNQ1 (cromosoma 11) codifica la subunidad α de un componente de los canales de potasio, se expresa en las células β

pancreáticas y puede alterar la función de esta célula. Variantes comunes del gen WFS1 (cromosoma 4) se asocian con susceptibilidad para el desarrollo de DM2. Encontramos otros posibles genes candidatos, en los locis SLC30A8 (cromosoma 8), HHEX (cromosoma 10) y KCNJ11 (cromosoma 11) implicados en el desarrollo de la célula β y en la síntesis de insulina; y son marcadores importantes de riesgo de DM2. Además, se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre seis nuevos locis y la DM2: CDC123-CAMK1D (cromosoma 10), TSPAN8-LGR5 (cromosoma 12), THADA (cromosoma 2), ADAMTS9 (cromosoma 3), JAZF1 (cromosoma 7), y NOTCH2 (cromosoma 1). Estos dos últimos implicados en el crecimiento y desarrollo de la célula β (19).

Por otro lado, se considera que el ambiente prenatal puede influir sobremanera en la formación de los islotes pancreáticos de las células β fetales. Así, determinados factores sobre el feto (restricción nutricional y bajo peso al nacer, hipoxia, hiperglucemia materna, exposición a niveles elevados de cortisol, malnutrición materna intervendrían en el desarrollo de enfermedades de adulto como la DM2(20–24).

Hoy por hoy, se acepta que los principales factores de riesgo etiológicos para desarrollar la DM2 son el envejecimiento, sobrepeso u obesidad, grupo étnico, antecedentes familiares de DM2 y la inactividad física. Asimismo, estudios recientes hablan de la existencia de factores dietéticos determinantes para esta enfermedad, que actúan como factores de riesgo (consumo elevado de carne roja o bebidas azucaradas...), y como factores protectores (ingesta de frutas, verduras, algunos productos lácteos o patrones dietéticos determinados...)(25–29).

1.4. Homeostasis normal de la glucosa.

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa en el cuerpo depende de la secreción normal de insulina por las células β pancreáticas y una capacidad efectora normal de ésta en los tejidos periféricos, lo que implica una sensibilidad normal de los tejidos a la insulina y a la hiperglucemia. La acción de la insulina proporciona esencialmente un conjunto integrado de señales que permite equilibrar la disponibilidad y demanda de nutrientes. La combinación de los efectos de la insulina y la hiperglucemia para promover la captación de glucosa dependen de tres mecanismos íntimamente relacionados: la supresión de la producción endógena de glucosa (principalmente hepática), el aumento de la captación de glucosa por el tejido esplácnico (hepático y gastrointestinal), y por los tejidos periféricos, principalmente el músculo (mediante la glucólisis y síntesis de glucógeno).

En el estado postabsortivo o ayuno, la captación de glucosa se produce mayoritariamente en tejidos no dependientes de insulina. Aproximadamente el 50% de la glucosa se utiliza en el cerebro, un 25% en el área esplácnica y el 25% restante en los tejidos dependientes de insulina, principalmente el músculo(30,31). Cabe destacar que la captación de glucosa por el cerebro persiste sin cambios durante el periodo absortivo y postabsortivo. En situación basal, la tasa de producción endógena de glucosa y la utilización de la misma son iguales (promedio es de 2.0 mg/kg/min). Durante el ayuno, la insulina estimula la síntesis endógena de glucosa, aproximadamente el 85% de esta producción de glucosa se deriva del hígado y el resto se produce en el riñón. En torno al 50% de la producción basal de glucosa hepática se deriva de la glucogenolisis y la otra mitad de la gluconeogénesis. Por el contrario, la producción hepática de lípidos disminuye mientras aumenta la lipólisis en el tejido adiposo(30,32).

Tras la ingesta, aumenta la glucosa en plasma y se promueve la secreción de insulina de las células β pancreáticas y se inhibe la secreción de glucagón. La hiperinsulinemia e hiperglucemia resultante estimulan la captación de glucosa por los tejidos espláncnicos y periféricos, y por otro lado suprimen la producción endógena de glucosa. La hiperglucemia per se, y de manera dosis dependiente, también estimula la captación de glucosa por el músculo y suprime su producción endógena.

Asimismo, la insulina tiene numerosas acciones para promover el almacenamiento de calorías de la dieta:

Los ácidos grasos libres (AGL) se almacenan como TGs en los **adipocitos** y sirven como una fuente importante de energía en condiciones de ayuno. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis, restringe la liberación de AGL desde el adipocito mediante la inhibición de la enzima lipoproteína lipasa (LPL) y promueve la lipogénesis. La disminución en la concentración de AGL en plasma induce un aumento de la captación de glucosa a nivel muscular y contribuye a inhibir la producción hepática de glucosa.

La producción **hepática** de glucosa está regulada por una serie de factores. A este respecto, la insulina inhibe la neoglucogénesis y promueve la síntesis de glucógeno y lipogénesis de novo; mientras que el glucagón y los AGL estimulan la producción hepática de glucosa. Estudios in vitro han demostrado que los AGL en plasma son un potente estímulo de la producción hepática de glucosa mediado por el aumento de la actividad de la piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (enzimas limitantes de la

gluconeogénesis)(33), y por el aumento de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa (enzima que controla la liberación de glucosa por el hígado)(34).

La insulina es una potente hormona anabólica y anticatabólica. Pequeños incrementos de su concentración en plasma dan lugar a una marcada reducción plasmática de los AGL que condiciona la inhibición de la producción hepática de glucosa, la síntesis de glucógeno y el aumento de la captación de glucosa en el **músculo esquelético**, la cual es mediada por su acción directa y por el aumento del flujo sanguíneo muscular secundario al efecto vasodilatador inducido por el aumento de óxido nítrico(35).

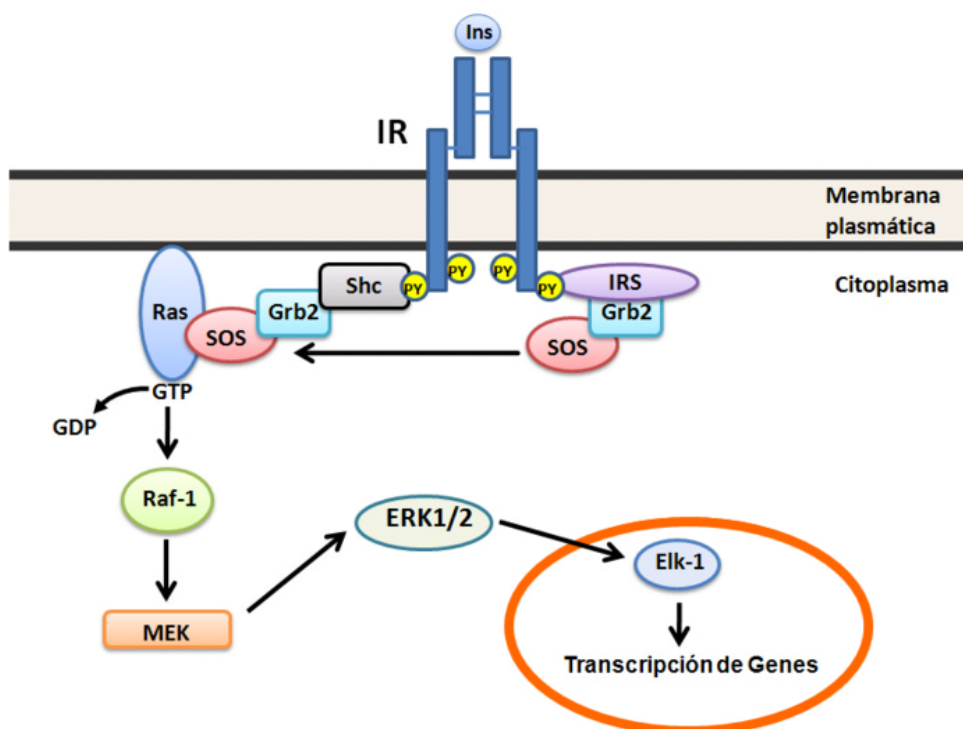
La insulina estimula la producción de óxido nítrico en la célula endotelial, lo que puede inhibir el proceso aterosclerótico. Estos efectos beneficiosos de la insulina mediados por el óxido nítrico se enfrentan a otros posibles efectos nocivos atribuidos a la hormona, como su acción sobre el crecimiento de la musculatura vascular, que podría contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

El **riñón** también está implicado en la homeostasis de la glucosa a través de la gluconeogénesis, la captación de glucosa de la circulación, y por la reabsorción de glucosa de la orina filtrada en el glomérulo renal. El riñón filtra aproximadamente 160-180 g/día de glucosa. En individuos sanos, prácticamente toda la glucosa filtrada por los glomérulos es reabsorbida por el túbulo proximal y devuelta a la circulación, por lo que la glucosa no se excreta en orina. Una vez que se supera la capacidad máxima de transporte de glucosa en el túbulo proximal, el excedente de glucosa no puede ser reabsorbido y se excreta en la orina produciéndose glucosuria. La reabsorción de glucosa a partir del filtrado glomerular está mediada por la proteína cotransportadora sodio-glucosa (SGLT) en un proceso que es independiente de insulina. SGLT es una proteína de membrana que transporta activamente glucosa en contra de su gradiente de concentración y, por tanto, requiere de una fuente de energía. Alrededor del 90% de la glucosa filtrada se reabsorbe por SGLT2 (un transportador de baja afinidad y alta capacidad) en el borde en cepillo de las células en el primer segmento del túbulo contorneado proximal, y el 10% restante es retirado en el segmento recto distal por SGLT1, un transportador de relativa alta afinidad y baja capacidad. SGLT1 también se expresa ampliamente en el intestino delgado, donde tiene un papel significativo en la absorción de glucosa(36).

La acción de la insulina se desarrolla tras unirse al dominio extracelular de su receptor. Esta unión condiciona la autofosforilación de diversos sustratos proteicos endógenos denominados sustratos del receptor de insulina (IRS). Estos sustratos (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4)

estimulan toda una serie de reacciones en cascadas de fosforilación y defosforilación mediadas por diversas enzimas. Dos son las vías principales de transducción activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa y la vía de las quinasas activadas por mitógeno (MAP quinasas). De esta forma se ponen en marcha funciones de la insulina como el transporte de glucosa, la activación de la sintasa de óxido nítrico y la estimulación de múltiples procesos metabólicos intracelulares, como la síntesis de glucógeno, la síntesis proteica y de ácidos grasos y el crecimiento celular(37).

Figura 2. Activación de la vía MAP quinasas por acción de la insulina



1.5. Fisiopatología e Historia Natural de la DM2.

Son varios los procesos patogénicos involucrados en el desarrollo de la DM2 como: incapacidad de las células pancreáticas para compensar el exceso de nutrientes, aumento de la secreción de glucagón, disminución de la respuesta de incretinas, aumento de la producción de glucosa endógena, inflamación del tejido adiposo, déficit de adiponectina...(38). Además, un enfoque novedoso sobre su patogénesis, la muestra como una enfermedad inflamatoria crónica, donde células y mediadores inflamatorios dificultarían la señalización de la insulina. No obstante, la base de las anomalías en el metabolismo de hidratos de carbono (HC), grasas y proteínas en la DM2 se debe a la acción deficiente de la insulina en los tejidos diana, resultado

de la combinación de dos hechos fundamentales que coexisten en grado variable en el mismo individuo: una secreción deficiente de insulina por disfunción de la célula β pancreática (DC- β) y la resistencia a la acción de la insulina (RI) en los tejidos periféricos(31). La participación e importancia de ambos procesos ha sido muy discutida. El concepto actual es que tanto la DC- β como la RI ocurren muy temprano en el desarrollo de la DM2, mucho antes de que los niveles de glucemia en sangre se vean alterados(39). La RI no se suele modificar significativamente en el curso de la DM2 una vez presente, sino que es resultado de un patrón dinámico con la DC- β gradual lo que determina la subida progresiva en los niveles de glucemia y la progresión de la enfermedad(40).

La respuesta normal de la insulina a una comida es bifásica. La liberación de insulina durante los primeros 30 minutos tras la comida constituye la primera fase de secreción (determinante para la glucemia postprandial), y es el defecto inicial en los pacientes con DM2 mediando la transición de normogluceemia a prediabetes y constituyendo un evento patogénico clave en la progresión de la enfermedad. Además, la insulina se libera de forma pulsátil, con oscilaciones secretorias que son necesarias para la regulación normal de la producción hepática de glucosa. Trastornos tanto en la primera fase de secreción de insulina como la pérdida del patrón de liberación en pulsos son determinantes en la homeostasis de la glucosa(41).

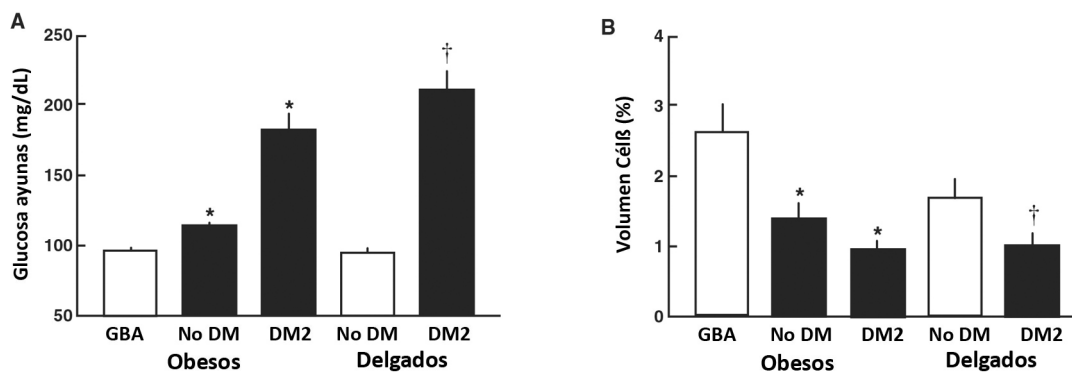
1.5.1. Mecanismos implicados en la patogenia de la DM2.

1.5.1.1. Disfunción de la Célula β .

El sistema de homeostasis de la glucosa permite al organismo adaptarse con variaciones de sensibilidad a diferentes situaciones fisiológicas en las que aumenta la RI (embarazo, pubertad, obesidad, envejecimiento, cambios en los estilos de vida...) y conseguir que permanezca en situación de normogluceemia, siempre que se mantenga el funcionamiento de las células β intacto. Por tanto, el compromiso paulatino del funcionamiento de la célula β , ya sean defectos en la secreción de insulina y/o pérdida progresiva de la masa celular resulta crucial en el fracaso de la compensación de este sistema y patogénesis de la enfermedad. Estos hechos se evidencian en estudios que cuantifican la población de células β pancreáticas en muestras de autopsias de individuos sanos frente a pacientes con DM2 y prediabetes, hallándose diferencias en los distintos grupos que apoyan el estado de hipergluceemia presente en las situaciones de

prediabetes (reducción del 40% masa de células pancreáticas β) y DM2 (reducción del 40-60%)(39,42).

Figura 3. Relación de glucemia y volumen de cél β en función de IMC y tolerancia glucémica



*GBA: glucemia basal alterada.

A medida que la hiperglucemia empeora en el transcurso de la enfermedad, se producen defectos adicionales en las células β pancreáticas, desarrollándose un deterioro progresivo en el proceso de la producción de insulina a partir de proinsulina, inmadurez de los gránulos secretorios que liberan mayor cantidad de proinsulina...(43). Durante años, las investigaciones han ido dirigidas hacia la búsqueda de las causas patógenas y los posibles mecanismos celulares que llevan tanto a la pérdida de las células β pancreáticas como a la disfunción de las mismas(31), siendo varios los mecanismos propuesto al respecto:

⊗ Edad y genética.

Numerosos estudios han demostrado que la DC- β se relaciona con la edad avanzada; y otros muchos se han centrado en estudiar las bases genéticas implicadas; siendo la asociación del gen TCF7L2 la más establecida(44,45).

⊗ Glucotoxicidad.

La hiperglucemia prolongada en el tiempo parece tener un efecto proapoptótico, e induce cambios funcionales progresivos e irreversibles a nivel celular, que se caracterizan por la disminución en la síntesis de insulina debido a la reducción de la expresión génica. El aumento compensatorio no sostenible en la secreción de insulina por niveles crónicamente elevados de glucosa conduce finalmente al agotamiento de la célula β (46,47).

⊗ Lipotoxicidad.

El exceso de ácidos grasos libres (AGL) promueve resistencia a la insulina y la DC- β pudiendo afectar a la conversión de proinsulina a insulina e inducir déficit insulínico. Además, los AGL en exceso en los islotes puede producir un aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias, conduciendo a la apoptosis de la célula β pancreática(47,48).

⊗ Inflamación.

Existe una evidencia creciente de que la DM2 es una enfermedad inflamatoria crónica, y el fracaso de las células β se debe a un proceso inflamatorio subyacente. Las citoquinas proinflamatorias tales como interleucina 1 β (IL-1 β) principalmente, factor nuclear kappa B (NF- κ B) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) entre otros, desempeñan un papel fundamental en la DC- β . La expresión del gen de IL-1 β es cien veces mayor en las células β de los pacientes con DM2, siendo la exposición prolongada de los islotes pancreáticos a la hiperglucemia la que desencadenaría su producción local mediada por mecanismos oxidativos. Además, se favorecería la infiltración de macrófagos, a lo que muchos autores se han referido como “insulinitis”. Asimismo, como los marcadores de inflamación se asocian a disfunción endotelial, algunos estudios sugieren que estos marcadores podrían ser útiles para establecer el riesgo cardiovascular adicional en pacientes diabéticos. Es posible, que el bloqueo prolongado de IL-1 β en pacientes con DM2 reduzca la inflamación sistémica, con la consiguiente mejoría en la función de las células β y el control de la glucemia(49,50). Al mismo tiempo, la insulina ejerce a nivel celular y molecular un efecto anti-inflamatorio per se, reduciendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), suprimiendo la expresión del sistema NADPH oxidasa y la unión intranuclear al NF- κ B, entre otras acciones; de manera que la interrupción en la señalización de la insulina impediría este efecto anti-inflamatorio de la insulina.

⊗ Hipersecreción de polipéptido amiloide del islote pancreático (IAPP), y depósitos de amiloide en los islotes de Langerhans.

Se trata de una hormona cosecretada por las células β en los gránulos de insulina de forma habitual. En condiciones normales, esta proteína permanece en solución, pero en el páncreas de los pacientes con DM2 sufre mal plegamiento dando lugar a fibras de amiloide. Parece ser, que su acúmulo intracelular causa la destrucción celular en las primeras etapas de la DM2(39,51).

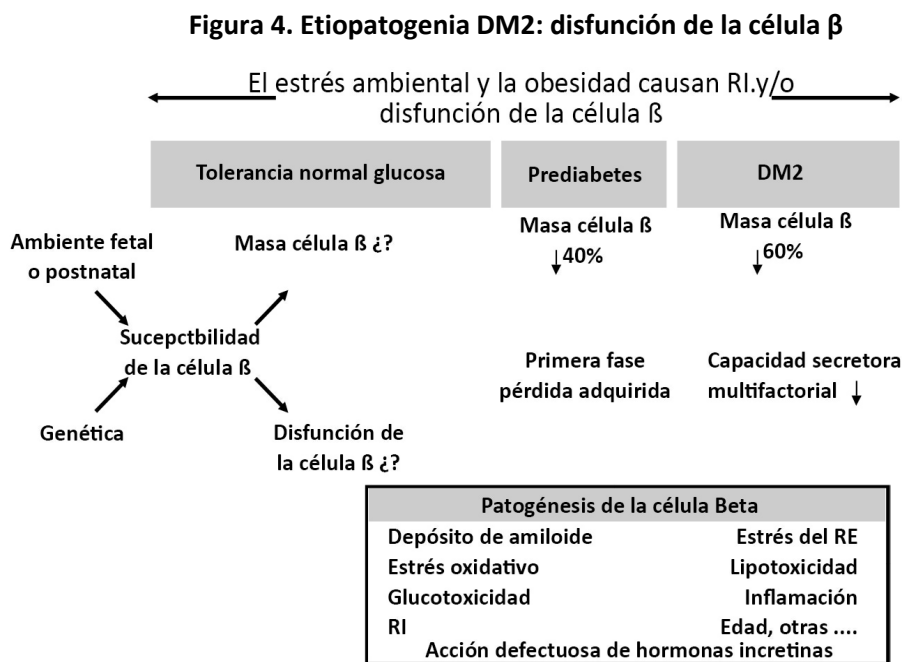
Evidencias recientes sugieren que la combinación de niveles elevados de AGL en plasma y la hipersecreción de IAPP puede interactuar de forma sinérgica afectando a la secreción de insulina y causar la lesión de las células β (30).

⊗ Estrés del retículo endoplásmico (RE).

El RE es el responsable de la síntesis de todas las proteínas secretadas, incluida la insulina, proteína más abundante producida en las células β . El aumento sostenido de la demanda de insulina secundario a la hiperglucemia crónica, induce estrés en el RE. Asimismo, cuando los pacientes han perdido parte de sus células β , las restantes se ven obligadas a aumentar la producción de insulina, lo que podría causar estrés crónico del RE con disminución en la traducción de proinsulina y la degradación de ARN mensajero de insulina. Esta respuesta adaptativa exacerba la hiperglucemia crónica favoreciendo el estrés del RE y, a su vez, la apoptosis de las células β mediada por dicho estrés. La disfunción de la célula β mediada por el estrés del RE puede ser fundamental en la transición de prediabetes a diabetes(52).

⊗ Resistencia a la insulina (RI).

La RI juega un importante papel en el fallo progresivo de la célula β , mediado por la continua demanda para secretar insulina(31).



RI: resistencia a la insulina; RE: retículo endoplásmico

1.5.1.2. Disfunción de la Célula α .

En pacientes con DM2 se ha descrito una hiperglucagonemia basal, así como una insuficiente supresión en la secreción de glucagón tras la ingesta de alimentos o la administración de glucosa oral. Estas concentraciones elevadas de glucagón se asocian a incrementos de la gluconeogénesis hepática y de la glucogenolisis, contribuyendo a la hiperglucemia. La hiperglucagonemia muestra indicios en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa y se agrava cuando el estado de prediabetes progresa a una diabetes manifiesta(53,54).

Los mecanismos y las causas subyacentes de la elevación de los niveles de glucagón en pacientes con diabetes son poco conocidos. Algunos estudios han sugerido un defecto independiente de la célula α que predispondría al desarrollo de la DM2(53). No obstante, los individuos con tolerancia normal a la glucosa con alto riesgo genético para desarrollar DM2 presentan niveles normales de glucagón en ayunas y tras la administración de glucosa oral o intravenosa. Otros estudios, sugieren que la hiperglucagonemia se desarrolla como consecuencia de la disminución de la masa y función de la célula β pancreática ocasionada por la pérdida de la inhibición intraislote de las células α (55).

Está menos claro, si el aumento de glucagón se debe a una expansión y recambio de la masa celular α más que a una regulación funcional al alza de la liberación de glucagón independientemente del cambio en el número de células α . Estudios al respecto han comunicado una expansión de la masa celular α en pacientes con DM2, aunque este dato no ha sido confirmado en todos los estudios(55).

Por otra parte, un estudio en ratones CD-1 objetivó que el descenso del glucagón inducido por glucosa desaparece casi por completo después de la pérdida del 75% de la masa celular β , y este defecto no puede revertirse con la administración de insulina exógena(56). Los elevados niveles de glucagón tras la reducción de la masa celular β en los ratones tratados con estreptozotocina no se asociaron con cambios de la masa ni del recambio de las células α . Sin embargo, tras la administración de glucosa, se establece una relación inversa entre los niveles de insulina circulante y las concentraciones de glucagón(56), lo que sugiere una interacción funcional entre las células α y β pancreáticas.

1.5.2. Resistencia insulínica en la fisiopatología de la DM2.

1.5.2.1. Resistencia insulínica. Definición.

Himsworth, en 1936, introdujo el concepto de RI al encontrar cierta variabilidad individual en el efecto hipoglucemiante de una dosis determinada de insulina(57). En 1975, Reaven y cols(58), aportó una prueba más de que la capacidad de la insulina está severamente deprimida en la DM2. *Faccini y cols* mostraron que la RI es condición *sine qua non* en la patogénesis de un gran número de “enfermedades modernas” y predictor independiente de las mismas, entre ellas, síndrome metabólico, DM2, hígado graso no alcohólico y las ECV(59). Los mecanismos que modulan la acción de la insulina han conferido una ventaja de supervivencia a lo largo de la evolución, adaptando a los seres humanos a ambientes de escasez relativa de nutrientes. Sin embargo, se han vuelto patógenos en un ambiente moderno con exceso de nutrientes

Los tejidos diana típicos donde la insulina ejerce sus acciones biológicas son músculo esquelético, cardíaco, hígado y tejido adiposo. El músculo esquelético representa el principal lugar de captación de glucosa (75-80% de la glucosa postprandial) mientras que el tejido adiposo es el que menos glucosa metaboliza (sólo un 5%). Estos tejidos presentan una RI severa en pacientes con DM2. Es importante distinguir las causas de la RI en situaciones de ayuno y postprandial.

1.5.2.2. Mecanismos de Resistencia a la insulina en DM2.

La acción de la insulina proporciona esencialmente un conjunto integrado de señales permitiendo equilibrar la disponibilidad y demanda de nutrientes del organismo. En la DM2, la acción de la insulina y por tanto, su capacidad para regular estos procesos se encuentra deteriorada. Durante el ayuno, la RI hepática se manifiesta por la sobreproducción de glucosa a pesar de la presencia de hiperinsulinemia, con aumento de la tasa de producción de glucosa hepática. Aunque el aumento de la gluconeogénesis es la principal causante de la hiperglucemia en ayunas en pacientes con DM2, la glucogenolisis acelerada también contribuye(60,61). Esta hiperglucemia es, a su vez, un potente estímulo para las células β pancreáticas, por lo que se segrega una mayor cantidad de insulina. En estados de hiperglucemia de ayuno moderada, el incremento en la concentración plasmática de insulina provoca la supresión completa de la producción hepática de glucosa. Sin embargo en diabéticos con hiperglucemia de ayuno severa, se ve afectada la capacidad de la misma concentración de insulina para suprimir la glucosa,

resultando un estado de hiperglucemia e hiperinsulinemia. Esto sugiere la existencia de un componente adquirido en la RI hepática, que puede empeorar progresivamente a medida que se descompensa la diabetes(62). No obstante, el principal mecanismo de hiperglucemia en el paciente diabético es postprandial. La carga exógena de glucosa no es captada correctamente por los tejidos insulino-dependientes (tejido adiposo y músculo principalmente). Como resultado de la captación alterada de glucosa en el músculo esquelético, la glucosa se desvía hacia el hígado. No obstante, la capacidad de la insulina para regular la gluconeogénesis y activar la síntesis de glucógeno hepática tampoco es adecuada, lo que supone, a su vez, un estímulo para la liberación y síntesis hepática de glucosa a partir de la glucogenólisis y gluconeogénesis(35).

La RI se caracteriza por un déficit de acción de la insulina en los tejidos periféricos aún en presencia de concentraciones sanguíneas elevadas (hiperinsulinemia), y es debida a eventos que afectan al receptor de insulina y alteraciones a nivel post-receptor. La acumulación de metabolitos lipídicos ectópicos junto al aumento de su oxidación, el desarrollo de estrés del RE y la activación de la respuesta a la proteína desplegada (URP, unfolded protein responses), así como la contribución de la inflamación sistémica representan aspectos diferentes que intervienen en el control de la actividad biológica de la insulina, constituyendo las alteraciones fundamentales que favorecen la RI. Otros mecanismos responsables de la alteración en la acción de la insulina son el aumento de los niveles circulantes de precursores de la gluconeogénesis (lactato, alanina, glicerol), la hiperglucagonemia y la mejoría de la sensibilidad al glucagón(60).

1.5.2.3. Factores etiológicos de Resistencia a la insulina en DM2.

La RI es un defecto metabólico complejo, en cuya etiología intervienen diferentes factores. Existe un componente genético, habiéndose sugerido la existencia de defectos heredados en la función mitocondrial como factor contribuyente a la RI. Esta pérdida de actividad mitocondrial predispone a la acumulación de lípidos intramiocelulares ante una capacidad para la oxidación de AGL disminuida, relacionándose con acumulación de lípidos intramiocelulares y RI en el músculo esquelético(63).

Además, se incluyen factores etiológicos ambientales, tales como ingesta de determinados alimentos, reducción de la actividad física, envejecimiento, tabaquismo, administración de medicamentos (diuréticos tiazídicos, antagonistas β -adrenérgicos, glucocorticoides) que pueden causar o contribuir a la RI.

Sin embargo, el factor subyacente más común es la obesidad central que combina origen ambiental y poligénico. Concretamente, se ha demostrado que el exceso de tejido adiposo abdominal afecta directamente al desarrollo de RI, favorecido por la liberación de mayores cantidades de AGL. Esta asociación entre los lípidos y la RI es ampliamente aceptada. Asimismo, la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad es un mecanismo etiológico importante en la disminución de la señalización de insulina(64,65).

1.5.2.4. Interacción dinámica entre sensibilidad y secreción de insulina.

La RI está presente en aproximadamente el 25% de la población adulta(66). Sin embargo, la mayoría de estos individuos, tienen una tolerancia normal a la glucosa debido a que sus células β pancreáticas son capaces de responder en consecuencia a la severidad de la RI y aumentar adecuadamente la tasa de secreción de insulina, debido a la interacción dinámica entre la sensibilidad y secreción de insulina(30). La función de las células β varía en función del grado de sensibilidad a la insulina, siendo su secreción considerablemente menor en las personas sensibles a la insulina. No obstante, inicialmente la función de las células β permite mantener el estado de nomoglucemia a pesar de la RI, pero con el deterioro progresivo de su función y la caída de los niveles de insulina se produce el incremento progresivo en los niveles de glucemia.

En el caso de pacientes con DM2 esta interacción ha sido objeto de intensa investigación. DeFronzo(67), estudió sujetos con diversos grados de tolerancia a la glucosa y segregados en función de su índice de masa corporal (IMC). La RI supone una característica precoz de la historia natural de la DM2 en poblaciones de alto riesgo; y la DM2 manifiesta se desarrolla sólo cuando las células β son incapaces de aumentar adecuadamente su secreción de insulina para compensar el defecto en la acción de la insulina. La coexistencia de obesidad y diabetes en el mismo individuo se relacionó con una severidad en la RI que era sólo un poco mayor que en los grupos de obesos con tolerancia a la glucosa normal o diabéticos de peso normal.

Figura 5. Interacción dinámica entre sensibilidad y secreción de insulina

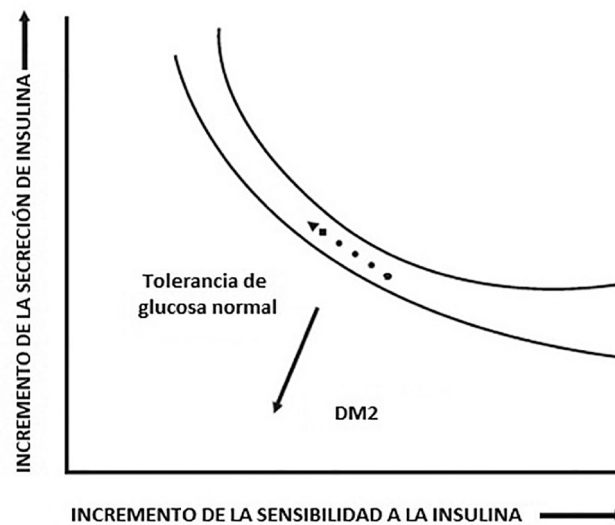


Figura 5: Las líneas curvas muestran la relación normal entre la sensibilidad y la secreción de insulina (índice de disposición). La flecha punteada representa a los sujetos que se someten a tensiones metabólicas como embarazo, envejecimiento, inactividad..., sin aumento en sus cifras de glucemia (compensación de las células β intactas). Los individuos con DM2 caen debajo de la curva, mientras que los sujetos que aún conservan la tolerancia a la glucosa poseen mayor deterioro de la función de las células β (principal determinante del nivel de glucemia en los pacientes en riesgo de padecer DM2) que de la sensibilidad a la insulina(39).

1.5.2.5. Papel de la acumulación ectópica de lípidos en la Resistencia a la Insulina.

En pacientes con DM2 la capacidad de la insulina para inhibir la lipólisis y reducir la concentración de AGL en plasma está disminuida. Se han descrito numerosas alteraciones de las vías celulares en relación a las anormalidades en el metabolismo de TGs y AGL, así como su inapropiada acumulación resultante (acil-CoA, ceramidas, y diacilglicerol), lo que se correlacionaría estrechamente con estados de RI en dichos tejidos mediante la activación de proteínas quinasas, tales como proteína quinasa C, Jun quinasa o proteína quinasa R, que finalmente estimulan la producción de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6 y TNF α) mediante la activación del NF-kB(68). De este modo, niveles de AGL crónicamente elevados pueden desencadenar/agravar los tres mecanismos patogénicos (músculo, hígado y célula β) responsables de la alteración de la homeostasis de la glucosa; incluyendo alteraciones en la biosíntesis y secreción de insulina.

Los AGL liberados en el citosol de los adipocitos pueden ser metabolizados por β -oxidación mitocondrial evitándose la liberación de AGL desde los adipocitos a la circulación. Si bien el adipocito de pacientes con DM2 y de obesos no diabéticos presenta incapacidad para acumular TGs, y la capacidad de β -oxidación es superada por el exceso de AGL a nivel citosólico. De este modo, la concentración de estos ácidos grasos provoca toxicidad mitocondrial, disminuyendo la capacidad de β -oxidación, aumentando los AGL circulantes en plasma y produciendo depósitos ectópicos de TGs en músculo e hígado(69).

A nivel muscular, se produce una oxidación excesiva de AGL con la acumulación intramiocelular de acetil CoA, que inhibe el transporte y la oxidación de glucosa, contribuyendo al deterioro en la síntesis de glucógeno. A esta secuencia de eventos se conoce como el “*ciclo de Randle*”. Concretamente, es el aumento de los niveles de ceramida intramuscular (secundaria al aumento de CoA de cadena larga), el que interfiere con el transporte de glucosa e inhibe la enzima glucógeno sintasa en el músculo(45). Además, la reducción de glucógeno muscular debido a defectos en su síntesis desempeña un papel fundamental en el desarrollo de RI en pacientes con DM2(63). Así pues, se ha demostrado una fuerte relación inversa entre el metabolismo de la glucosa estimulado por insulina y el acúmulo de lípidos intramusculares, incluyendo TGs, diacilglicerol, y acil CoA de cadena larga(44).

A nivel hepático, *Fabbrini y cols* demostraron que la acumulación ectópica de lípidos en el hepatocito (enfermedad de hígado graso no alcohólico) puede causar específicamente RI hepática e intolerancia a la glucosa, no viéndose tan influida por el aumento de masa grasa visceral(70). Concretamente, la sobreexpresión específica hepática de LPL promueve la captación de lípidos favoreciendo la esteatosis y RI hepática. El hígado exporta activamente lípidos, por tanto el desarrollo de esteatosis hepática podría atribuirse a una falta de equilibrio entre la captación hepática de lípidos y la exportación de los mismos, que se ha relacionado con la sobreexpresión de la apolipoproteína humana CIII(70–72).

Diacilgliceroles y ceramidas, son metabolitos lipídicos intermedios que median la señalización intracelular, actuando como segundos mensajeros; varias líneas de evidencia apoyan su papel como agentes causales fundamentales en la patogénesis de la RI hepática y muscular. Además, estudios recientes, abogan que no sólo es determinante para la RI la acumulación ectópica de lípidos sino también la localización subcelular de los mismos, considerando que el acúmulo en forma de gotas de lípidos en el citosol deteriora la señalización de la insulina favoreciendo la RI hepática(60,73).

Estudios recientes han sugerido que la proteína quinasa C también puede jugar un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis lipídica en roedores y seres humanos. Precisamente, la sobreexpresión de la proteína quinasa C promueve esteatosis hepática y empeora la tolerancia a la glucosa. Los efectos de esta proteína podrían estar relacionados con la lipogénesis alterada. Es posible que su asociación con RI en última instancia, sea reflejo de su participación en la homeostasis lipídica, y su capacidad para regular la acumulación ectópica de lípidos y el desarrollo de esteatosis hepática(74).

1.5.2.6. Disfunción mitocondrial en la Resistencia a la insulina.

La mitocondria es el sitio principal para la generación de energía en las células, proporcionando una plataforma destinada a la oxidación de sustratos para producir ATP (adenosín-5`-trifosfato). Dado el papel crítico de la mitocondria en el metabolismo energético, perturbaciones en cualquier aspecto de la regulación y función mitocondrial tienen el potencial de impactar sobre la homeostasis metabólica. De hecho, la base de la teoría mitocondrial en el desarrollo de RI se sustenta en la acumulación de compuestos intermedios de lípidos, lo que se produce como resultado de la disfunción en la oxidación mitocondrial de sustratos, proporcionando menor cantidad de ATP para el transporte de membrana y vías de transducción de señal. Sin embargo, otros estudios son consistentes con la hipótesis de que la disfunción mitocondrial puede ser una consecuencia más que la causa de la acumulación de grasa intracelular, sin embargo esto no excluye la posibilidad de que la disfunción mitocondrial podría, a su vez, inducir RI. Estos defectos en las mitocondrias se han observado en una variedad de tejidos humanos y roedores con RI (tejido muscular, adiposo, corazón, hígado(75,76).

1.5.2.7. Moléculas inflamatorias en la Resistencia a la insulina.

Por otro lado, existe una creciente evidencia apoyando el concepto de que, estados inflamatorios crónicos de bajo grado por activación patológica del sistema inmune innato, pueden tener un papel patogénico en la RI y complicaciones concomitantes, tales como la aterosclerosis. Varios estudios han demostrado que las citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF α , principalmente) y los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva (PCR)), Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)...) se correlacionan con características clínicas del

síndrome metabólico, mediante la fosforilación específica de serina del IRS-1, lo que causa su disfunción, perjudicando así la señalización metabólica(77–79). No obstante $TNF\alpha$ también puede afectar a la señalización de la insulina independiente de la fosforilación del receptor IRS-1.

En pacientes con DM2, y obesos con metabolismo hidrocarbonado normal, la capacidad de la insulina para fosforilar IRS-1 está severamente afectada(80). Este defecto en la señalización de la insulina conduce a la disminución del transporte de glucosa, alteración en la liberación del óxido nítrico con disfunción endotelial (molécula de señalización endógena también involucrada en la patogénesis de la RI), y múltiples defectos del metabolismo de la glucosa intramiocelulares. En contraste con el grave defecto en la activación de IRS-1, la MAP quinasa continúa siendo sensible a la insulina y conduce a la activación de múltiples vías intracelulares implicadas en procesos de inflamación, proliferación celular, y aterogénesis. Lo que explica, en parte, la fuerte asociación entre RI y enfermedad cardiovascular aterosclerótica tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos(81). A pesar de la multiplicidad de vías intracelulares que median las respuestas inflamatorias, la explicación para el desarrollo de RI en los estados inflamatorios a menudo converge en la activación de la vía MAP quinasa, puesto que este factor conserva su sensibilidad a la insulina, estableciéndose un estímulo excesivo de esta vía, que además juega un papel importante en el estrés del RE y la activación de la URP. Modelos animales muestran que la supresión de la vía MAP quinasa puede conducir a incrementos en el gasto de energía, disminuyendo así la acumulación ectópica de lípidos y pueden alterar la capacidad de respuesta a la insulina de forma indirecta al estar relacionado con la capacidad de alterar el metabolismo lipídico intracelular. En concreto, su activación en los adipocitos puede aumentar la liberación de citoquinas, asociándose con un aumento de la lipólisis en los adipocitos y puede suprimir la lipogénesis, de manera que su activación en tejidos clave puede ser parte de un movimiento orquestado para cambiar sustratos de combustible metabólico(60).

La secreción de $TNF-\alpha$ tiene efectos directos en las funciones del tejido adiposo y media la expresión en el adipocito de genes responsables de la inducción de la lipólisis, inhibición de la señalización de la insulina, liberación de AGL, inflamación y respuesta inmune; afectando a la homeostasis energética y sensibilidad global de la insulina. Se piensa que el $TNF-\alpha$ emana de macrófagos del tejido adiposo activados, que son reclutados a través de la señalización de quimiocinas que se unen al receptor CCL2 (ligando de quimiocinas), sobreexpresado en el tejido adiposo. La supresión de este receptor confiere mejoras metabólicas y disminuye la RI periférica y hepática(82–84). Del mismo modo, IL-10 es una citoquina anti-inflamatoria producida por

macrófagos y linfocitos; ejerce su actividad anti-inflamatoria y parece poseer efecto sensibilizante a la insulina, existiendo mayor incidencia de RI en sujetos con niveles séricos de IL-10 reducidos(85).

Las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , TNF- α , IFN) dificultan la señalización de la insulina y contribuyen al desarrollo de RI, actuando a distintos niveles. En los adipocitos, podrían afectar a la estabilidad de las gotitas de lípidos a través de una disminución en las proteínas que las estabilizan, promoviendo la lipólisis y el acúmulo de lípidos ectópicos. En las células musculares, promoverían la oxidación lipídica y en situaciones extremas podrían ocasionar atrofia muscular a través del aumento de la proteólisis. En el hígado, aumentarían la lipogénesis y actuarían sobre la oxidación de lípidos. De este modo, en ambientes inflamatorios crónicos de bajo grado, la interacción entre macrófagos activados y tejido adiposo es clave para optimizar los cambios en el balance energético del organismo, a través de las citoquinas que se secretan para orquestar los cambios metabólicos en los tejidos diana mediante una compleja serie de vías de señalización(60,86,87). No obstante, los efectos sobre el balance energético dependen en gran medida de las citoquinas específicas activadas y su grado de activación.

Los macrófagos tisulares activados soportan la base del proceso inflamatorio que acontece en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético, desempeñando un papel clave. De hecho, en el tejido adiposo subcutáneo de obesos se ha cuantificado una infiltración de macrófagos activados mucho mayor, constituyendo el 50% del contenido celular total, respecto a individuos con normopeso donde implicaría únicamente el 10%(88).

En la obesidad, se produce un proceso de progresión gradual a la RI, inicialmente el crecimiento excesivo de los depósitos de tejido adiposo genera hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos; desarrollándose adipocitos grandes que superan el suministro de oxígeno local y conduce a hipoxia celular. Precisamente, esta sobrecarga grasa induce la activación de vías inflamatorias y de estrés, que a su vez aumenta la liberación de AGL por los adipocitos lo que estimula a macrófagos y adipocitos residentes a través de receptores de tipo Toll-like, causando un aumento en la expresión de citoquinas pro-inflamatorias con inflamación del tejido adiposo y deterioro de la señalización de la insulina. El ambiente interno resultante de este tejido adiposo hiperplásico es lipotóxico y pro-inflamatorio. Así, los adipocitos disfuncionales además de inducir RI, provocan inflamación y aterosclerosis a través de la producción de adipocitoquinas, como el TNF- α , PAI-1 y resistina, y disminuyen la secreción de adipocitoquinas sensibilizantes a la insulina como la adiponectina y la leptina(89). Además, estos adipocitos hipertrofiados son inestables y finalmente mueren liberando su contenido lipídico, que junto a

las quimiocinas secretadas localmente generan la migración adicional de macrófagos y activarán, aún más, los adipocitos vecinos lo que agrava la inflamación y RI. El aumento de la adiposidad no sólo activa la respuesta inflamatoria en el adipocito sino también a través de la vía portal en el hígado, lo que sugiere que las moléculas proinflamatorias producidas en la grasa abdominal a través de la circulación portal podrían ser responsables del inicio de la inflamación hepática(90).

Un proceso similar ocurre en el hígado donde el aumento de contenido lipídico, esteatosis hepática, supone el factor desencadenante de la inflamación. Los macrófagos residentes en el tejido hepático, células de Kupffer, suponen la base del proceso inflamatorio y participan en la generación de RI hepática. Además, en el propio hepatocito graso se produce la activación del NF- κ B y un aumento de la expresión de citoquinas (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Por tanto, los mediadores proinflamatorios y proaterogénicos que son producidos por el tejido adiposo y el hígado, asociados a las células inmunes generan una inflamación sistémica que produce RI en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos(91). En el músculo esquelético está menos dilucidado este proceso. No obstante, se ha informado de aumento del contenido en macrófagos en estados de RI, como ocurre en hígado y tejido adiposo(92).

1.5.2.8. Estrés del Retículo Endoplásmico y Resistencia a la insulina.

Otros estudios sugieren un papel adicional del estrés del RE en la regulación de la acción de la insulina periférica a través de factores secretados por el hígado. Su activación podría actuar sobre el equilibrio de los lípidos celulares (regulando la lipogénesis y acumulación ectópica de lípidos) y, a través de la acumulación de compuestos intermedios de lípidos, podrían modificar la señalización de la insulina actuando sobre el equilibrio del metabolismo hidrocarbonado(93,94). El exceso de lípidos y síntesis proteica, así como un metabolismo energético alterado conduce al estrés del RE. Este estado sintético aumentado del RE interrumpe el plegamiento normal de las proteínas y activa la vía de señalización denominada URP. La activación de la URP desencadena una importante respuesta transcripcional, implicada en el desarrollo de RI y en la que interviene la proteína homóloga a C/EBP (CHOP). Por otro lado, se ha estudiado la participación de la URP sobre la adipogénesis, balance energético y RI en el tejido adiposo así como a nivel del músculo esquelético donde parece intervenir sobre tolerancia a la glucosa, acumulación de lípidos intramiocelulares y cambios de adaptación al ejercicio. En

definitiva parece que forma parte de una respuesta celular integrada para equilibrar y adaptar las necesidades metabólicas del individuo.

El estrés del RE y el sistema inmune innato son dos sistemas altamente interconectado, lo que permite una respuesta coordinada. La capacidad de estos sistemas para regular la acción de la insulina parece estar relacionada con su capacidad para alterar la concentración de compuestos intermedios lipídicos de la señalización. Es plausible que la capacidad de los lípidos para provocar RI pueda ser parte de una respuesta coordinada para preservar la glucosa para el sistema nervioso central y otros órganos vitales durante la inanición.

En la última década, se ha vuelto cada vez más evidente que la sobrealimentación crónica (obesidad) y el desarrollo concomitante de un estado proinflamatorio son los principales componentes de la RI. Estudios realizados al respecto han puesto de manifiesto una clara asociación entre la activación crónica de las vías de señalización pro-inflamatorias y disminución de la sensibilidad a la insulina, así como su interconexión con la obesidad.

2. OBESIDAD.

2.1. Concepto y etiología.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados en las últimas décadas, suponiendo en la actualidad una epidemia mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera obesos a aquellas personas que tengan un IMC igual o superior a 30Kg/m².

Tabla 2. Clasificación de la SEEDO de obesidad según IMC (kg/m²)

Grado de obesidad o sobrepeso	Valores límite del IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad tipo I	30-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III o mórbida	40-49,9
Obesidad tipo IV o extrema	≥ 50

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad no se conocen con exactitud, pero el efecto neto de tales mecanismos es una alteración del balance entre la ingesta y el gasto energético, lo que lleva a la acumulación de tejido adiposo. Fluctuaciones menores entre ingesta y actividad física no suelen perturbar las reservas de energía corporales, que se mantienen constantes gracias a diversos mecanismos implicados: físicos, psicológicos, ambientales, bioquímicos y hormonales, que se integran en nuestro sistema nervioso central, fundamentalmente en el área hipotalámica. Entre estos mecanismos, se incluyen las hormonas gastrointestinales, tales como ghrelina, péptido inhibidor gástrico, colecistoquinina, y otros sistemas neuroendocrinos complejos que actúan en el control del apetito y la ingesta a corto, medio y largo plazo(95).

En la obesidad interactúan agentes ambientales y genéticos con herencia poligénica. Tanto los síndromes hereditarios como las alteraciones genéticas monogénicas representan una proporción muy pequeña de la población afecta por obesidad. No obstante, se han descrito

defectos monogénicos relacionadas con mutaciones del gen que codifica a la leptina o su receptor, así como algunos síndromes hereditarios que asocian obesidad, siendo el más característico el síndrome de Prader-Willi(95).

Las influencias genéticas no pueden explicar el problema de salud pública que supone la obesidad actualmente. El incremento vertiginoso que ha sufrido la media del peso de la población en los últimos 30-40 años se ha desencadenado por influencias ambientales adversas que alteran los mecanismos homeostáticos en individuos genéticamente susceptibles. De esta forma, la regulación homeostática del apetito es superada fácilmente por las presiones sociales y profundos cambios en los patrones de ingesta con consumo excesivo de alimentos de alta densidad energética y bebidas azucaradas, que combinado con un marcado descenso en la actividad física, favorece el desarrollo de obesidad(95).

Otras causas de obesidad que se deben considerar incluyen fármacos que aumentan el apetito (anticonvulsivantes, neurolépticos, hipoglucemiantes orales, inhibidores de la aromatasa...); y el daño estructural de áreas del sistema nervioso central implicadas en el control del apetito, tales como el hipotálamo. Por otro lado, enfermedades endocrinas como hipotiroidismo, enfermedad de Cushing o déficit de hormona de crecimiento (GH) son poco frecuentes en la etiopatogenia de la obesidad(95).

2.2. Prevalencia y Morbimortalidad asociada a obesidad.

Un análisis reciente publicado sobre tendencias del IMC en 200 países(96), estima que la prevalencia mundial de obesidad ha pasado de 105 millones de personas a 641 millones en sólo cuatro décadas, y de mantenerse esta tendencia, para el año 2025 la quinta parte de la población del planeta será obesa, alcanzando el 18% en los hombres y superando el 21% en mujeres. Respecto a la ubicación geográfica, casi una quinta parte de los adultos obesos del mundo (118 millones) vive en sólo seis países (de habla inglesa y altos ingresos): Australia, Canadá, Irlanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y Estados Unidos. Además, más de un cuarto de las personas con obesidad severa del mundo (50 millones) también vive en estos países. Desde el año 2000, se ha visto que el colectivo más afectado son las personas con menos recursos económicos, en particular para obesidad extrema. España se encuentra en el puesto número 106 respecto a la obesidad femenina y en el 35 si tenemos en cuenta esta afectación en los hombres. En ambos sexos esta variable se encuentra por encima de la media mundial.

La relación entre obesidad y DM2 es tan estrecha que ya en la década de 1970 *Sims y cols* acuñaron el término de "diabesidad"(97). Más del 90% de los pacientes con DM2 tienen exceso de peso. Otras enfermedades asociadas frecuentemente a la obesidad son dislipemia, hígado graso, aterosclerosis, ECV, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas, síndrome de apnea obstructiva del sueño, esterilidad, trastornos articulares, depresión así como algunos tipos de cánceres especialmente digestivos y tumores dependientes de hormonas (mama, endometrio, próstata). Esto ocurre, al menos en parte y como hemos descrito anteriormente, como resultado de la RI inducida por la obesidad y el hecho de que el tejido adiposo no sólo es un reservorio de energía, sino que se trata de un órgano endocrino secretor de hormonas, citoquinas y proteínas que afectan a la funcionalidad de las células y tejidos a lo largo de todo el organismo(95,98). Además, la forma de distribución corporal de la grasa está relacionada independientemente con la morbimortalidad cardiovascular a través del síndrome metabólico aterogénico. Concretamente, la obesidad abdominal acentúa el problema, probablemente debido a la inusual afluencia portal de altas concentraciones de AGL, citoquinas y hormonas desde el tejido adiposo omental, que normalmente está casi desprovista de grasa. La distorsión resultante del metabolismo hepático conduce a una mayor síntesis de la apolipoproteína B, VLDL y mayor liberación de insulina a la circulación general. Los efectos de las citoquinas en los tejidos periféricos suponen el aumento intracelular de lípidos y una menor sensibilidad a la insulina en las células. Estos cambios muestran la relación de la obesidad como promotor de mecanismos inflamatorios, con el consiguiente daño vascular y de tejidos periféricos(98).

El tejido adiposo está compuesto al menos de 2 tipos de grasas, conocidos como tejido adiposo blanco (White Adipose Tissue: WAT) y tejido adiposo pardo (Brown Adipose Tissue: BAT), bien diferenciados en cuanto a morfología, distribución, genes y función. De modo que el desarrollo de la obesidad no sólo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético, sino también del balance entre el WAT, como principal reservorio energético, y el BAT, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis.

2.3. Obesidad y tejido adiposo blanco.

El WAT es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la RI. Está distribuido a lo largo de todo el organismo y tiene diferentes compartimentos que varían en cuanto al tamaño celular del adipocito, actividad metabólica y su papel potencial en la RI. En humanos, se diferencian dos

depósitos principales: el depósito subcutáneo y el visceral, con numerosas diferencias anatómicas, celulares y moleculares entre ellos, así como discrepancias en la capacidad de movilización de AGL y secreción de adipoquinas. En este sentido, la obesidad central o abdominal por acumulación de tejido adiposo visceral es más frecuente en varones y se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir RI, DM2 e HTA, aumentando considerablemente el riesgo cardiovascular(99).

En primer lugar, el WAT es un órgano que constituye el mayor reservorio energético del organismo. La energía es almacenada en los adipocitos en forma de TGs por acción de la LPL. La lipólisis, es otro proceso metabólico que se produce en el tejido adiposo, es controlado por la lipasa sensible a hormonas (HSL), que presenta una intensa regulación hormonal. En dicha regulación hormonal participan las catecolaminas mediante un efecto dual y la insulina con efecto inhibitor. En pacientes obesos, la capacidad de respuesta de la LPL a la insulina y alimentación está disminuida y la lipólisis basal está aumentada por el fallo de la lipólisis estimulada por catecolaminas, además de existir un descenso en la expresión de HSL. Se ha descrito que las alteraciones en la lipólisis inducida por catecolaminas pueden tener un papel importante en el desarrollo de la obesidad en humanos, así como sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas. También se han descrito defectos en la HSL y para los receptores adrenérgicos en asociación a la obesidad humana(99).

El WAT no sólo es un reservorio de energía sino también es un órgano secretor de ciertas moléculas que tienen acción endocrina, paracrina y autocrina. Algunas de estas moléculas secretadas por los adipocitos están implicadas en la regulación del peso corporal (leptina y adiponectina), en la respuesta inflamatoria (IL-6 y TNF- α), función vascular (PAI-1) o reproductora (estrógenos).

2.4. Obesidad y Tejido adiposo pardo.

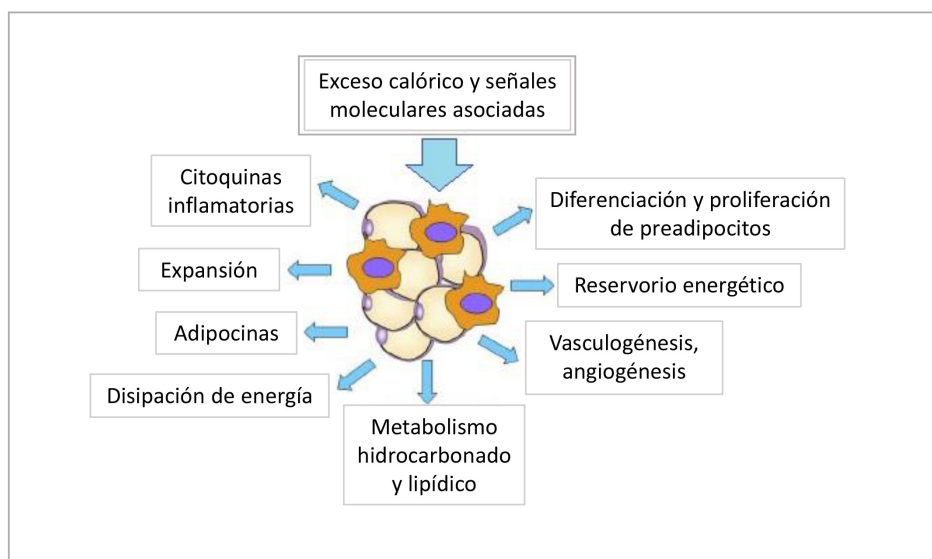
El BAT está formado por adipocitos marrones y células progenitoras de adipocitos. Originalmente, se pensó que el BAT estaba presente en los seres humanos sólo durante el periodo neonatal. Sin embargo, datos recientes han demostrado que los adultos conservan algunos depósitos metabólicamente activos de BAT que responden al frío y a la activación simpática del sistema nervioso. De hecho, se ha descrito en humanos que la activación del BAT por exposición al frío, incrementa su metabolismo oxidativo, reduciendo el contenido de

triacilglicéridos y contribuyendo de forma decisiva al gasto energético. Por tanto, la activación de BAT sería capaz de mejorar los efectos deletéreos de la obesidad, como puede ser la RI. El BAT se localiza en la región cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastino, para-aórtica y suprarrenal. También se han descrito pequeños grupos de adipocitos marrones en el interior del músculo esquelético en adultos humanos. Además, recientemente se han encontrado depósitos en el BAT, con características comunes a los adipocitos blancos y marrones, denominadas células beige(100).

Recientes estudios han demostrado que el BAT pudiera tener un papel destacado en el metabolismo lipídico y glucídico, además de servir como fuente de adipoquinas y poseer función inflamatoria comparada con el WAT. Se ha descrito que la cantidad de BAT estaba inversamente correlacionada con el IMC en humanos, y que podría proteger frente a múltiples enfermedades relacionadas con el envejecimiento. El BAT es un órgano endocrino, al igual que el WAT. Secreta distintas citoquinas, hormonas y otros factores como TNF- α , IL-6, adiponectina y leptina, al igual que el WAT. Sin embargo, hay un gran número de moléculas que son exclusivamente secretadas por el BAT, las llamadas BAToquinas, muchas de estas son requeridas en la adaptación al frío y en la estimulación adrenérgica(101).

A diferencia del WAT, que rápidamente es infiltrado por células inflamatorias en respuesta a la obesidad inducida por dieta grasa, el BAT no parece acumular tanto infiltrado de macrófagos. Esto puede deberse, a que el BAT tiene un mayor número de mitocondrias que le permite metabolizar los ácidos grasos a través de la β -oxidación. Sin embargo, la capacidad para metabolizar los lípidos en el BAT estaría superada, teniendo efectos lipotóxicos, desencadenando una respuesta inflamatoria y facilitando el infiltrado de macrófagos y células inmunes. En este sentido, otro grupo reciente ha demostrado que los macrófagos del BAT no tienen el mismo perfil de expresión de citoquinas y quimiocinas que los macrófagos del WAT(102,103).

Figura 6. Capacidad funcional del tejido adiposo



2.5. Hormonas reguladoras de la ingesta relacionadas con Obesidad y DM2.

Algunas de las moléculas más importantes reguladoras de la ingesta son ghrelina, GLP-1, leptina, adiponectina, resistina...sobre las que se profundizará a continuación.

2.5.1. Ghrelina.

La ghrelina es un péptido entérico de 28 aminoácidos, que fue descubierta por *Kojima y cols* en 1999 como el ligando endógeno para el receptor secretagogo 1a de la hormona de crecimiento (GHSR1a), y capaz de estimular la producción de GH(104). Independientemente de dicha acción, la ghrelina es un importante factor orexígeno que interviene en el control central y periférico de la ingesta, y homeostasis energética a corto plazo. También contribuye en la regulación del crecimiento, masa de tejido adiposo (favorece la adipogénesis e hipertrofia de los adipocitos) y peso corporal a largo plazo. Además, esta molécula está implicada en otras muchas funciones del organismo, entre las que destacan la estimulación del apetito, motilidad gástrica, secreción ácida, modulación del sueño, regulación del metabolismo de la glucosa, modulación del estrés y ansiedad, protección contra la atrofia muscular...(105).

La fuente principal de producción de esta hormona son las células enteroendocrinas X/A-like de las glándulas oxínticas del estómago, de donde procede el 65% de la ghrelina circulante.

Su síntesis también tiene lugar en otros tejidos como son el intestino delgado, riñón, hipotálamo, páncreas, ovario, placenta, corteza adrenal y glándula pituitaria. Las células neuronales que contienen ghrelina se encuentran principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, una región implicada en la regulación del apetito(104,105).

El gen de la ghrelina da lugar a diferentes productos, de los cuales los más abundantes son las formas acilada y no acilada de este péptido. La forma acilada de la ghrelina se caracteriza por la presencia de un ácido n-octanoico en el residuo de la serina-3. La enzima que cataliza este proceso de n-octanoilación es la ghrelin O-acil transferasa (GOAT), que utiliza los ácidos grasos de cadena media procedentes de la dieta (MCFAs) como sustrato para acilar la ghrelina(106). Parece que este proceso de n-octanoilación es esencial para la unión de ghrelina a su receptor y por tanto para su actividad biológica. No obstante, se han descrito diferentes efectos ejercidos por la forma no acilada de la ghrelina, sugiriendo que al contrario que la ghrelina posee acciones anorexígenas e induce un balance energético negativo(107), pero existe controversia en los estudios al respecto. Por otro lado, varios estudios en humanos reportan una relación positiva entre la desacilghrelina y la sensibilidad a la insulina, mientras otros estudios no apoyan esta asociación(105). La ghrelina y la desacilghrelina presentan una distribución muy similar, siendo el TGI (tracto gastrointestinal) y más concretamente el estómago los tejidos donde estas proteínas son más abundantes. A nivel gástrico la relación entre estas dos hormonas es de 2:1, mientras que en la circulación, la desacilghrelina representa el 90% de la ghrelina total.

La regulación de los niveles de ghrelina circulante se encuentra influenciada de manera muy acusada por la ingesta. Así, se ha descrito un aumento en los niveles circulantes de ghrelina inmediatamente antes de la ingesta de alimentos, con caídas postprandiales de los mismos(108). Estos niveles presentan un ritmo circadiano, con una variación diurna caracterizada por niveles generalmente elevados durante la noche, seguida por una disminución a las 2-4 horas(109). Además, el estado nutricional es un importante regulador de los niveles de ghrelina endógena, observándose niveles elevados de ghrelina circulante en condiciones de ayuno, ante la disminución de las concentraciones de glucosa, ácidos grasos y algunos aminoácidos. La elevación encontrada durante el ayuno es el resultado del incremento en la frecuencia de su pulso secretor, así como de la amplitud del mismo, esto se produce de manera sincronizada con el bajo pulso de leptina que se observa en condiciones de ayuno y los dos factores dan lugar a una fuerte acción orexigénica(110). Cuando se restablece la alimentación tras el ayuno, los niveles de ghrelina disminuyen de forma drástica.

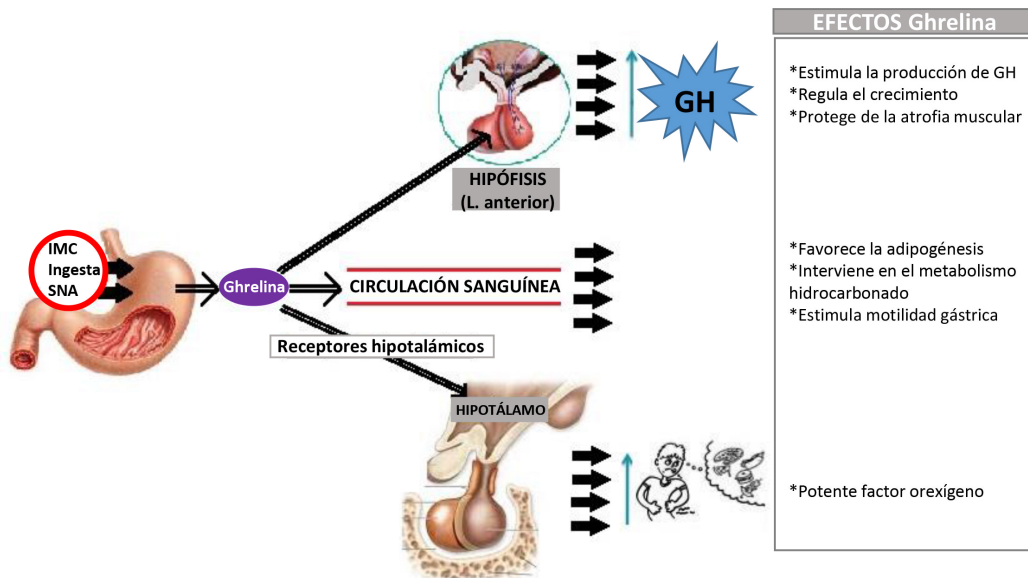
La distribución de los péptidos neuroendocrinos varía con la edad en diferentes localizaciones del TGI. Es posible que la ghrelina gástrica también cambie con la edad para adaptar el organismo a los requerimientos metabólicos demandados en cada etapa de la vida(105).

Además la secreción de esta hormona también está influenciada por el IMC, encontrado niveles de ghrelina más bajos en sujetos obesos, comparados con sujetos con peso normal, mientras que pacientes con bajo IMC, como la anorexia nerviosa y malnutrición, tienen niveles más altos, probablemente como compensación del balance energético positivo y negativo de estos sujetos, respectivamente(111,112). Los sujetos obesos incrementan sus niveles de ghrelina circulante cuando pierden peso y estos niveles disminuyen en pacientes con anorexia nerviosa cuando recuperan el peso normal. No obstante, en los pacientes obesos, al contrario de lo que sucede en ocasiones con la leptina, no muestran una pérdida en la sensibilidad a la ghrelina ni tampoco una alteración en el transporte de esta hormona a través de la barrera hematoencefálica.

Los estudios sobre la influencia de la insulina sobre los niveles de ghrelina son controvertidos hasta el momento. No obstante, los niveles plasmáticos de ambas hormonas parecen estar correlacionados negativamente, ya que las dos exhiben cambios recíprocos durante el día, existiendo una relación inversa entre los niveles circulantes de ghrelina y los índices RI(105).

Asimismo, la regulación de la liberación de ghrelina es un proceso complejo en el que además participan estrechamente tanto el sistema nervioso autónomo (neurotransmisión colinérgica y adrenérgica), como el TGI, y que implica estímulos hormonales no necesariamente implicados en la regulación del balance energético. Algunos autores proponen que la ghrelina es responsable de preparar al organismo para metabolizar óptimamente el alimento y almacenar energía de forma más eficiente, más que un factor de iniciación de la ingesta o señal de apetito como se ha propuesto hasta el momento(105).

Figura 7. Regulación y Funciones de la Ghrelina



*SNA: Sistema Nervioso Autónomo; *GH: Hormona de Crecimiento

2.5.2. Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).

El GLP-1 es un polipéptido incretínico de 30 aminoácidos que se produce en las células entero-endocrinas L de la mucosa intestinal (principalmente en el intestino delgado distal: íleon y colon), a partir del proglucagón. El proglucagón es un polipéptido de 160 aminoácidos resultante de la expresión del gen del glucagón y que se expresa en el intestino (delgado y grueso), células α del páncreas, papilas gustativas y regiones del sistema nervioso central entre las que se encuentra el hipotálamo. En todos estos tejidos se produce el mismo RNAm que va a ser procesado de forma diferencial, originando cada uno de sus derivados: glucagón, el polipéptido pancreático, oxintomodulina, GLP-1, GLP-2... La vida media del GLP-1 en sangre es muy corta, aproximadamente 2 minutos. Esto es debido a su eliminación por vía renal, hepática y también por la degradación proteolítica a través de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)(113,114).

El receptor de GLP-1 (GLP-1R) es una proteína heptamérica de 463 aminoácidos, acoplada a proteínas G que está ampliamente distribuido por el organismo, expresándose en islotes pancreáticos (célula α y β), los conductos del páncreas, riñón, pulmón, piel, endotelio vascular,

corazón, células inmunes, TGI, cerebro y médula ósea. La presencia del GLP-1R en el hígado, tejido adiposo blanco y músculo esquelético no está clara; si bien se han encontrado efectos específicos de GLP-1 en estos tejidos. Otros estudios han demostrado su presencia en la sustancia negra, núcleo estriado, y el ganglio del nervio Vago, donde tiene acción periférica presináptica en el intestino delgado y grueso (vías nerviosas aferentes)(115,116).

La secreción de GLP-1 está regulada por diferentes vías de señalización, lo que permite una respuesta coordinada a un estímulo fisiológico. Muchos factores (nutrientes, nervios, hormonas, drogas) actúan sobre las células L a través de mecanismos directos e indirectos. Sin embargo, en los seres humanos, la estimulación directa por nutrientes en contacto con la membrana apical de las células endocrinas parece ser el principal factor determinante en la secreción de esta hormona peptídica(117).

El GLP-1 es el péptido incretínico más potente estimulador de la secreción de insulina. Se libera al torrente sanguíneo tras la ingestión de una comida y regula la homeostasis de la glucemia mediada por la secreción de insulina. El efecto incretina consiste en que la secreción de insulina pancreática para un mismo nivel de glucemia es mayor cuando el aporte de glucosa es por vía oral que cuando es por vía intravenosa(118). Los niveles plasmáticos totales de GLP-1 oscilan entre 5 y 15 pmol/l, y se elevan como respuesta a la ingesta de diferentes nutrientes (como son carbohidratos, grasa, fibra, etc.) siguiendo un patrón bifásico, que comprende una primera fase con un aumento precoz de GLP-1 a partir de los 10-15 minutos tras la ingesta y una segunda fase a los 30-60 minutos, llegando a niveles máximos de 25-40 pmol/l (dependiendo de la cantidad de comida y de su composición). Posteriormente los niveles de GLP-1 sufren una disminución progresiva, hasta volver a niveles basales aproximadamente después de unos 180 minutos(119).

GLP-1 difunde a través de la lámina propia subepitelial para activar los nervios aferentes y/o entrar en la circulación, por lo que puede actuar como agente paracrino y endocrino(120). La localización predominante en las células L del intestino delgado distal ha llevado a plantear diferentes hipótesis sobre el aumento precoz de las concentraciones de GLP-1 inmediatamente después del inicio de una comida. Por un lado se plantea que esta primera fase sea consecuencia de mecanismos indirectos, seguida por una fase posterior de estimulación directa cuando el contenido intestinal ha viajado a partes distales del intestino. Estos mecanismos indirectos estarían mediados por “señales intestinales superiores”, como la estimulación del sistema nervioso autónomo y la transmisión endocrina a través de hormonas gastrointestinales, que pueden ser activados cuando los nutrientes apropiados entran en el duodeno o yeyuno superior.

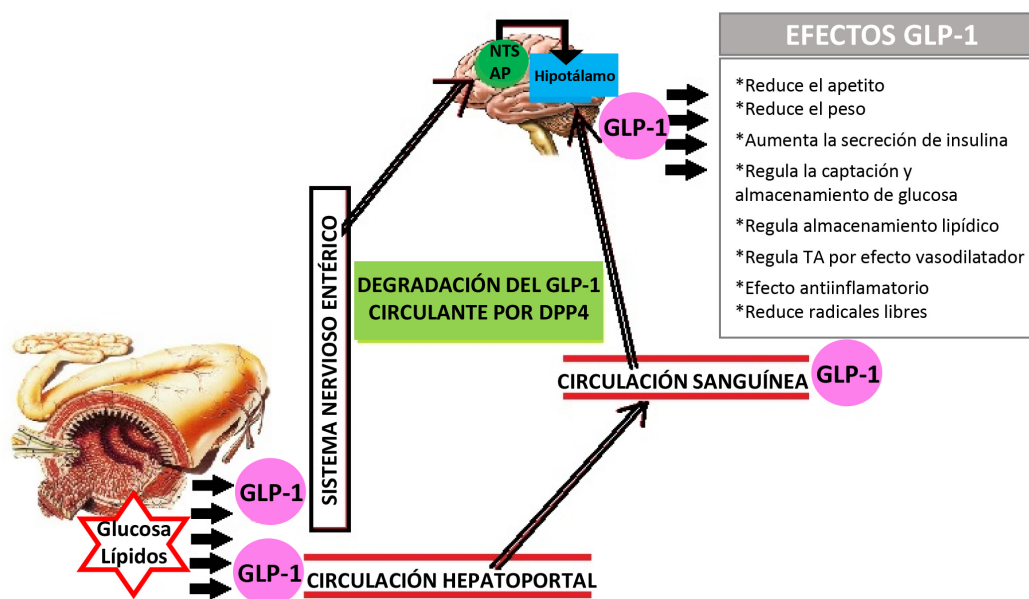
El péptido liberador de gastrina ha sido identificado como un secretagogo potente de GLP-1 en la célula L. Otros péptidos y hormonas han sido identificados, incluyendo la somatostatina intestinal, el ácido gamma-aminobutírico, la leptina y los agonistas adrenérgicos α y β . Por otro lado, se plantea que la secreción precoz de GLP-1 sea debida a la acción directa de los nutrientes ingeridos en las células L localizadas en el intestino delgado superior en lugar de ocurrir en el intestino distal donde se encuentran la mayoría de las células L. De hecho, las células L también se han identificado en duodeno y yeyuno aumentado en número cuando se avanza hacia íleon y colon/recto(114,121).

El incremento en los niveles de GLP-1 a nivel intestinal que se produce tras la ingesta, provoca una reducción en la secreción de glucagón, con aumento de la secreción de insulina postprandial y mejora en la sensibilidad de la insulina de tejidos periféricos. Asimismo este incremento de GLP-1 periférico desencadena señales vagales desde el intestino a través de nervios aferentes hasta el cerebro (eje intestino-cerebro), donde parece que podría regular el nivel de activación de los circuitos neuronales(114,122,123). GLP-1 también posee efectos tróficos sobre la célula β pancreática. No sólo estimula su proliferación, sino que también mejora la diferenciación de nuevas células β a partir de células progenitoras del epitelio ductal pancreático y ha demostrado inhibir la apoptosis de las células β humanas(124,125).

Otras funciones atribuibles a esta molécula son sus efectos neuroprotectores, debido a la respuesta citoprotectora que comporta la activación del GLP-1R, favoreciendo la regeneración, proliferación, crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a dicho nivel(126). La expresión del GLP-1R en el área del hipocampo representa una localización importante para la neurogénesis del adulto y el mantenimiento de la cognición de los procesos de aprendizaje y memoria(127). Esta molécula también interviene en la regulación autonómica de la presión arterial y la frecuencia cardiaca asociada tanto a la pérdida ponderal como a otras acciones como su efecto vasodilatador. Además, inducen un perfil lipídico favorable, ya que reducen la concentración plasmática de TGs, AGL y LDL-c, mientras que sus efectos sobre el HDL-c son menos importantes, aunque tienden al incremento. También se ha demostrado un efecto atenuador de la hiperlipidemia postprandial en lo que respecta a la excursión de TGs y de apolipoproteína B-48 y lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL)(128). De otro lado, GLP-1 ejerce también efecto antiinflamatorio a distintos niveles, con reducción de radicales libres, TNF- α , interleucina-6, amiloide A, inhibición del estrés oxidativo en células endoteliales...(129).

Se ha identificado que el GLP-1R está ampliamente distribuido en el cerebro. No obstante, sólo un número limitado de células contienen GLP-1, y éstas se encuentran principalmente en el núcleo del tracto solitario y área postrema. Este grupo neuronal proyecta el GLP-1 que genera hacia otras regiones cerebrales, siendo el hipotálamo la región principal donde es transportado este neuropéptido. El núcleo del tracto solitario y el área postrema se incluyen junto al núcleo motor dorsal del nervio vago en el complejo vagal dorsal. Este complejo recibe entradas sensoriales viscerales generadas por los nervios vagales que inervan el TGI transmitiendo así la información metabólica periférica, incluida la información de los sensores de glucosa entéricos, receptores de GLP-1..., hasta el núcleo del tracto solitario encargado de centralizar toda esta información y transmitir señales hacia el hipotálamo. En el hipotálamo podemos encontrar GLP-1R en los principales núcleos encargados de regular la homeostasis energética e hidrocarbonada, siendo el núcleo paraventricular el que presenta una mayor densidad de este tipo de neuronas(114,123). La activación del GLP-1R cerebral conduce a la secreción de catecolaminas que proporcionan entrada a las neuronas preganglionares simpáticas, interviniendo de este modo en la regulación del sistema nervioso autónomo (integrado en el eje intestino-cerebro-periferia)(114,123,130). Además de proyectar hacia el hipotálamo las neuronas presentes en el núcleo del tracto solitario, van a proyectar a otras zonas del sistema nervioso central con GLP-1R como son el núcleo arcuato, el núcleo acumbens (NAc) o el área ventral tegmental (VTA). Estos dos últimos son zonas fundamentales en la regulación de los mecanismos de recompensa. De hecho, la inyección de GLP-1 directamente en el núcleo acumbens produce un descenso de la ingesta sin producir malestar intestinal(131). Al mismo tiempo, otros estudios hablan de que el efecto que GLP-1 posee sobre la ingesta induciendo pérdida ponderal puede ser mediado tanto por mecanismos centrales a través del núcleo arcuato que interviene en este proceso mediante el bloqueo de neuronas orexigénicas (neuropéptido Y/proteína relacionada con Agouti) y estimulación de neuronas anorexigénicas (POMC/CART), como por mecanismos periféricos mediante la inhibición de la ghrelina, activación del GLP-1R de neuronas aferentes del nervio vago, enlentecimiento del vaciamiento gástrico así como múltiples mecanismos adicionales(123,132). Asimismo, otros estudios establecen que la activación del GLP-1R del núcleo arcuato participa en el metabolismo hidrocarbonado al intervenir en la repleción hepática de glucosa durante el ayuno, impidiendo la utilización excesiva de glucosa en el músculo, y favoreciendo así el almacenamiento de glucógeno hepático. Además, en la diabetes parece que estos mecanismos se agravan, asociándose un aumento de señalización de GLP-1 en el cerebro(123,130).

Figura 8. Ejes intestino-cerebro y cerebro-periferia. Funciones GLP-1



*NTS: Núcleo del tracto solitario, *AP: Área postrema

También se ha observado que GLP-1 actúa de forma sinérgica con la leptina en sus efectos sobre el hipotálamo(133). Recientemente se ha descrito que la activación del receptor de GLP-1 en el sistema nervioso central incrementa la actividad del BAT interescapular a través de la estimulación del sistema nervioso simpático. Como resultado se encuentra un incremento en la temperatura y un incremento en la lipogénesis del BAT(128).

La causa de la reducción de los niveles de GLP-1 en la obesidad no se ha determinado de forma concluyente. Algunos datos sugieren que la secreción de GLP-1 puede estar reducida porque en la obesidad se altera la capacidad de respuesta de las células L a los carbohidratos(134). Este deterioro podría ser debido a la inhibición de la secreción de GLP-1 por AGL circulantes(135), si bien los niveles de AGL en ayunas no se correlacionan con la magnitud de la respuesta de GLP-1. En contraste, otra alternativa para la disminución del efecto incretina en obesos puede ser la reducción en la potencia insulínica de GLP-1. *Knop y cols.* observaron que los grupos con un efecto incretina reducido no presentaban disminución en la secreción de hormonas incretinas, concluyendo que la reducción de este efecto fue secundario al deterioro de la capacidad de las células β para responder a las incretinas, probablemente a través de un defecto de detección(136). Esto podría ser el resultado de la RI y lipotoxicidad de las células β causadas por la obesidad, y puede representar un paso muy precoz en la fisiopatología de la DM2, aunque actualmente no se conoce en qué momento se deteriora la

acción de la hormona incretina durante el desarrollo de la obesidad. Las alteraciones en la respuesta de GLP-1 como hemos visto están relacionados con cambios en el peso corporal, RI..., pero la forma precisa en que estos factores interfieren con las células enteroendocrinas no está aclarada.

Recientemente un estudio ha demostrado una asociación inversa entre algunos de los componentes del SM como la circunferencia abdominal, la presión arterial sistólica, y el colesterol total y LDL-c, con los niveles basales de GLP-1, de manera que los pacientes obesos con SM tuvieron niveles de GLP-1 significativamente inferiores que aquellos sin SM. Los niveles de GLP-1 se mantuvieron como un factor preventivo del desarrollo de SM. No obstante los autores concluyen que partiendo de la asociación de niveles bajos de GLP-1 con una mayor incidencia de SM, se necesitarían más estudios para dilucidar los niveles y el papel de GLP-1 en la fisiopatología del SM en diferentes grupos de pacientes(137,138).

2.5.3. Leptina.

La leptina es un polipéptido no glucosilado de 146 aminoácidos, generada principalmente por los adipocitos. Otros factores que condicionan la cantidad de leptina circulante son sexo, edad, ejercicio físico, y la absorción de glucosa. La concentración plasmática de leptina en humanos muestra una variación circadiana, con bajos niveles durante la mañana y mediodía, que se van incrementando durante la tarde hasta alcanzar su pico máximo entre la 1:00 am y 4:00 am. Posteriormente, sus niveles disminuyen gradualmente y por la mañana se detecta su concentración más baja(139). Esta hormona tiene un papel relevante en la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales sobre el apetito, y periféricos sobre el gasto energético, mediante diferentes receptores sobre órganos diana. Se trata de una hormona anorexígena, es decir, estimula la saciedad y favorece el gasto energético(140).

2.5.4. Adiponectina.

La adiponectina es una hormona proteica de 30 kDa producida exclusivamente por el tejido adiposo. Se trata de la adipoquina más abundante en el plasma humano, siendo su concentración plasmática tres veces superior a la mayoría de las hormonas. El ritmo circadiano de la adiponectina es casi idéntico al del cortisol y a la proteína de unión de la leptina, lo cual

sugiere un posible rol inhibitorio de la leptina sobre la secreción de adiponectina. La adiponectina está implicada en la regulación del metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos, mejora el metabolismo de la glucosa mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina en las células diana, la inhibición de la gluconeogénesis en hepatocitos, y el aumento de la captación de glucosa por los adipocitos y los miocitos. De esta manera, la adiponectina disminuye los AGL y niveles de glucosa en plasma, favoreciendo la disminución en el peso corporal, mejorando el control glucémico y el perfil lipídico debido al aumento en el gasto de energía y oxidación de ácidos grasos. Además, la adiponectina promueve la supervivencia celular de las células β -pancreáticas y cardiomiocitos mediante la reducción de la apoptosis mediada por la activación del AdipoR1 y AdipoR2 por la enzima implicada en el metabolismo de esfingolípidos, ceramidasa, y la formación de metabolito antiapoptótico esfingosina-1-fosfato(141,142).

En diversos estudios, se ha observado hipoadiponectinemia en estados asociados a RI, tales como obesidad, DM2, síndrome metabólico y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antidiabetogénicas, y antiinflamatorias, a esta proteína se le ha atribuido un efecto antiaterogénico. Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un aumento del perfil de riesgo metabólico y cardiovascular; y sus niveles aumentan con la pérdida de peso, viéndose alterada su síntesis en los estados con exceso de calorías(141).

2.5.5. Resistina.

La resistina es una proteína de 12,5 kDa, considerada principalmente una citoquina proinflamatoria. En consonancia con esto, la expresión de resistina en los macrófagos humanos es inducida por TNF- α e IL-6. A su vez, la resistina promueve la producción de estas citoquinas por los monocitos humanos. Mientras que la resistina es sintetizada en los roedores por los adipocitos, se produce principalmente por macrófagos y monocitos en humanos. Algunos estudios también han propuesto que esta proteína es expresada en los preadipocitos humanos(143).

2.5.6. Péptido intestinal YY.

El péptido intestinal YY es una hormona gastrointestinal secretada por las células L intestinales, en la porción distal del tracto digestivo, así como en el sistema nervioso central y periférico. Éste péptido actúa directamente inhibiendo la liberación del neuropéptido Y y estimulando la producción de neuronas anorexígenas (POMC). Además tiene una elevada afinidad hacia los receptores Agouti, bloqueando los efectos orexígenos de estos. Se ha observado que la administración del péptido intestinal YY reduce el hambre y el consumo de alimentos, tanto en los animales como en humanos. En estudios animales, se ha objetivado que aquellos roedores que recibieron una dieta suplementada con oligofructosa e inulina aumentaron los niveles séricos de péptido intestinal YY y GLP-1, encontrando estos mismos efectos también en ratas diabéticas(144,145).

3. MICROBIOTA INTESTINAL

El término “microbiota” hace referencia al complejo ecosistema microbiano del TGI, diverso y dinámico, que incluye especies nativas que colonizan permanentemente el TGI y una serie de microorganismos que transitan temporalmente por el tubo digestivo.

3.1. Evolución y desarrollo de la Microbiota Intestinal.

El proceso de colonización del intestino se ha definido en su ecología como una “sucesión”. El establecimiento de las sucesiones de poblaciones microbianas que colonizan el intestino acompaña al desarrollo del mismo, ocurriendo los cambios más drásticos en la composición de la microbiota intestinal durante la primera infancia.

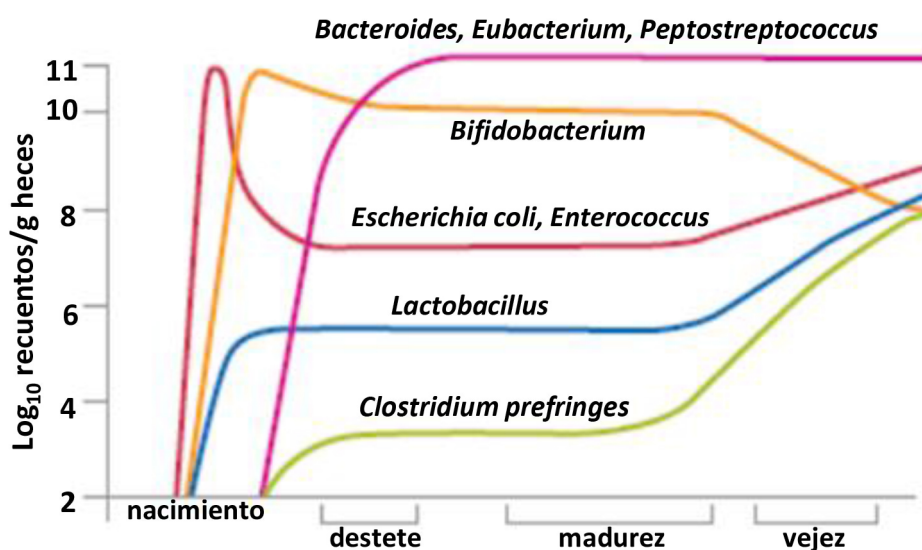
Aunque tradicionalmente se ha defendido que la adquisición de la microbiota intestinal comienza en el momento del nacimiento y se va consolidando a lo largo de la vida del individuo, algunos trabajos sugieren que el TGI del feto en realidad podría estar habitado por microorganismos. Una de las nuevas hipótesis propone que el torrente sanguíneo de la madre pudiera transportar los primeros microorganismos al intestino del feto, y éstos podrían ser de importancia para el posterior desarrollo de la microbiota intestinal(146). Sin embargo, durante el nacimiento, el TGI del recién nacido está expuesto a una gran cantidad de microorganismos, y la madre representa probablemente el factor externo más influyente para el desarrollo del microbioma del bebé, debido a los contactos íntimos durante el parto, alimentación temprana...(147–150). Algunos de éstos no son capaces de colonizarlo y desaparecen al poco tiempo. Otros, en cambio, serán determinantes para la formación de la microbiota intestinal del adulto. Por tanto, la constitución de la microbiota intestinal se ve afectada por multitud de variables como son: tipo de parto (natural o cesárea), tipo de alimentación (leche materna o artificial), factores medioambientales, culturales y geográficos, entorno familiar, etc(147,151). La lactancia natural es uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal del neonato, ya que garantiza un aporte continuo de bacterias durante todo el periodo de lactancia(150,152). Los siguientes grandes cambios en la composición de la microbiota intestinal se producen tras la introducción de la alimentación sólida y el destete, cuando se comienza a desarrollar una microbiota de mayor riqueza y diversidad. Además, es en estos primeros meses donde se establecen las primeras y más importantes interacciones de la microbiota con el

sistema inmune. Después de este periodo inicial, la microbiota intestinal alcanza cierta estabilidad que se mantiene más o menos constante a lo largo de la vida(147,149,150,153).

Entre las poblaciones microbianas encontradas durante el primer mes, *Bifidobacterium* y *Escherichia coli* (*E. coli*) son las bacterias predominantes, seguidas por *Lactobacillus*, *Bacteroides* y bacterias Gram-positivas, todas ellas en las mismas proporciones. El fuerte predominio de *Bifidobacterias* en heces de lactantes alimentados con leche materna es debido tanto al inóculo constante de los mismos a través de la lactancia natural, como a la presencia de diferentes componentes de la leche materna que fomentan selectivamente el crecimiento de estos microorganismos en el intestino del lactante.

Después del primer año de vida, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Clostridium* aumentan en número, mientras que las *Bifidobacterias* y *E. coli* disminuyen. En este momento la microbiota intestinal del niño se parece cada vez más a la del adulto, y los principales grupos de bacterias que encontramos son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, estreptococos no hemolíticos, enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*) y *Bifidobacterium*. Los cambios que se producen posteriormente son relativamente pequeños, encontrando una composición en la microbiota del niño de 2 años muy similar a la del adulto. Durante la edad adulta la microbiota es más diversa y permanece relativamente estable hasta la vejez, cuando se reduce esta estabilidad(154–156).

Figura 9. Evolución de la microbiota intestinal con la edad (Mitsuoka 1992)

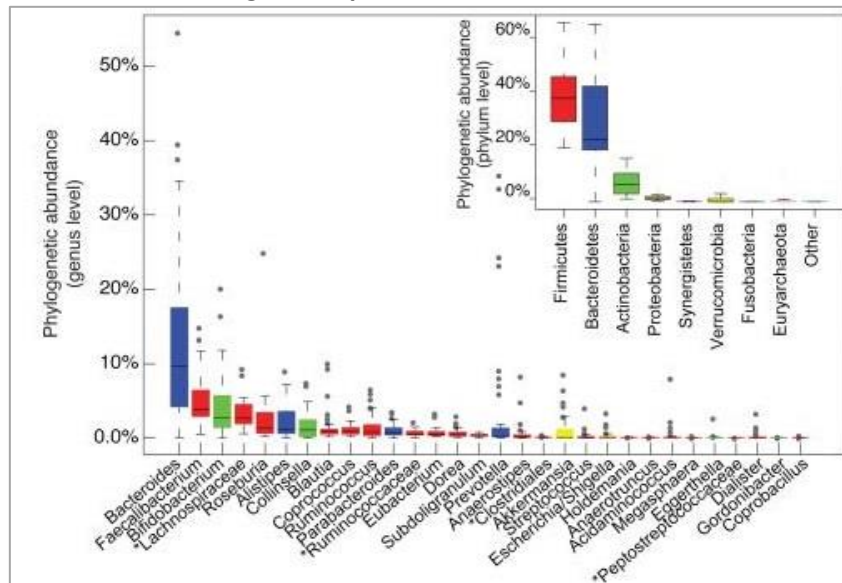


3.2. Composición de la Microbiota Intestinal.

La microbiota intestinal es heterogénea, compuesta mayoritariamente por bacterias, con una minoría de virus, hongos y células eucariotas. Se estima que puede estar integrada por más de 1000 especies bacterianas distintas que habitan en simbiosis en el TGI humano(157). El número de células microbianas en el lumen es 10 veces mayor que las células eucariotas del organismo lo que representaría alrededor de 1 kg del peso corporal. Además, el microbioma intestinal (conjunto de genes microbianos) es 100 veces mayor que el genoma humano, así, la adquisición de microbiota intestinal en el momento del nacimiento a partir de la microbiota de la madre puede considerarse como una herencia de un genoma paralelo. La microbiota intestinal puede ser considerada como un órgano virtual exteriorizado, metabólicamente adaptable, flexible y rápidamente renovable, que contribuye al metabolismo y tiene un papel importante en la obtención de energía a partir de la dieta(158).

El componente bacteriano de la microbiota ha sido tema de estudio intensivo en los últimos años, conducido por proyectos a gran escala como el Proyecto del Microbioma Humano(159,160) y el MetaHIT(161). Gran parte de la información sobre la diversidad del ecosistema intestinal se han obtenido durante la última década con la introducción de los métodos independientes de cultivo (utilizando secuenciación del ARN ribosomal 16S), proporcionando una visión general de las comunidades microbianas comensales y su capacidad funcional(162). Alrededor de 50 filos bacterianos han sido descritos en la microbiota humana, pero tres de ellos son los dominantes en el adulto: Firmicutes (Gram positivos), Bacteroidetes (Gram negativos) y Actinobacteria (Gram positivos)(163,164). Los Firmicutes son el filo más abundante, se encuentra en mayor proporción (60%) e incluye alrededor de 200 géneros, los más importantes son: Mycoplasma, Bacillus, Clostridium, Faecalibacterium, Blautia y Ruminococcus. Los filos Bacteroidetes (donde destacan los géneros Bacteroides y Prevotella) y Actinobacteria (su género destacado son los Bifidobacterium) comprenden cada uno aproximadamente el 10% de la microbiota intestinal. El resto de los microorganismos que componen la flora intestinal pertenecen a más de 10 familias de las minorías(165).

Figura 10. Distribución de los géneros predominantes en la microbiota intestinal humana.



Los géneros pertenecientes al mismo filo están coloreados del mismo color. La figura incrustada representa la distribución de filos(164).

La composición de la microbiota varía a lo largo del TGI en sus diferentes porciones y también dentro de cada una de éstas (Tabla 3); aumenta en cantidad y complejidad a medida que avanzamos por el TGI. Así en el esófago, los grupos más frecuentemente encontrados pertenecen a los géneros *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella*(166). El estómago, como consecuencia de su pH ácido, tradicionalmente se ha considerado que presenta una carga bacteriana limitada. Sin embargo, se ha demostrado la existencia de una diversa comunidad bacteriana con más de 120 filotipos, siendo los más frecuentes *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Fusobacteria*.(167) La distribución de los microorganismos presentes en el intestino delgado es diferente a lo largo de éste, de modo que la concentración de bacterias va aumentando progresivamente desde el duodeno proximal hasta íleon terminal, con un predominio de microorganismos aerobios Gram-negativos y algunos anaerobios obligados. Se han llevado a cabo pocos estudios sobre la microbiota del intestino delgado, debido a que se trata de una zona de difícil acceso para la toma de muestras. La mayoría de los estudios obtenidos a partir de muestras del lumen o de la mucosa del duodeno han determinado la presencia de bajas concentraciones de microorganismos, como consecuencia de su pH ácido, los movimientos peristálticos, y la secreción de jugos pancreáticos y biliares. Las especies aisladas más numerosas son ácido-tolerantes, principalmente *Lactobacillus* y *Streptococcus*, derivadas de las cavidades orales y nasales. Sin embargo, también se han aislado, aunque en menor proporción *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Staphylococcus*, enterobacterias y levaduras(168,169). El mayor número de bacterias en el TGI humano reside en el intestino

grueso, donde constituyen entre el 35 y el 50% del volumen del contenido sólido. Los factores que facilitan el desarrollo bacteriano son la elevación del pH próximo a la neutralidad, la disminución de la concentración de sales biliares y de restos de secreción pancreática. Además, en el colon el tiempo de tránsito es lento lo que brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando los sustratos disponibles derivados de la dieta o de las secreciones endógenas(168,170). En el colon existe un ambiente muy reductor y desprovisto de oxígeno por lo que la mayoría de las poblaciones son anaerobias estrictas y constituyen lo que se denomina la microbiota dominante. Dentro de esta microbiota, el género *Bacteroides* (constituido por bacilos Gram-negativos no esporulados) es uno de los más abundantes. También son dominantes otros microorganismos Gram-positivos no esporulados pertenecientes a los géneros *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus* y *Ruminococcus*. Los bacilos Gram-positivos esporulados están representados esencialmente por los *Clostridium*. En concentraciones inferiores aparecen poblaciones de bacterias anaerobias facultativas como enterobacterias, enterococos, *Lactobacillus* y estreptococos que constituyen la microbiota subdominante(168,169,171).

Tabla 3. Microbiota del tracto gastrointestinal

Localización	Grupos bacterianos	Concentración (UFC)
Esófago	<i>Streptococcus, Prevotella, Veillonella</i>	10^1 - 10^3 /ml
Estómago	<i>Bacteroides, Enterobacteriaceae, Lactobacillus, Streptococcus</i>	10^7 /ml
Duodeno	<i>Bacteroides, Enterobacteriaceae, Lactobacillus</i>	10/ml
Yeyuno + Íleo	<i>Bacteroides, Clostridium, Lactobacillus, Enterobacterias, Enterococcus, Streptococcus</i>	10^9 /g
Colon	<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Clostridium, Enterobacteriaceae, Enterococcus, Eubacterium, Lactobacillus, Metanobacterias, Pseudomonas, Estafilococcus, Streptococcus</i>	10^{14} /g

Se describe con detalle los grupos más representativos de la microbiota en las distintas áreas del TGI.(171)

La composición de la microbiota intestinal se está estudiando principalmente a partir de la observación de los microorganismos presentes en muestras de heces, debido, básicamente, a su facilidad de recolección. No obstante, cabe destacar que varios estudios demuestran que la

microbiota presente en heces no es exactamente igual a la presente en el interior del intestino(172).

Tabla 4. Microorganismos detectados comúnmente en heces humanas y su concentración

Grupo microbiano	Número (UFC/g)
<i>Bacteroides</i>	$10^9 - 10^{12}$
<i>Bifidobacterias</i>	$10^9 - 10^{11}$
<i>Eubacterias</i>	$10^9 - 10^{11}$
<i>Peptoestreptococos</i>	$10^9 - 10^{11}$
<i>Peptococos</i>	$10^9 - 10^{11}$
<i>Ruminococcus</i>	$10^5 - 10^{11}$
<i>Fusobacterias</i>	$10^6 - 10^{10}$
<i>Clostridios</i>	$10^6 - 10^9$
<i>Lactobacilos</i>	$10^5 - 10^8$
<i>Enterobacterias</i>	$10^5 - 10^8$
<i>Enterococos</i>	$10^5 - 10^7$
<i>Streptococos</i>	$10^3 - 10^5$
<i>Levaduras</i>	$10^2 - 10^5$
<i>Estafilococos</i>	$0 - 10^4$

Microorganismos detectados comúnmente en heces humanas y su concentración, las cuales se consideran un reflejo de la microbiota del colon. Compilado de *Hagiage y cols* (1994), *Cummings y cols* (1997), *Holzapfel y cols* (1998) y *Salminen y cols* (1998)

3.3. Factores modificadores de la Microbiota Intestinal.

A pesar de la relativa estabilidad de la microbiota del adulto, constituye un equilibrio dinámico que puede variar entre grupos humanos e incluso de persona a persona debido a diferencias específicas o intrínsecas al individuo como son: edad, genoma del hospedador (influenciada por locus genómicos específicos del huésped, no obstante los gemelos comparten menos del 50% de sus taxones bacterianos a nivel de especie)(173), estado de salud (padecimiento de patologías intestinales, autoinmunes o neoplásicas que hayan requerido intervenciones quirúrgicas), diferencias en la producción de ácidos estomacales, secreciones pancreáticas y biliares, la motilidad intestinal y la producción de moco y secreciones vaginales.

También pueden intervenir factores extrínsecos como son la dieta, uso de prebióticos y probióticos, el estrés, la administración de antibióticos u otros medicamentos (tratamiento quimioterápicos, radioterapéuticos, inmunosupresores...) o factores medioambientales como la temperatura, el clima o la contaminación ambiental... todos ellos factores intrínsecos o extrínsecos que pueden modificar la microbiota comensal(174–176).

Hay bastantes evidencias que indican que en las últimas décadas se ha producido un importante cambio en la microbiota humana, incrementándose algunas especies y disminuyendo otras. Pero uno de los hallazgos más llamativos es que en los países desarrollados se ha producido una pérdida de determinadas especies que colonizaban hace unas décadas nuestros intestinos, por tanto ha existido una pérdida de la biodiversidad de nuestra microbiota. Dentro de los factores que han influido en este cambio de la microbiota se encuentran: saneamiento del agua, incremento de las cesáreas, reducción de la lactancia, familias pequeñas, aumento del uso de antibióticos, aumento de aseo y jabones antibacterianos.

3.3.1. Edad y Microbiota.

Como se ha mencionado, la edad es uno de los factores que se relaciona con cambios en la composición de la microbiota. A lo largo de la vida el número de Bacteroides y algunos grupos de Clostridium va aumentando mientras que la proporción de Bifidobacterias disminuye. En la senectud existe una composición característica y diferente, donde es más frecuente el aislamiento de Clostridium difficile y aparecen mayores niveles de mohos y enterobacterias en comparación con la microbiota de individuos jóvenes(177,178).

3.3.2. Patrones dietéticos y Microbiota.

De otro lado, se han descrito grandes diferencias en la composición de la microbiota del TGI en función del patrón de dieta y de los nutrientes aportados por la misma entre grupos con hábitos dietéticos diferentes. Estos cambios en la composición de la microbiota en respuesta a la ingesta dietética podrían estar relacionadas con el hecho de que diferentes especies bacterianas están genéticamente mejor equipadas para utilizar diferentes sustratos. Por lo tanto, la microbiota intestinal en las últimas décadas, está cambiando en respuesta a los nuevos hábitos de alimentación de la sociedad. Muchos estudios han demostrado que un aumento en

la ingesta de grasas conduce a mayor tasa de bacterias Gram-negativas/Gram-positivas en la microbiota intestinal. Aunque la asociación entre el tipo de dieta y los distintos grupos microbianos aún no está clara, la microbiota de comunidades occidentales (caracterizada por una ingesta alta en grasa y proteínas de origen animal y un bajo contenido en fibra), parece contener reducción de Bacteroidetes y un aumento de Firmicutes (especialmente Mollicutes), en comparación con la de comunidades orientales(179). Concretamente, se ha documentado en los sujetos que siguen una dieta alta en grasas, la disminución en el género *Lactobacillus* y un incremento en las poblaciones microbianas que secretan productos proinflamatorios con alteración de la barrera intestinal, lo que favorece un incremento de la endotoxemia sistémica e inflamación, y mejora la obtención de energía, asociándose a balances energéticos positivos, RI y obesidad(180).

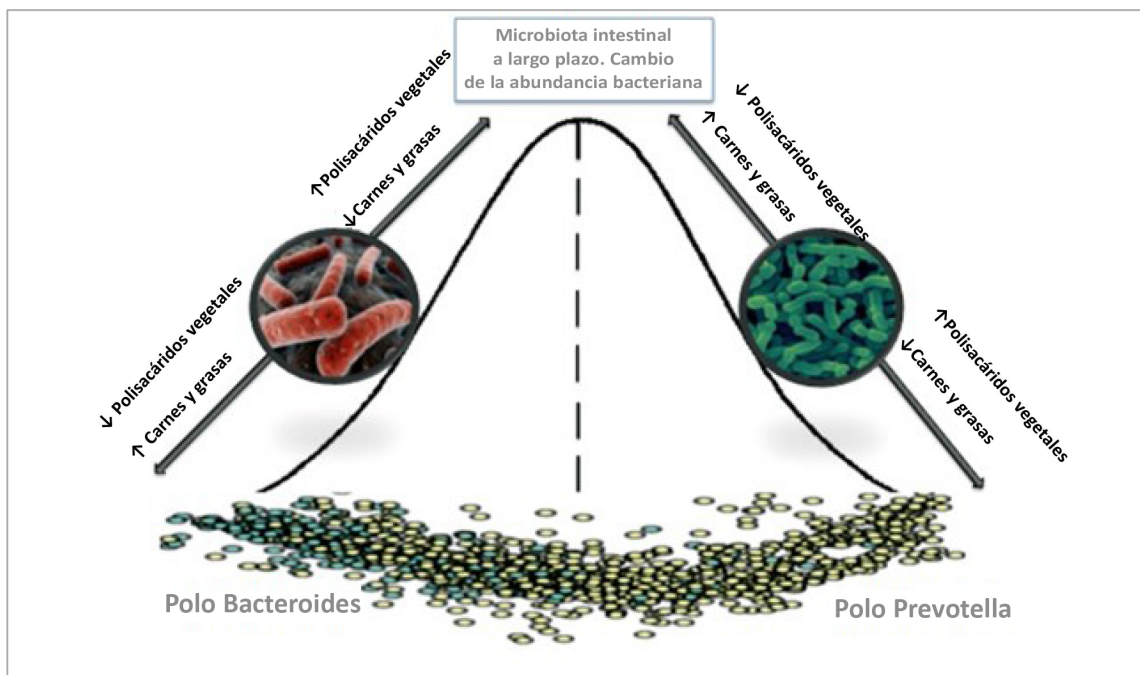
Aunque existe escasez de datos sobre patrones dietéticos vegetarianos y microbiota intestinal, en individuos que sigue dietas estrictas vegetarianas como los veganos se han observado cambios globales en sus poblaciones bacterianas con niveles disminuidos de los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacterias* y la especie *E. coli*.

Curiosamente, *De Filippo y cols*(181) encontraron diferencias importantes en la composición de la microbiota intestinal de los niños africanos rurales en comparación con los niños europeos. Hubo una proporción diferente entre Firmicutes y Bacteroidetes, así como entre bacterias Gram negativas y Gram positivas. Estas diferencias fueron atribuidas a la baja ingesta de fibra dietética en europeos. Los niños africanos tenían una mayor riqueza microbiana con una mayor proporción de Bacteroidetes en su intestino, mientras que el estilo de vida occidental llevó al aumento en la proporción de Firmicutes. *Wu y cols*(182) demostró que los enterotipos de *Bacteroides* y *Prevotella* estaban fuertemente asociados con los hábitos alimenticios. En particular, las dietas ricas en proteínas y grasas animales estuvieron altamente relacionadas con el enterotipo *Bacteroides*, mientras que las ricas en fibra vegetal se asociaron con *Prevotella*. Ambos autores(181,182) postularon que la microbiota intestinal evoluciona con la dieta vegetal, lo que permite maximizar la extracción de energía a partir de fibra dietética y al mismo tiempo los protege de la inflamación. Se ha visto que ciertas dietas están ligadas a la predisposición de adquirir enfermedades y ésta relación entre dieta y enfermedad podría estar mediada por la microbiota(183,184).

El consorcio MetaHIT ha propuesto una clasificación de los sujetos en función de la microbiota intestinal predominante. Estas categorías han sido denominadas enterotipos, existiendo 3 enterotipos en función de la microbiota predominante: *Prevotella*, *Bacteroides* y

Ruminococcus. No obstante, existe controversia al respecto, existiendo algunos conjuntos que apoyan la existencia de estas categorías mientras que otros no(164). Los enterotipos Bacteroides y Prevotella, son géneros funcionalmente similares aunque no coexisten en el intestino posiblemente resultado de su competencia por el mismo nicho. Bacteroides y Prevotella han sido identificados como predictor principal de los hábitos alimentarios a largo plazo. El enterotipo Bacteroides se ha asociado con una dieta occidental alta en proteínas y grasas, mientras que el enterotipo Prevotella se asoció a consumo de fibra vegetal. Asimismo, dietas con alto consumo de fibra dietética favorecen el incremento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus*, además de especies concretas que estarían ampliamente representadas en la microbiota intestinal como *F. prausnitzii*, *E. rectale* y *C. coccoides*; mientras que las dietas ricas en grasas aumentan el número de microbios intestinales proinflamatorios: *Staphylococcus*, *E. coli* y *Enterobacterias*(185–187). Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal puede adaptarse a la abundancia de nutrientes específicos.

Figura 11. Microbiota e intervenciones dietéticas



El microbioma intestinal adulto se caracteriza por un estado de equilibrio que requiere de una perturbación importante para ser alterada. Las intervenciones dietéticas a corto plazo pueden alterar transitoriamente la estructura de la comunidad microbiana intestinal, pero cambios en la dieta a largo plazo pueden cambiar a un estado estacionario nuevo(186).

Trabajos recientes(188) utilizando la dieta mediterránea también nos aportan información relevante sobre sus beneficios al modificar la microbiota intestinal en sujetos obesos para la prevención del desarrollo de DM2. Otro aspecto de la dieta ampliamente investigado es el efecto de los polifenoles sobre la modulación de la ecología intestinal. Los datos existentes hasta el momento orientan a que los polifenoles de la dieta y sus metabolitos contribuyen al mantenimiento de la salud del intestino mediante la modulación del equilibrio microbiano intestinal a través de la estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas y la inhibición de bacterias patógenas, ejerciendo efectos prebióticos. Sin embargo, los datos sobre el impacto de los polifenoles sobre la microbiota intestinal y sus mecanismos de acción en humanos son escasos. Los polifenoles dietéticos son compuestos naturales que se encuentra en plantas, incluyendo alimentos como frutas, verduras, cereales, té, café y vino. Concretamente, Clostridium y Eubacterium son los principales géneros que participan en el metabolismo de muchos compuestos fenólicos. Estudios recientes(189) han sugerido que, los sustratos fenólicos proporcionados por diferentes patrones de ingesta pueden modular y causar fluctuaciones en la composición de las poblaciones de la microbiota intestinal a través de efectos prebióticos selectivos y antimicrobianos contra bacterias patógenas. Por otro lado, una amplia gama de actividades han sido atribuidas al consumo de alimentos ricos en polifenoles, donde se incluyen actividad antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígeno, antiadipogénico, así como potenciales antidiabéticos y neuroprotectores, y un menor riesgo de enfermedades crónicas.

De otro lado, la especie *Akkermansia muciniphila* se ha asociado a mejores perfiles metabólicos. Además, se ha demostrado que su administración oral diaria o su incremento tras intervención nutricional mediante el uso de prebióticos invierten trastornos metabólicos inducidos por una dieta alta en grasas, de ahí su posible implicación en la prevención y/o tratamiento de la obesidad y sus complicaciones. Estos estudios proporcionan una fuerte evidencia de que *Akkermansia muciniphila* mejora la función de barrera intestinal estimulando la capa de moco intestinal y previniendo la endotoxemia metabólica, inflamación sistémica y la obesidad(190).

Las intervenciones dietéticas y estrategias de modulación nutricional sugieren modificaciones de la microbiota intestinal que mejoran la integridad de la barrera intestinal, induciendo una disminución de la endotoxemia metabólica y marcadores inflamatorios, lo que se ha relacionado con mejoría en la RI, control de la inflamación sistémica inducida y el desarrollo de la masa grasa, aspectos clave en el desarrollo de enfermedades como la obesidad o la DM2. Las modificaciones en las poblaciones microbianas encontradas tras intervención

dietética fueron: mayor abundancia de bacterias protectoras de la barrera intestinal tales como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y reducción marcada de patógenos oportunistas de las familias *Enterobacteraceae*, *Desulfovibrionaceae* y *Streptococcaceae*(191). No obstante, los cambios en las poblaciones microbianas intestinales inducidas por la dieta son reversibles y demuestran plasticidad de la microbiota intestinal a los cambios en la dieta(180).

Recientemente se ha vinculado el consumo de prebióticos a beneficios para la salud humana a través de la modulación de la microbiota intestinal. Estudios recientes en roedores(192), han observado que la suplementación de la dieta con fructooligosacáridos cambió la composición de la microbiota intestinal (especialmente incrementó el número de Bifidobacterias) lo cual se ha correlacionado fuertemente con beneficios respecto a peso corporal, adiposidad y control de la glucosa. Los mecanismos propuestos por el que estos prebióticos mejoran la salud intestinal y reducen las complicaciones metabólicas de la obesidad incluyen: 1) aumento de la población de Bifidobacterium, que como ya hemos comentado, se correlaciona positivamente con la salud intestinal y negativamente con obesidad y DM2. 2) reducción de endotoxemia metabólica a través de una mayor función de barrera del intestino. 3) aumento de las señales de saciedad del intestino tales como la producción del péptido YY o la reducción de ghrelina. 4) mejoría en la acción de la insulina mediante el aumento de secreción de GLP-1, y 5) reducción de la adipogénesis mediante síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCCs)(180).

3.4. Funciones de la Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal juega un papel importante tanto a nivel local como global, aportando numerosos beneficios al ser humano, por eso se dice que entre microbiota y hospedador se establece una relación mutualista(193).

Muchas de las características bioquímicas y fisiológicas del hospedador están influenciadas por la presencia de microorganismos en el TGI. En condiciones normales, la microbiota afecta a la estructura anatómica y fisiológica del intestino aumentando la superficie de absorción, promoviendo la renovación de las células de las vellosidades, incrementando el contenido intraluminal y acelerando el tránsito intestinal(194). Además, estos microorganismos constituyen un enorme potencial enzimático en el intestino, desempeñando una amplia

variedad de funciones metabólicas. Otras funciones importantes que también desempeña la microbiota intestinal son funciones tróficas e inmunomoduladora.

3.4.1. Función Inmunitaria de la Microbiota

En diversos estudios se ha observado que los animales libres de gérmenes muestran alta susceptibilidad a infecciones, indicando que los simbioses intestinales suponen una importante barrera para la colonización de patógenos potenciales, a este proceso se le ha llamado “exclusión competitiva”(195).

Figura 12. Diagrama de rutas de señalización del sistema inmune

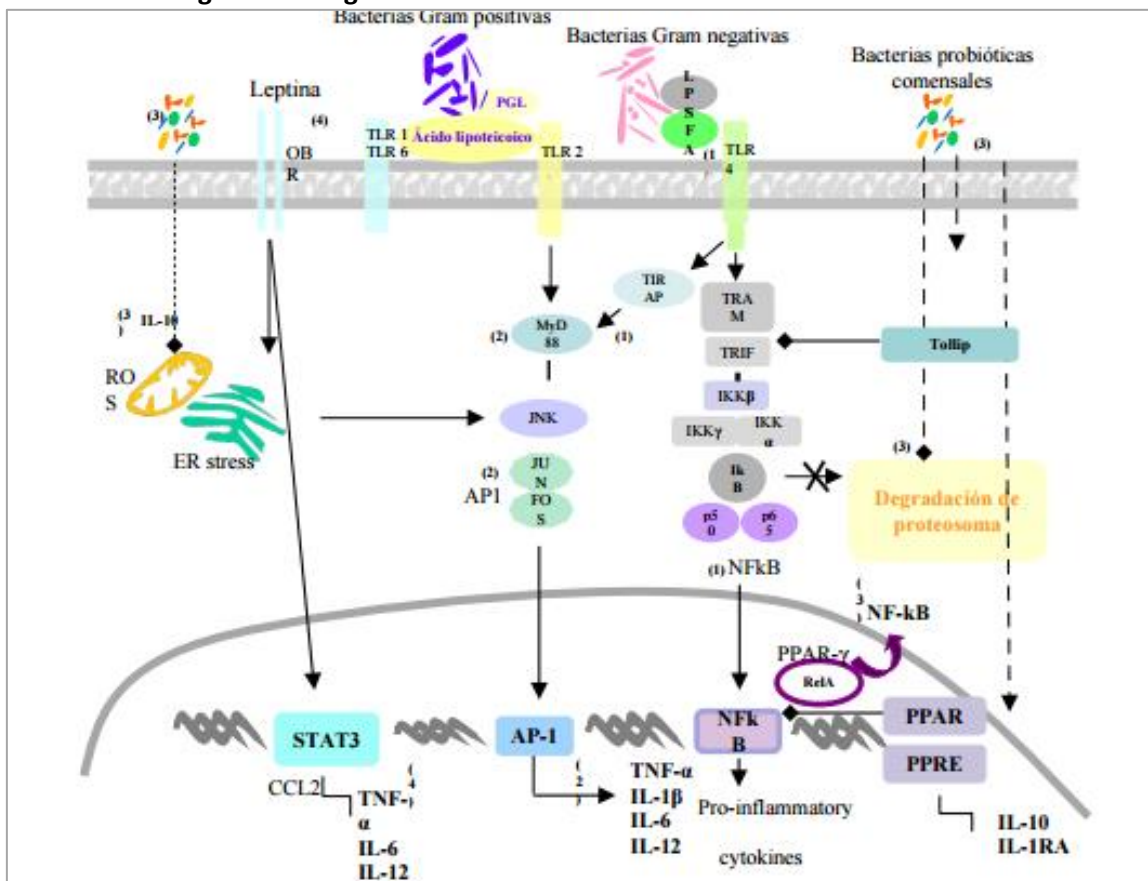


Diagrama de las rutas de señalización en la que interviene el sistema inmune, componentes de la microbiota, AGS, adipoquinas, generando la activación o regulación negativa de rutas proinflamatorias, relacionadas en última instancia con la obesidad y la RI(196).

Las continuas interacciones entre el sistema inmunitario y la microbiota intestinal son las responsables del estado de “inflamación controlada” existente en el TGI, necesario para la generación rápida de una respuesta inflamatoria frente a patógenos. La comunidad microbiana comensal constituye una primera barrera de defensa frente a las infecciones, creando un ambiente resistente a la colonización de microorganismos no deseados o patógenos, basándose en la limitación de nutrientes, excreción de metabolitos que inhiben el crecimiento de patógenos, producción de bactericidas, competición por sitios de unión y otros factores desconocidos(196).

La interacción de la microbiota intestinal con el sistema inmune tiene un rol protector. Esta interacción se establece de forma muy temprana en el desarrollo del organismo, favoreciendo la maduración del sistema inmune, mediante la presentación de moléculas inmunomoduladoras y la exposición a antígenos de la microbiota comensal(197). Por ejemplo bacterias como *Bacteroides fragilis* elaboran un polisacárido bacteriano que dirige el desarrollo de los linfocitos T CD4(198), los peptidoglicanos de bacterias Gram negativas son necesarios para inducir la génesis de folículos linfoides para el posterior mantenimiento de la comunidad microbiana y las bacterias comensales ayudan a modular el nivel de IgA en el intestino, adaptándolo a las bacterias no patógenas habitualmente presentes en él(199,200). Por otro lado, los receptores de reconocimiento celular de las células del sistema inmunitario innato, como los receptores TLR, constituyen el punto de partida de la inmunidad que se activa en respuesta tanto a estímulos microbianos como los derivados de la dieta (proteínas, lípidos...) e informa a las células inmunocompetentes para que respondan adecuadamente a éstos. Se ha demostrado que tanto los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram-negativas como los ácidos grasos saturados de la dieta pueden activar el TLR4 e inducir la síntesis de citoquinas TNF- α , IL-6, IL-1 β , y quimiocinas proinflamatorias relacionadas con la inducción de RI y el aumento de la adiposidad(201).

3.4.2. Función Metabólica y Trófica de la Microbiota Intestinal

La simbiosis de nuestro microbioma juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis y en la extracción de energía de la dieta. En el ser humano, se estima que la liberación de energía por parte de la microbiota comensal es aproximadamente el 10% de la energía absorbida, pero depende en gran medida de la dieta consumida. El genoma de nuestra microbiota intestinal, codifica numerosas funciones metabólicas que son únicas y no pueden ser

llevadas a cabo por nosotros mismos, como por ejemplo, el procesamiento de componentes indigeribles de la dieta(202).

La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que además de participar en la digestión y obtención de energía mediante la hidrólisis o degradación de los componentes de la dieta (glúcidos, proteínas, lípidos), extracción de nutrientes esenciales, síntesis de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico), y favoreciendo la absorción de diversos minerales como calcio, fósforo, magnesio e hierro(203).

En el proceso de digestión de los componentes de la dieta llevado a cabo por la microbiota intestinal, la degradación de proteínas se produce fundamentalmente en el colon descendente, donde, además de ácidos grasos de cadena ramificada, se generan una serie de compuestos secundarios potencialmente tóxicos y que pueden ser perjudiciales para la salud, éstos son aminas, amonio, compuestos fenólicos, tioles, indoles y sulfurados volátiles. La fermentación de los carbohidratos de origen vegetal que no son digeridos por nuestras enzimas digestivas (celulosa, hemicelulosa, inulina, almidón resistente...), ocurre principalmente en ciego y colon ascendente, donde la disponibilidad de estos sustratos es mayor, ocasionando la disminución del pH y la producción de metabolitos como gases, etanol y AGCCs(204). Los AGCCs más abundantes en el intestino son el acético, el butírico y el propiónico y tienen una gran importancia en la fisiología y nutrición del TGI. La mayor parte de los AGCCs producidos en el colon se absorben en la mucosa. El epitelio del colon consume casi por completo el butirato formado, constituyendo la principal fuente de energía para los colonocitos(205). El butirato ejerce un efecto trófico sobre la mucosa y regula el crecimiento y/o diferenciación celular. También se le han atribuido efectos anti-inflamatorios y anticarcinogénicos, relacionándolo con la reversión de células neoplásicas, aunque su efectividad in vivo se desconoce(206). Además, el acetato y el propionato acceden a la circulación portal estando involucrados en la regulación tanto del metabolismo lipídico como hidrocarbonado hepático (lipogénesis y gluconeogénesis), mejorando la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. También se ha descrito, que el ácido propiónico y acético disminuyen la expresión hepática y en tejido adiposo de enzimas lipogénicas y las implicadas en la lipólisis respectivamente, reduciendo así el flujo de AGL, niveles de colesterol y TGs(207,208). De otro lado, tanto al propionato como el butirato se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, y participan en la homeostasis energética aumentando la sensación de saciedad, y contribuyendo a la regulación del apetito y la ingesta de energía(208).

Estos microorganismos también poseen la capacidad de degradar determinados compuestos tóxicos, favoreciendo de esta manera la eliminación de sustancias carcinogénicas y/o mutagénicas. Además del procesado de nutrientes las bacterias intestinales pueden intervenir en el metabolismo de fármacos, drogas o xenobióticos, en general, afectando a su absorción y/o toxicidad(209).

El aumento en la proporción de determinadas especies como las Bifidobacterias ha demostrado reducir los niveles de LPS intestinal en ratones, y con eso mejorar la función de barrera de la mucosa intestinal, así como la reducción de la endotoxemia metabólica y del perfil inflamatorio crónico de bajo grado secundario a la misma(184).

3.5. Microbiota Intestinal y Enfermedades Metabólicas.

Los factores ambientales, tales como el aumento en la ingesta de energía, los cambios drásticos en los hábitos dietéticos (sustitución de la fibra dietética por dietas altas en grasas) y la disminución de la actividad física, se consideran las causas principales del espectacular aumento que se está produciendo en la prevalencia de las enfermedades metabólicas. Sin embargo, algunas personas son sensibles y otras más resistentes al desarrollo de estas enfermedades. Numerosos trabajos publicados en los últimos años sugieren que la microbiota intestinal (sus alteraciones en la composición y diversidad) podría desempeñar un papel importante a través de sus interacciones entre el ambiente y factores genéticos en la inflamación de bajo grado, en la regulación del balance energético y en el desarrollo de trastornos metabólicos, especialmente DM2 y obesidad.

3.5.1. Microbiota Intestinal y hormonas reguladoras de la ingesta

En los últimos años surge un nuevo paradigma que implica a la microbiota en la regulación de la homeostasis energética y desarrollo de la masa grasa.

Algunos estudios han demostrado una relación entre la ingesta de fibra dietética o prebióticos (sustrato para la producción de AGCCs por la microbiota) y la liberación de hormonas gastrointestinales, como GLP-1, péptido intestinal YY, ghrelina y otras hormonas peptídicas tanto en humanos(210–212) como en roedores(213) aumentando la saciedad después de una

comida y disminuyendo la ingesta de alimentos; aunque los mecanismos subyacentes son poco conocidos.

Los niveles de ghrelina han mostrado correlaciones negativas con la cantidad de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Blautia coccoides* y *Eubacterium rectale* y positivas con el número de *Bacteroides* y *Prevotella*, lo que sugiere el papel de la microbiota intestinal en el control de la saciedad y su asociación con las hormonas reguladoras de la ingesta, leptina y ghrelina. Sin embargo, otros estudios(214) encontraron una asociación positiva entre los niveles de ghrelina y *Bifidobacteriaceae*.

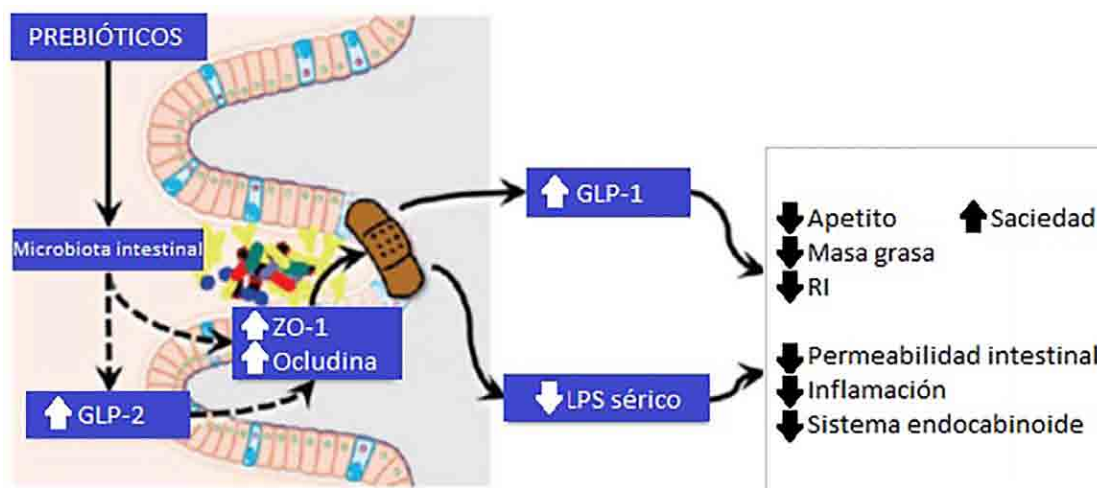
Yadav y cols(215), demostraron que la modulación de la composición de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, estimula la producción de butirato, lo que favorece la secreción de GLP-1 en las células L, mejorando el estado inflamatorio y la RI. Los receptores de AGCCs son GPR41 y GPR43, y se encuentra en las células enteroendocrinas L del colon humano. Se sugiere que el modo de acción de la liberación de GLP-1 y péptido YY en el colon es diferente al modo de acción en el intestino delgado. Los AGCCs del lumen colónico podrían estar involucrados en la regulación de la homeostasis energética a largo plazo, mediante la inducción de la secreción de GLP-1 a través de su acción sobre los receptores GPR41 y GPR43, mientras que en el intestino delgado estaría implicado en el control del apetito, ingesta y homeostasis energética a corto plazo. La ingestión de fructoolisacáridos en la dieta a largo plazo influye en la densidad de células L que expresan receptores GPR43 y GPR41, fruto de la interacción entre huésped y microbiota mediante sus metabolitos y receptores(216).

De otro lado, se ha informado de una mayor concentración de AGCCs, particularmente propionato y butirato, en muestras fecales de adultos obesos en comparación con sus homólogos delgados (217,218). Además, se ha vinculado a los AGCCs con la expresión de leptina a través del receptor GPR41 en modelos murinos(219). Asimismo, los adipocitos detectan el aumento de los niveles de AGCCs producidos por la fermentación microbiana intestinal y responden mediante la inducción de la producción de leptina, implicada en la regulación del balance energético del hospedador. Sin embargo, otros estudios(220) han mostrado que los AGCCs pueden estimular la adipogénesis en el tejido adiposo blanco a través de la activación del receptor GPR43. Estos datos sugieren que la ingestión de hidratos de carbono fermentables, concretamente la generación de acetato que es lipogénico, contribuye al aumento de la masa grasa. No obstante, numerosos datos obtenidos recientemente en modelos experimentales sobre la suplementación dietética con carbohidratos no digeribles altamente fermentables con propiedades prebióticas en obesidad ponen de manifiesto efectos beneficiosos para el anfitrión,

con reducción de la adiposidad mediante la disminución de expresión de receptores en el tejido adiposo, lo que contrarresta esta hipótesis(221,222).

Se han descrito incrementos en la producción de GLP-1 y péptido intestinal YY en relación al aumento de *Bifidobacterium* generado por el uso de algunos prebióticos. El aumento de *Bifidobacterium* modula la inflamación en ratones obesos aumentando la producción de incretinas y reduciendo la permeabilidad intestinal. Conocidos son los efectos favorables de estos 2 péptidos sobre el metabolismo hidrocarbonado con disminución de RI y mejora en la función de la célula β pancreática(183,223).

Figura 13. Modificación de la microbiota interviene en la permeabilidad intestinal



Los nutrientes con propiedades prebióticas inducen cambios en la microbiota intestinal que promueven funciones endocrinas como la producción de GLP-1 y GLP-2, la regulación del sistema endocannabinoide en tejidos adiposos e intestinal. Todos estos efectos contribuyen a mejorar la permeabilidad intestinal (actuando sobre las proteínas ZO-1 y Ocludina), disminuye la endotoxemia y la inflamación sistémica. Además los cambios en GLP-1 contribuyen al descenso del apetito, la masa grasa, glucemia y RI(224).

3.5.2. Microbiota Intestinal y Diabetes Mellitus tipo 2

Recientemente, dos estudios han revelado que el microbioma intestinal podría ser un contribuyente importante para el desarrollo de la DM2. Ambos estudios, muestran en sujetos con DM2 un grado moderado de disbiosis de la microbiota intestinal, con una reducción en el número de bacterias productoras universales de butirato (especies de *Roseburia* y *Faecalibacterium prausnitzii*) y aumento de patógenos oportunistas(225,226). Lo más importante de ambas investigaciones es que se ha mostrado una reducción en el número de

bacterias productoras de butirato, un AGCCs que modula la actividad de NF-kappa B, lo que pone de manifiesto que la pérdida de especies bacterianas no es tan importante como la pérdida de las funciones que desempeñan. Curiosamente estas bacterias se correlacionan con efectos anti-inflamatorios. Muchos otros trabajos en humanos han encontrado cambios en los sujetos con DM2 o RI comparando con sujetos sin alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado(226,227). Además, tratamiento probióticos y prebióticos han demostrado que modifican la microbiota intestinal y el metabolismo hidrocarbonado(228).

Asimismo, otros estudios han apoyado estos hallazgos, publicando la existencia de un grado moderado de disbiosis microbiana en pacientes con RI o DM2 en comparación con sujetos sin alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado(227). Se han publicado muchos estudios que relacionan los cambios en la microbiota intestinal con el desarrollo de trastornos en el metabolismo hidrocarbonado(229,230).

Figura 14. Microbiota en la etiopatogenia de la DM2



De este modo, se ha observado que la composición microbiana varía de acuerdo a diferentes fenotipos metabólicos. Las principales diferencias observadas en modelos murinos entre diabéticos y no diabéticos expuestos a una dieta alta en grasas fueron en los géneros *Enterococcus* y *Nitrospira*, y la especie *Clostridium leptum*. La ratio Bacteroidetes/Firmicutes se incrementó en los ratones diabéticos expuestos a una dieta alta en grasa. Sin embargo, los géneros *Parasutterella* se mantuvieron sin cambios mientras que las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* se redujeron ligeramente y los géneros *Helicobacter* y *Oscillibacter* se redujeron drásticamente en los ratones diabéticos respecto a los no diabéticos(231).

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de RI y DM2, entre los que destacan cambios en la permeabilidad intestinal, endotoxemia metabólica, interrelación con ácidos biliares, cambios en la proporción de tejido adiposo marrón, la producción de butirato y modificaciones en la secreción de las incretinas.

3.5.2.1. Endotoxemia metabólica

La DM2 se asocia a un estado proinflamatorio con un exceso moderado en la producción de citoquinas como IL6, IL1, o TNF α que dificultan la interacción de la insulina con su receptor y contribuye a la RI y desarrollo de la enfermedad. El incremento en el peso parece ser uno de los factores iniciadores de esta inflamación de bajo grado. Experimentos animales han demostrado que cambios en la microbiota son capaces de cambiar el grado de inflamación del tejido adiposo.

Numerosos datos sugieren que el sitio original de la inflamación es el tejido adiposo pero estudios recientes, con ratones convencionales y libres de gérmenes, sugirieron que podría estar localizado en el intestino, donde la dieta y bacterias intestinales interactúan para promover la inflamación intestinal, lo que contribuye a la progresión de la obesidad y la RI(232).

Figura 15. Endotoxemia

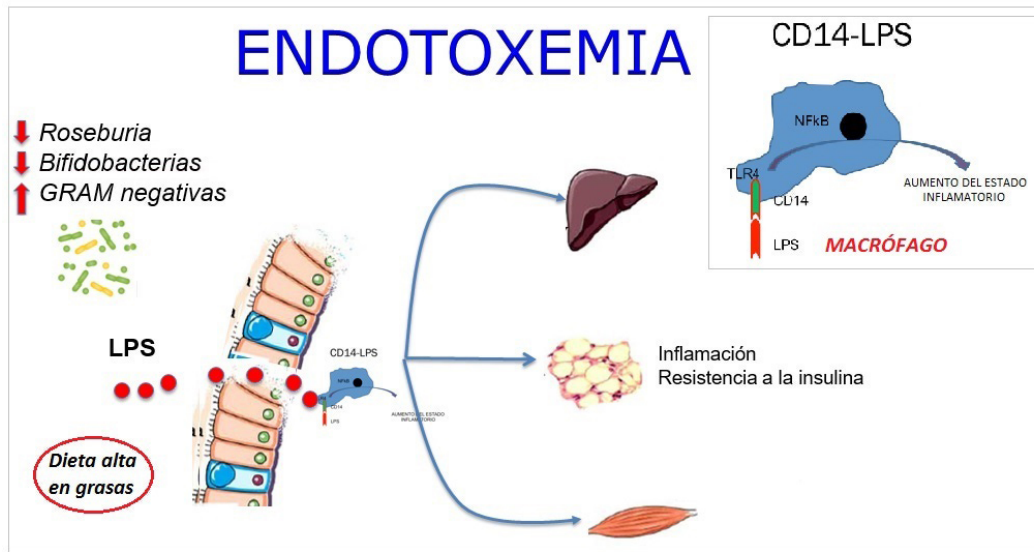


Imagen cedida por Dr. Francisco Tinahones. El incremento en LPS (Lipopolisacáridos), inducido por cambios en la microbiota intestinal, dietas altas en grasas, característico en pacientes con enfermedades metabólicas como DM2, obesidad rompe la integridad normal de la barrera intestinal aumentando su permeabilidad capilar y disminuyendo la degradación de LPS, lo que conduce a la activación de macrófagos en los diferentes tejidos, generando un estado inflamatorio de bajo grado.

3.5.2.2. Translocación de bacterias “in vivo” o bacteriemia metabólica

Recientemente se ha propuesto como una característica de la DM2. Los autores sugieren que las bacterias Gram-negativas “in vivo” se pueden encontrar en los tejidos antes de la aparición de la DM2. Además de los estudios en roedores, en una cohorte de 3280 sujetos se halló una concentración de 16S rDNA mayor en sujetos con una predisposición para padecer DM2, sin embargo no hubo diferencias en cuanto a la obesidad(228,233).

Los datos más actuales, apoyan la hipótesis de que la presencia de microbioma en sangre podría ser uno de los pasos iniciales que conducen a DM2 y obesidad, partiendo de que durante el inicio temprano de DM2, las bacterias del intestino son translocadas activamente a través del epitelio intestinal hacia la sangre, tejido adiposo y otros tejidos metabólicamente activos, siendo considerada la presencia de ADN bacteriano en sangre un marcador de riesgo de DM2 y adiposidad abdominal. Por otro lado, se ha visto que la leptina inhibe la adherencia de la microbiota intestinal en la mucosa y la translocación de bacterias vivas desde el intestino hacia los tejidos(228,234,235).

3.5.2.3. Cambios en la proporción del tejido adiposo pardo.

En modelos animales, se logra el desarrollo de la grasa de color beige en el tejido adiposo subcutáneo o visceral tras el uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro que erradica la microbiota o en ratones libres de gérmenes. Esto conduce a una mejor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, así como una disminución de la grasa blanca y del tamaño de los adipocitos en ratones. Un reciente estudio revela que la microbiota intestinal dificulta la aparición de adipocitos marrones, conocidos como adipocitos beige, incluidos dentro del WAT habitual a través de un mecanismo que implica el control de los macrófagos y la infiltración de eosinófilos(236,237).

3.5.2.4. Influencia de los ácidos biliares secundarios

La mayoría de los ácidos biliares primarios conjugados se reabsorben por medio de la circulación enterohepática; y sólo un 5% escapa de este mecanismo alcanzando el intestino grueso y transformándose en ácidos biliares secundarios (ácidos desoxicólico y litocólico) por acción de la microbiota intestinal, estando implicado principalmente el filo Firmicutes. Los ácidos biliares contribuyen a la supresión de la colonización bacteriana y el crecimiento en el intestino debido a su fuerte actividad antimicrobiana. En sujetos con sobrepeso y diabetes tipo 2 se observó menor número de ácidos biliares secundarios en comparación con los sujetos sanos. Los ácidos biliares secundarios parecen tener un papel insulinosensibilizador actuando como moléculas mediadoras de señalización, además actúan inhibiendo la expresión de genes gluconeogénicos como fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fructosa 1,6-bifosfatasa y la glucosa 6-fostatasa. En tejido adiposo marrón y en músculo, aumenta la actividad mitocondrial y la fosforilación y conduce a una insulinosensibilización en modelos de ratones diabéticos y obesos. Sobre las células intestinales L parece mejorar el metabolismo glucémico estimulando la producción de péptidos como GLP-1 y promoviendo la secreción de insulina(238,239).

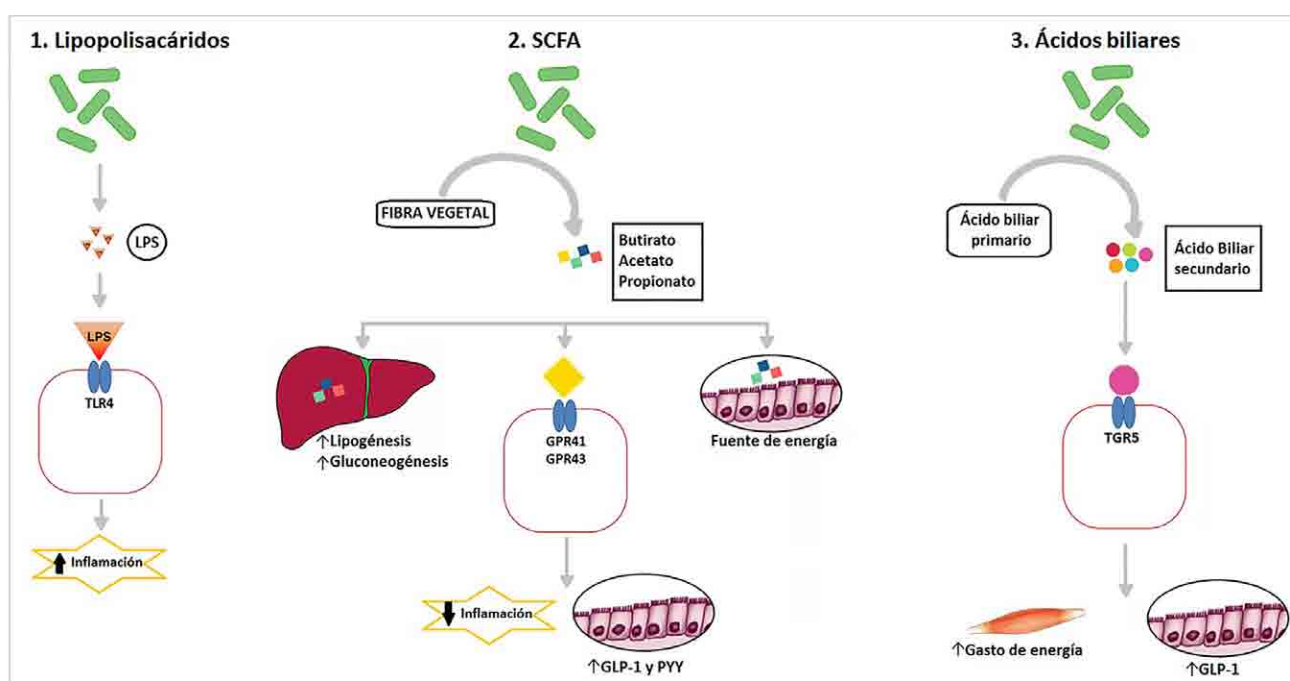
3.5.2.5. Producción de butirato

El butirato es un AGCC que junto con el propionato y el acetato, son producidos por las bacterias intestinales al digerir la fibra dietética. Estos AGCCs son absorbidos en el intestino, donde el butirato sobre todo proporciona energía a las células epiteliales del colon y contribuye

de forma muy importante a disminuir la permeabilidad intestinal. Curiosamente, en modelos animales, la producción de butirato ha demostrado afectar a los niveles de serotonina. Actualmente se conoce que la serotonina puede regular la permeabilidad intestinal, además de ser un importante neurotransmisor en el intestino y el cerebro involucrado en la regulación del peso corporal y control de la saciedad(240).

Resultados combinados de estudios de obesidad en humanos y animales sugieren que la reducción de la producción de butirato por la microbiota contribuye al desarrollo de RI, planteando una asociación entre la DM2 y la reducción de la producción de butirato(183).

Figura 16. Endotoxemia



A: Los LPS se originan a partir de la membrana externa de bacterias Gram-negativas y se unen al receptor Toll-like 4 (TLR4) activando vías pro-inflamatorias que generan un estado inflamatorio de bajo grado y disminuye la sensibilidad a la insulina. **B:** Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son los productos de fermentación de la fibra vegetal ingerida (butirato, acetato, propionato) y son utilizados como sustratos en la gluconeogénesis y lipogénesis hepática, y sustratos para la obtención de energía en el colon. Los AGCCs se unen a los receptores GPR41 y GPR43, con diferentes efectos: disminución de la inflamación, aumento de la producción de GLP-1 y PYY que aumentan la sensibilidad a la insulina. **C:** Los ácidos biliares primarios son producidos en el hígado y recirculan al intestino. Los ácidos grasos primarios desconjugados son metabolizados por las bacterias intestinales en ácidos biliares secundarios que se unen a los receptores TGR5, incrementando el gasto energético en el músculo y la secreción de GLP-1 en las células L, mejorando la sensibilidad a la insulina(239).

3.5.3. Microbiota Intestinal y Metabolismo lipídico

La microbiota intestinal posee un fuerte impacto sobre el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo, así como sobre el almacenamiento y metabolismo hepático de las grasas y en última instancia se ha visto relacionado con la función endotelial, las lesiones ateroscleróticas y riesgo de ECV. Estudios en roedores han sugerido un mayor aclaramiento de lípidos por la microbiota, tanto directamente como a través del metabolismo de ácidos biliares; estando afectado incluso el metabolismo del colesterol(241).

Todas las subclases de lipoproteínas de plasma pueden secuestrar los LPS. En condiciones fisiológicas, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son los principales aceptantes de LPS. En condiciones de inflamación aguda e infección, el HDL-c en plasma se reduce, y los niveles de TGs y quilomicrones se incrementan. Por lo tanto, las lipoproteínas que preferentemente se unen a LPS son las de baja densidad como son lipoproteínas HDL remodeladas y LDL. Al aumentar y redistribuir el contenido de fosfolípidos entre las diferentes lipoproteínas, la actividad inmunoestimulante de los LPS puede ser atenuada. Este mecanismo de remodelación de la lipoproteína podría representar una parte integral del sistema de defensa innata del huésped contra la endotoxemia y la infección bacteriana por Gram-negativo. Además, se ha observado que la unión de LPS a las lipoproteínas, y en particular con los quilomicrones, previene parcialmente la activación inducida por endotoxinas de los monocitos/macrófagos y la secreción de citoquinas proinflamatorias.

3.5.4. Microbiota Intestinal y Obesidad

La microbiota intestinal está siendo cada vez más reconocida como un factor importante que conecta los genes, el medio ambiente, y el sistema inmunológico, estando implicada en la regulación de la función metabólica y el balance energético. Varios mecanismos se han propuesto como enlace entre la microbiota intestinal y la obesidad, entre los que se incluyen: la endotoxemia metabólica mediando un estado inflamatorio de bajo grado que activa el sistema inmune y favorece la proliferación de adipocitos(242), la generación de metabolitos activos como AGCCs o ácidos biliares implicados en efectos antiinflamatorios y de regulación del metabolismo hidrocarbonado-lipídico(179,242,243), incremento del sistema endocannabinoide con su importante papel en la homeostasis energética mediante la regulación del apetito y la motilidad intestinal(242), la disminución de la expresión génica intestinal del factor adipocitario

inducido por el ayuno (FIAF) encargado de inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de grasas(243,244), y la modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (GLP-1, GLP-2, péptido intestinal YY...)(245).

Existen estudios que muestran que la obesidad está asociada con profundos cambios en la composición y en la función metabólica de la microbiota intestinal, permitiendo que la “microbiota obesa” obtenga de forma más eficiente la energía de la dieta mediante una mayor absorción de nutrientes y depósito de nutrientes, debido a su capacidad para descomponer los polisacáridos que no pueden ser digeridos por el anfitrión, con el consiguiente aumento en la producción de monosacáridos y AGCCs. Así, las perturbaciones de microbiota intestinal contribuyen al desarrollo de trastornos metabólicos. En particular, estos cambios en la comunidad microbiana intestinal parecen preceder a la ganancia de peso y las consecuencias metabólicas de la obesidad(243,246,247).

Basado en un estudio reciente(248), el 75% de los genes microbianos asociados con la obesidad pertenecían a Actinobacteria y el 25% a Firmicutes, mientras que el 42% de los genes asociados con la delgadez pertenecían a Bacteroidetes. Así, los Bacteroidetes poseen niveles más altos de enzimas activas implicadas en el metabolismo de hidratos de carbono frente a Firmicutes(249). No obstante, la absorción de nutrientes en relación a los diferentes patrones de representación microbiana varía en función de la población de estudio, siendo diferente la forma de responder una misma población microbiana a determinadas dietas en individuos con normopeso frente a obesos(250).

Una vez establecidos patrones dietéticos estables, la microbiota de sujetos adultos permanece relativamente estable. Sin embargo, cambios de peso significativos se han asociado con mayor inestabilidad microbiana. Estudios recientes han demostrado modificaciones en las comunidades que conforman la microbiota intestinal en individuos que consiguen pérdida de peso con incremento en determinadas especies de los géneros Bacteroides (Bacteroides fragilis), Prevotella y Lactobacillus, frente a disminución en especies de los géneros Clostridium (C. coccoides, C. histolyticum), Bifidobacterium (B. longum), Eubacterium (E. rectale) y Akkermansia(251,252). Además la proporción relativa de Bacteroidetes y Firmicutes aumentó en sujetos obesos tras la pérdida de peso, lo que indica que la modulación de la microbiota puede ser un medio eficaz para el control de peso. La restricción calórica en personas con obesidad o sobrepeso también se ha demostrado modificaciones en el microbioma fetal con incremento en la riqueza microbiana, lo que se correlaciona con parámetros metabólicos mejorados(186).

Dentro de un género, no todas las especies tienen el mismo papel, de modo que las distintas especies bacterianas existentes presentan características diferenciales, que se pueden relacionar con rasgos beneficiosos o perjudiciales. Se ha objetivado que la representación de *Lactobacillus* es mayor en individuos obesos en comparación con individuos delgados. Además paradójicamente, la pérdida de peso debido a la restricción de calorías y actividad física de los adolescentes con sobrepeso también aumentó el número de *Lactobacillus*. De este modo, el enfoque probiótico específico con cepas concretas de *Lactobacillus* no aumenta, sino que incluso reduce las alteraciones metabólicas que ocurren en la obesidad, incluso ha demostrado tener un impacto positivo sobre la sensibilidad a la insulina. Es conocido que la administración de cepas probióticas como *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus gasseri* han mostrado tener efectos beneficiosos sobre la obesidad con disminución del IMC y de la masa grasa visceral y subcutánea(224). Además, otras especies de *Lactobacillus* como *Lactobacillus plantarum* y *paracasei* se han asociado con la delgadez, frente a especies como *Lactobacillus reuteri* que se ha asociado a obesidad. Todo ello sugiere que los efectos fisiológicos de los probióticos son altamente dependientes de la cepa(253,254).

Se han vinculado niveles reducidos de *Akkermansia muciniphila*, bacteria que degrada mucina, con obesidad y DM2, correlacionándose la normalización de sus niveles, con el uso de prebióticos y tipo de alimentación, con un perfil metabólico mejorado en roedores(192,233). Nuevos hallazgos indican que una mayor abundancia de *Akkermansia muciniphila* en sujetos con obesidad o sobrepeso expuestos a una restricción calórica, se asocia con un estado metabólico más saludable que incluye mejora en el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y en la distribución de la grasa corporal con disminución de la circunferencia de la cintura(255).

Recientemente se ha relacionado el creciente uso de antibióticos con el aumento de peso o la obesidad. Los estudios al respecto han indicado que el uso de algunos antibióticos se asocian con el aumento de peso en niños desnutridos, recién nacidos y adultos(256,257), pero los mecanismos precisos por los cuales los antibióticos influyen en el peso no están bien caracterizados.

3.6. Microbiota Intestinal y Terapia Antibiótica

La evidencia existente apunta hacia un cambio importante de la microbiota intestinal en las últimas décadas, aumentando la presencia de determinadas especies con descenso del resto, aunque el hallazgo más sorprendente es la pérdida de diversidad microbiana observada en los países desarrollados. Uno de los factores más importantes implicados en este hecho es el aumento del uso de antibióticos, objetivándose alteraciones importantes en la microbiota intestinal tras su uso: disminución de la diversidad filogenética y cambios en las proporciones de las diferentes familias, lo que puede alterar el desarrollo del sistema inmune y predisponer al anfitrión a desarrollar infecciones bacterianas o virales, alergias...(258). Tras el tratamiento con antibióticos existe una resistencia reducida a la colonización microbiana, lo que permite el establecimiento de microbios extraños, pudiendo éstos superar a las bacterias comensales para causar cambios permanentes en la estructura de la microbiota. Además, el uso de antibióticos afecta no sólo a los agentes patógenos sino también a las comunidades microbianas comensales, inhibiendo organismos susceptibles y seleccionando cepas resistentes a corto plazo, sin que se conozcan adecuadamente sus posibles efectos a largo plazo(259–261). El efecto de un antibiótico sobre la microbiota intestinal está influenciada por diferentes factores, entre los que se incluyen, efecto antimicrobiano (bactericida o bacteriostático), su modo de acción, estructura de la microbiota y distribución de genes de resistencia a antibióticos en la población microbiana(260,261). El uso a corto plazo de probióticos parece seguro y eficaz cuando se utiliza junto con antibióticos en pacientes que no están inmunodeprimidos, consiguiendo la restauración de una microbiota saludable con bacterias protectoras(262).

Incluso se han descrito estos cambios en el desarrollo normal de la microbiota intestinal de lactantes, en casos de uso de antibioterapia por las madres durante el periodo perinatal o lactancia materna. El uso de antibioterapia en fases tempranas se ha asociado con cambios en el desarrollo normal de la microbiota intestinal y con una disminución de la diversidad filogenética. La antibioterapia en lactantes y durante la infancia se relaciona con una mayor proporción de enterobacterias, así como proporciones más bajas de Bifidobacterias, Bacteroides y Lactobacillus(150,263).

Diversos estudios en animales y en humanos coinciden, en cambios persistentes en la microbiota durante un periodo de tiempo más o menos largo tras el tratamiento antibiótico, con restablecimiento posterior de la misma asemejándose finalmente a la comunidad microbiana de partida(258,262). Sin embargo se han descrito efectos persistentes con el uso de algunos antibióticos, tales como las quinolonas y cefoperazona, donde la recuperación puede ser a veces

incompleta(264,265). *Claesson y cols*(178) en su estudio sobre el impacto global de la administración de antibióticos sobre la composición microbiana intestinal reveló una mayor proporción de Bacteroidetes mientras que especies anaerobias beneficiosas del colon, tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Proteobacterias* se reducen drásticamente. Otros estudios al respecto sobre el uso de antibioterapia en pacientes hospitalizados encontraron incrementos de especies como *Enterococcus faecalis* con reducción significativa de *Bifidobacterium*(186). No obstante, de forma individual los distintos antibióticos generan efectos específicos en la microbiota en función del tipo e incluso la dosis administrada, por ejemplo, el tratamiento con Amoxicilina erradica esencialmente el género *Lactobacillus* del intestino delgado y reduce la densidad de bacterias aerobias y anaerobias colónicas(186,258).

Los antibióticos de amplio espectro utilizados como tratamiento erradicador del *H. Pylori* además de conseguir la erradicación de esta bacteria son capaces de inhibir una gran variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que forman parte de la comunidad microbiana comensal. *Adamsson y cols*(266) encontraron que la triple terapia tanto con Claritromicina como con Amoxicilina (junto a Omeprazol y Metronidazol) aumentaban el número de *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*, con disminución de la microbiota anaeróbica. Aunque la triple terapia con Claritromicina parece conseguir mejores resultados de erradicación, podría ser preferible la terapia con amoxicilina desde un punto de vista ecológico ya que las alteraciones cualitativas en términos de persistencia o aparición de cepas resistentes parece ser mayores en el grupo tratado con Claritromicina. Algunos autores defienden que tras los cambios de la microbiota secundarios al tratamiento antibiótico erradicador la microbiota se restauraría de manera similar a la de sujetos control en aquellos pacientes tratados con éxito, frente a otros autores que encuentran cambios persistentes a largo plazo con cepas resistentes y seleccionadas remarcando el adecuado uso de la antibioterapia en un intento de conservar la microbiota autóctona del organismo(259).

Aunque la mayoría de los estudios clínicos se centran principalmente en la composición y diversidad microbiana intestinal, un estudio reciente informa que la duración del tratamiento antibiótico puede ser un factor importante que afecta a la actividad y estabilidad del metabolismo de hidratos de carbono, mostrando aquellos individuos sometidos a tratamiento antibiótico mayor capacidad anabólica de los carbohidratos presentes en la dieta respecto a los pacientes que no reciben tratamiento antibiótico(267). Lo que no queda claro es si esta perturbación en la composición de la microbiota intestinal inducida por el uso de antibióticos en sujetos con trastornos metabólicos se asocia con mejoras en las enfermedades metabólicas

como se ha observado en estudios animales. *Membrez y cols*(268), demostró que la modulación de la microbiota intestinal en roedores mediante el uso de tratamiento antibiótico (norfloxacino y ampicilina) desempeña un importante efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado, mejora el control glucémico y la sensibilidad a la insulina (reduciendo los niveles de glucemia en ayunas y tras una SOG) a través de múltiples vías. También se ha observado mejoría de la esteatosis hepática, de forma independiente a la ingesta de alimentos, así como una reducción concomitante de los niveles de LPS plasmático y yeyunal (endotoxemia metabólica), y en la expresión de TNF- α . Sin embargo, los niveles de adiponectina incrementaron apoyando más aún los efectos antidiabéticos del tratamiento antibiótico. Es posible que la presencia de ciertas bacterias en el intestino pudiera exacerbar la inflamación sistémica de bajo grado. En conjunto, la microbiota intestinal podría afectar a la sensibilidad a la insulina a través de múltiples vías. *Neyrinck y Dekzenne*(221), también observaron tras la administración en roedores obesos de un antibiótico de amplio espectro (Vancomicina) una mejora en las alteraciones metabólicas y cambios en filos como Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Además, varios experimentos han demostrado que el uso de tratamientos antibióticos de amplio espectro como la vancomicina puede incrementar la abundancia de *Akkermansia muciniphila* en roedores, reduciendo la incidencia de DM2(269).

Asimismo, muchos trabajos en modelos animales apoyan que la antibioterapia de amplio espectro reduce significativamente los niveles plasmáticos de LPS, lo que se asocia a la mejora de la permeabilidad intestinal (mejoría de la distribución de proteínas de unión como ZO-1 y ocludina), de la inflamación del tejido adiposo visceral, el estrés oxidativo, los parámetros del metabolismo hidrocarbonado, así como del resto de trastornos metabólicos inducidos por endotoxemia metabólica fueron controlados con el tratamiento antibiótico. Estos cambios observados se deben a un cambio en la microbiota intestinal residente. Estudios en roedores han demostrado la reducción de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides* tras el uso de estos antibióticos de amplio espectro(270).

Algunos estudios han asociado la exposición a antibióticos con aumentos de la masa corporal en diferentes circunstancias, como son primeros meses de la vida, durante la infancia, en sujetos desnutridos, animales, infectados por *H. pylori*, enfermos con fibrosis quística...si bien, sin poder discernir si este aumento de peso es debido a los efectos beneficiosos del tratamiento antibiótico en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas o a través de sus efectos sobre la microbiota, siendo plausible que estén presentes una mezcla de estos 2 mecanismo en muchos de los escenarios descritos(271–274).

Estudios epidemiológicos han apoyado el aumento del riesgo de sobrepeso en la infancia tardía con la exposición a terapia antibiótica en la primera infancia(275). Durante décadas, dosis subterapéuticas de antibióticos se han utilizado para promover el crecimiento de animales de granja, con incremento de masa grasa. En contraste con estas observaciones, la exposición a antibióticos en los primeros años de vida en niños de madres con sobrepeso se ha asociado con un menor riesgo de sobrepeso en la infancia(276). Además en modelos animales, roedores con resistencia a la insulina y una dieta alta en grasa el tratamiento con antibiótico ha demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa después del tratamiento antibiótico. En conjunto, estos estudios pueden sugerir que la exposición a antibióticos en etapas tempranas de la vida puede perturbar la microbiota intestinal sana, pero por otro lado, también tiene el potencial de modificar una microbiota perturbada hacia un estado más saludable(239).

4. HELICOBACTER PYLORI

4.1. Microbiología

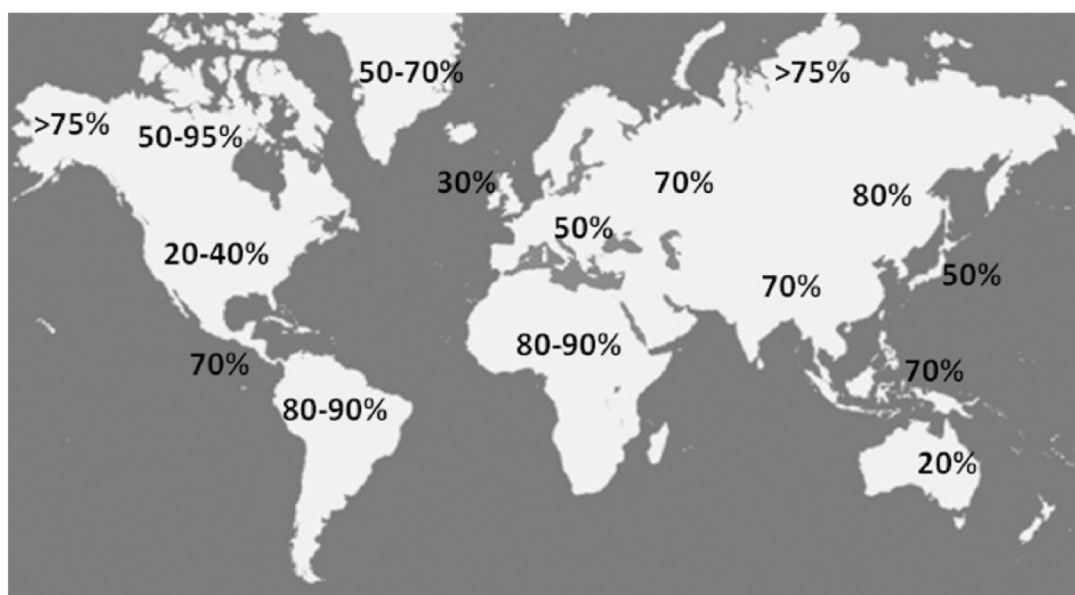
Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un microorganismo Gram negativo, microaerófilo, de forma espirada, móvil y de crecimiento lento. Aislado en 1983 por *Marshall* y *Warren* a partir de biopsias gástricas humanas. Tiene de 4 a 8 flagelos, fundamentales para su movilidad. Una característica importante es la potente actividad ureasa y, en consecuencia, la capacidad de generar un microambiente alcalino a su alrededor que le permite sobrevivir en entornos extremadamente ácidos como el estómago, induciendo inflamación en la mucosa subyacente.

4.2. Epidemiología.

4.2.1. Prevalencia de la infección por *H. pylori*

En la actualidad se considera que la prevalencia de la infección por *H. pylori* sigue siendo alta. No obstante, la epidemiología de la infección por *H. pylori* ha ido cambiando en las últimas décadas, con una disminución de su prevalencia en la mayoría de los países, lo que se ha asociado con la disminución paralela en la enfermedad de úlcera péptica y cáncer gástrico.

Figura 17. Prevalencia geográfica de la infección por *H. pylori*(277)



Al revisar la prevalencia de infección por *H. pylori* publicada en la literatura se puede observar una amplísima variación entre las diversas zonas estudiadas, existiendo una clara diferenciación entre los países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo. Así pues, mientras que en las poblaciones del norte de América y Europa alrededor de un tercio de los adultos están infectados, en el sur y este de Europa, Sudamérica y Asia la prevalencia de *H. pylori* a menudo es mayor al 50%. Estas diferencias parecen deberse fundamentalmente a la incidencia de la infección durante la infancia, edad en la que se infecta la gran mayoría de niños en las regiones en vías de desarrollo. En cambio en los países desarrollados la prevalencia es baja en las primeras décadas de la vida, y va aumentando progresivamente a partir de la 4ª-5ª década de la vida. La prevalencia de la infección varía entre subpoblaciones dentro del mismo país, en especial relación con la edad. Este aumento de la prevalencia con la edad puede atribuirse ya sea a la nueva adquisición de la infección en la población o al efecto de diferentes cohortes de nacimiento, puesto que cada cohorte de población ha crecido en unas condiciones ambientales y socioeconómicas muy diferentes. La menor prevalencia de infección por este microorganismo en las generaciones más jóvenes sugiere un nuevo descenso de su prevalencia en las próximas décadas(278,279).

Tabla 5. Prevalencia de la infección *H. pylori* en adultos por estudios publicados en 2013(278)

Country (Reference)	Setting	Number	Diagnostic method	Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> (%)
Western Europe				
The Netherlands [3]	Blood donors	1550	Serology	31.7
The Netherlands [4]	Pregnant women	6837	Serology	46
Portugal [5]	General population	2067	Serology	84.2
Eastern Europe				
Cyprus [35]	Patients with dyspepsia	103	PCR	39.8
Turkey [6]	General population	4622	UBT	82.5
America				
Canada [7]	Aboriginal population	203	Histology	37.9
Mexico [8]	Pregnant women	343	Serology	52.2
Asia				
Saudi Arabia [17]	Healthy individuals	456	Serology	28.3
Korea [10]	Routine health check-up	10796	Serology	54.4
India [12]	Patients with dyspepsia	2000	Histology	58
India [13]	Patients with dyspepsia	530	RUT Histology	62
China [11]	Healthy individuals	5417	UBT	63.4
Bhutan [15]	Volunteers	372	Histology RUT Culture Serology	73.4
Bhutan [16]	Patients with dyspepsia	244	Serology	86
Kazakhstan [14]	Asymptomatic and patients with dyspepsia	835	Serology	76.5
Africa				
Ethiopia [21]	Selected population	1388	Serology	65.7
Morocco [20]	Patients with dyspepsia	429	Histology RUT Culture	75.5
Nigeria [22]	Patients with dyspepsia	125	Serology Histology	93.6 80

UBT, urea breath test; RUT, rapid urease test.

La prevalencia publicada en España es un tanto dispar, probablemente como consecuencia de los distintos grupos poblacionales estudiados (en cuanto a edad y ámbito rural o urbano). Se han comunicado al respecto cifras que van desde el 36% en una determinada comarca valenciana hasta el sorprendente 84% referido al área de Guadalajara. Tal vez una cifra más acorde al desarrollo de nuestro país sea la encontrada en la zona de Madrid, donde se estima una prevalencia del 53%. En todas las regiones españolas estudiadas se observa un incremento de la prevalencia de la infección con respecto a la edad, hecho que se repite en el resto de países(280).

Tabla 6. Prevalencia global de la infección por H. pylori en diferentes áreas de España

PROVINCIAS	Nº de personas estudiadas	%
Asturias	480	49
Barcelona (capital)	139	60
Barcelona (Sabadell)	214	39
Cuenca (ámbito rural)	1320	85
Guipúzcoa	1335	54
Guadalajara	297	84
Madrid	381	53
Palma de Mallorca	231	21
Valencia	112	37

4.2.2. Factores de Riesgo para la infección por H. pylori

Varios estudios han investigado los factores de riesgos determinantes para la adquisición de infección por H. pylori. El género no parece estar asociado con mayor riesgo de infección, dado que la mayoría de los estudios al respecto no demostraron diferencias significativas entre ambos sexos. Sin embargo, varios factores socioeconómicos como son, el estatus socioeconómico, ocupación, nivel de ingresos familiares o nivel educativo, se han relacionado con la infección por H. pylori. Además, elementos vinculados a la residencia (zonas rurales, hogares de hacinamiento, fuentes contaminadas de agua potable) han mostrado mayor riesgo para la adquisición de la infección por este microorganismo(278).

Entre los principales hábitos de vida, el tabaquismo y consumo de alcohol revelaron resultados discordantes; aunque en la mayoría de los estudios, no hubo asociación significativa. Por otro lado, las variaciones encontradas en la adquisición de la infección entre los grupos étnicos y raciales parecen estar principalmente relacionadas con la exposición diferencial (antecedentes culturales, sociales, dieta y factores ambientales) y no con diferencias en la predisposición genética(278,279).

4.2.3. Mecanismo de transmisión y Reservorio.

Aunque la forma en que se transmite la infección todavía no está claro, la transmisión interpersonal parece ser la ruta principal a través de la vía fecal-oral, vía gástrica-oral o bien vía oral-oral, posiblemente mediadas por diversos vectores como fómites, saliva, alimentos o agua de bebida. Sin embargo, la ruta fecal probablemente juega un papel más relevante al respecto. La transmisión desde el medio ambiente también es posible mediante consumo de agua potable contaminada. Estudios filogenéticos realizados apoyan que la transmisión de la bacteria ocurre principalmente dentro de las familias, debido al contacto cercano entre los individuos y dependiente del nivel de saneamiento de los hogares; siendo los factores genéticos menos determinantes que las condiciones de vida para la transmisión de la bacteria. No obstante, es poco probable que la transmisión sea estrictamente familiar, investigaciones realizadas en países en vías de desarrollo sugieren que la comunidad también juega un papel importante en la transmisión de este microorganismo. La recurrencia de infección por *H. pylori* tras la erradicación puede ocurrir, pero parece ser un evento poco frecuente(278,281).

El hombre se considera el huésped natural de *H. pylori* y el reservorio principal de la infección, y la cavidad gástrica, en especial el antro gástrico, es su “nicho” ecológico natural. Esta especial predilección por la cavidad gástrica humana parece estar relacionada con la existencia de receptores específicos en las células antrales, a los que la bacteria es capaz de adherirse. No se conoce con exactitud la existencia de un reservorio medioambiental de la infección por *H. pylori*; sin embargo, parece que el agua podría actuar como reservorio y vector de este microorganismo(281).

4.3. Patogenicidad. Factores de virulencia

H. pylori es una bacteria adaptada para colonizar la mucosa gástrica humana, capaz de evadir diversos elementos que obstaculizan la colonización bacteriana del estómago, como son, pH ácido, peristaltismo, sistema inmune del huésped, presencia de microorganismos competitivos y la disponibilidad de nutrientes. Para ello, *H. pylori* presenta diferentes características que favorecen la colonización de la mucosa gástrica (movilidad, adhesinas, revestimiento microaerofílico, ureasa...), la persistencia en ella (lipopolisacárido o sistemas de evasión del sistema inmune), así como el daño de la misma (toxina VacA, proteína CagA, fosfolipasas, catalasa, secreción de pepsinógeno). Además, *H. pylori* produce péptidos antibacterianos que le permiten reducir la competencia de otros microorganismos(281,282).

Todos estos factores de colonización y virulencia permiten a *H. pylori* persistir en el estómago del huésped, además estos elementos se modifican en función del entorno. La existencia de una notable diversidad de cepas de *H. pylori* con variantes de las mismas posibilita una adaptación evolutiva de este microorganismo a un huésped en constante cambio o a nuevos huéspedes, modulando la respuesta inmune de éstos en su favor y posibilitando la colonización de todos los seres humanos a pesar de nuestra heterogeneidad. *H. pylori* posee esta capacidad de adaptación gracias a su plasticidad genómica con mutaciones y recombinaciones genéticas de diferentes cepas, regulación de genes específicos y cambio fenotípico que incluyen la modificación epigenética del genoma bacteriano mediante la metilación del ADN (ácido desoxirribonucleico)(282).

Los genes relacionados con la virulencia de *H. pylori* que se han estudiado más extensamente son los genes asociados a la citoxina vacuolizante VacA y el asociado a la citotoxina CagA. El gen CagA está presente sólo en algunas cepas (50-60% de *H. pylori* aisladas de los países occidentales y en más del 90% de los aislados de los países de Asia oriental) y puede ser el resultado de la adquisición de ADN de otras bacterias. La citotoxina CagA posee potencial oncogénico dada su influencia e interacción celular. La infección por cepas de *H. pylori* CagA-positivo se ha asociado con mayor riesgo para el desarrollo de úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico. De otro lado, el gen VacA codifica una citotoxina vacuolizante cuya secreción provoca el daño de las células epiteliales gástricas. Este gen está presente en todas las cepas y comprende dos partes variables pudiendo existir diferentes patrones. Los genotipos VacA s1, VacA m1, así como el genotipo CagA-positivo se han asociado con mayores grados de inflamación, atrofia y metaplasia intestinal. Las poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico

en general albergan cepas más virulentas, en comparación con las poblaciones de bajo riesgo (282,283).

4.4. Manifestaciones clínicas de la infección por H. pylori

La infección por H.pylori conduce a gastritis crónica. Generalmente se adquiere durante la infancia y dura décadas, estableciéndose un equilibrio con el huésped, que dependiendo de las características de la bacteria, genética y sistema inmune del sujeto, factores ambientales, y su compleja interacción a lo largo del tiempo, puede producir muy diversas situaciones, algunas de las cuales desembocan en una enfermedad clínicamente significativa. Sin embargo, sólo aproximadamente el 20% de las personas infectadas desarrollan enfermedades graves(284).

La mayoría de los pacientes con infección crónica por H. pylori son asintomáticos. Los individuos que buscan atención médica suelen presentar pirosis, dispepsia, náuseas, vómitos o halitosis. Algunos sujetos con gastritis erosiva o úlceras incluso pueden presentar hematemesis o melenas. En algunos casos, la infección prolongada y severa puede dar lugar a la formación de úlceras y/o pérdida de tejido glandular (atrofia). Los sujetos que desarrollan úlceras duodenales no tienen un mayor riesgo de cáncer gástrico. En contraste, los sujetos con úlceras gástricas típicamente tienen gastritis atrófica multifocal y alto riesgo de cáncer gástrico. Algunos pacientes con gastritis atrófica desarrollan metaplasia intestinal, y un porcentaje pequeño de ellos eventualmente progresan a displasia y adenocarcinoma invasivo. El llamado adenocarcinoma de tipo intestinal es la etapa final de un proceso multifactorial; en el que los factores ambientales como son la infección por H. pylori, dieta y el tabaquismo, parecen tener el papel etiopatogénico más relevante. H. pylori también está asociado etiológicamente con el linfoma gástrico MALT (linfoma no Hodgkin de la zona marginal B)(283).

4.5. Métodos diagnósticos

Tradicionalmente, los métodos diagnósticos para la infección de H. pylori se han dividido en directo e indirectos. Los primeros se basan en la demostración “directa” del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por la biopsia gástrica, por lo que requieren una endoscopia. En cambio, los métodos indirectos se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria; como por ejemplo la capacidad de hidrolizar la urea (propiedad en

la que se basa el test del aliento), la respuesta del sistema inmunitario (mediante la medición de anticuerpos específicos) o la detección de antígenos de la bacteria en muestras biológicas (test en las heces). La ventaja de estas técnicas es su carácter “no invasivo” al no requerir la realización de una endoscopia.

La elección del test debe basarse en primer lugar en la fiabilidad diagnóstica de la prueba, la clínica que presente el paciente (ante presencia de síntomas de alarma optaremos por realizar una endoscopia), los costes, predisposición del paciente y disponibilidad de los diferentes test en el centro de trabajo.

El test del aliento o test de la urea espirada se considera la mejor prueba para diagnosticar infección por *H. pylori* por su alta precisión, fácil manejo y por ser inocuo para el paciente. La detección de antígenos de *H. pylori* en heces mediante pruebas de enzimoimmunoanálisis es una técnica que no requiere instrumentación específica y precisa tan sólo de una muestra de heces, no causando molestias al paciente. Además, se trata de una técnica muy fiable para detectar la infección por *H. pylori* siendo considerada equivalente al test del aliento en la cuarta Conferencia de Consenso de Maastricht/Florenca(285). El test de detección de antígenos en heces tiene una sensibilidad media del 91% y una especificidad del 93% según el metaanálisis realizado por *Gisbert y cols*(286).

4.6. Tratamiento de la infección por *H. pylori*

Desde el descubrimiento de *H. pylori* en 1983 se han ido realizando diversas reuniones de expertos en la materia con la intención de unificar criterios, entre otros aspectos, en relación a las indicaciones y tipo de tratamiento para esta infección. Se considera que las tasas de erradicación tras el tratamiento antibiótico deben ser superiores al 80% según lo recomendado por las guías Maastricht(285).

En 2013 se organizó la III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*(287), donde se aceptaron una serie de indicaciones de erradicación de la infección por *H. pylori* que se resumen en la tabla 7. Además, se establecieron recomendaciones en cuanto a las combinaciones de fármacos para la infección, proponiéndose como primera línea de tratamiento una pauta cuádruple concomitante con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), Claritromicina, Amoxicilina y Metronidazol durante al menos 10 días.

Tabla 7. Recomendaciones sobre las indicaciones de tratamiento de la infección por H. pylori**RECOMENDACIONES SOBRE LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI**

RECOMENDACIÓN A1: En los pacientes con úlcera péptica e infección por H. pylori se recomienda administrar tratamiento erradicador.

RECOMENDACIÓN A2: En los pacientes con dispepsia no investigada menores de 55 años y sin síntomas ni signos de alarma se recomienda la estrategia 'test and treat' como primera opción, por delante del tratamiento antisecretor empírico o la endoscopia.

RECOMENDACIÓN A3: En los pacientes con dispepsia funcional e infección por H. pylori se recomienda tratamiento erradicador como estrategia terapéutica.

RECOMENDACIÓN A4: En aquellos pacientes que van a requerir tratamiento con AINE o AAS de manera continuada no se recomienda investigar y tratar sistemáticamente la infección por H. pylori. En aquellos pacientes con antecedentes de úlcera que van a requerir tratamiento con AINE o AAS de manera continuada se recomienda investigar la infección por H. pylori y realizar tratamiento.

RECOMENDACIÓN A5: En pacientes con linfoma MALT gástrico de bajo grado se recomienda investigar la infección por H. pylori y realizar tratamiento erradicador como primera opción terapéutica.

RECOMENDACIÓN A6: En pacientes con resección quirúrgica o endoscópica de un cáncer gástrico se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori como prevención de la recidiva neoplásica.

RECOMENDACIÓN A7: En los familiares de primer grado de los pacientes con cáncer gástrico se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori.

RECOMENDACIÓN A8: En pacientes con atrofia mucosa gástrica o metaplasia intestinal asociada a infección por H. pylori se recomienda tratamiento erradicador.

RECOMENDACIÓN A9: En pacientes que van a requerir tratamiento con IBP de manera continuada no se recomienda investigar sistemáticamente la infección por H. pylori

RECOMENDACIÓN A10: En pacientes con anemia ferropénica de causa no aclarada se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori.

RECOMENDACIÓN A11: En pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori.

RECOMENDACIÓN A12: En pacientes con déficit de vitamina B12 no explicable por otras causas se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori.

RECOMENDACIÓN A13: En pacientes con rosácea no se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori

RECOMENDACIÓN A14: En pacientes con urticaria crónica no se recomienda investigar y tratar la infección por H. pylori

RECOMENDACIÓN A15: A todo paciente diagnosticado de infección por H. pylori se recomienda ofrecerse tratamiento erradicador

Una pauta inicial triple con un IBP, Claritromicina y Amoxicilina se sugiere también como aceptable en áreas donde se mantenga efectividad del tratamiento erradicador por encima del 80%. En caso de optar por esta segunda opción se recomienda administrar la triple terapia durante 10 a 14 días con dosis altas de IBP. La triple terapia también se mantiene como un tratamiento de primera línea en el último consenso de Maastricht(285) bajo ciertas condiciones. El resto de detalles respecto al tratamiento se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Resumen de estrategias terapéuticas

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS	Nivel evidencia	Grado Recomendación
El uso de la triple terapia con Claritromicina, Inhibidor de la bomba de protones (IBP) sin realización de pruebas de susceptibilidad debe ser abandonada cuando la tasa de resistencia a Claritromicina en la región es superior al 15%	5	D
En las zonas de baja resistencia a Claritromicina, los tratamientos con Claritromicina se recomiendan para el tratamiento empírico de primera línea. La cuádruple terapia que contiene Bismuto es también una alternativa	1 a	A
En áreas de alta resistencia a Claritromicina, se recomienda la terapia cuádruple que contiene Bismuto como tratamiento empírico de primera línea. Si este tratamiento no está disponible se recomienda un tratamiento secuencial o terapia cuádruple sin Bismuto.	1 a	A
El uso de altas dosis (dos veces al día) de IBP incrementa la eficacia de la triple terapia.	1 b	A
La extensión de la duración del tratamiento con la triple terapia que contiene IBP y Claritromicina de 7 a 10-14 días mejora el éxito de la erradicación aproximadamente en un 5% y puede ser considerado.	1 a	A
Los regímenes terapéuticos con IBP-Clarithromicina-Metronidazol y IBP-Clarithromicina-Amoxicilina son equivalentes	1 a	A
Ciertos Probióticos y prebióticos muestran resultados prometedores como tratamiento adyuvante en la reducción de los efectos secundarios	5	D
Los tratamientos que contienen IBP-Clarithromicina no necesitan ser adaptados a al pacientes, excepto para la dosificación	5	D
Después del fracaso de una terapia que contiene IBP-Clarithromicina, se recomienda ya sea una terapia cuádruple que contenga Bismuto como una triple terapia que contenga Levofloxacino.	1 a	A
Deben tenerse en cuenta las tasas elevadas de resistencia a Levofloxacino	2 b	B
Después del fracaso del tratamiento de segunda línea, el tratamiento debe ser guiado por test de susceptibilidad a los antimicrobianos, siempre que sea posible	4	A
El test del aliento de urea o en heces en un laboratorio validado son las pruebas no invasivas recomendadas para determinar el éxito del tratamiento erradicador. La serología no se recomienda.	1 a	A

Recientemente, se ha celebrado la IV Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori*(288), donde los expertos abogan a favor de la terapia cuádruple concomitante sin bismuto (IBP, Claritromicina, Amoxicilina y Metronidazol), dada las altas tasas de resistencia, debiéndose abandonar la triple terapia estándar cuando las tasas de resistencia a la Claritromicina sean superiores al 15%. Además, en este consenso se considera efectivo el tratamiento erradicador cuando es capaz de curar la infección en un porcentaje próximo o superior al 90% de los pacientes.

4.7. Patología extraintestinal asociada a *H. pylori*

Desde el descubrimiento de *H. pylori*, una variedad de estudios epidemiológicos, ensayos clínicos e informes de casos han evaluado la participación directa o indirecta de esta bacteria en la patogénesis de diversos trastornos extragástricos. Sin embargo, la asociación entre la infección por *H. pylori* y otras enfermedades extragástricas sigue siendo controvertida en la actualidad necesitándose más estudios(289).

La colonización del epitelio gástrico por *H. pylori* induce inicialmente la infiltración aguda de la mucosa gástrica por polimorfonucleares y progresivamente van sustituyéndose predominantemente por mononucleares submucosos gástricos que generan una inflamación activa crónica, daño de la mucosa gástrica y remodelación epitelial, caracterizada por producción local y difusión sistémica de citoquinas pro-inflamatorias que pueden afectar a otros tejidos y sistemas orgánicos. De este modo, la bacteria genera un estado inflamatorio de bajo grado que puede influir en la aparición y evolución de muchas manifestaciones extragástricas.

4.7.1. Vínculo entre infección por *H. pylori* y DM2

Aunque no hay evidencia suficiente para afirmar un papel relevante en el desarrollo de DM2 la posibilidad no puede ser descartada. La relación entre la infección por *H. pylori* y la DM2 sigue siendo controvertida. El nexo entre *H. pylori* y DM2 fue explorada por primera vez por *Simon y cols*(290) en 1989 encontrando una prevalencia significativamente mayor de infección por *H. pylori* en pacientes con DM2 (62%) frente a controles asintomáticos (21%). Varias líneas de evidencia apoyan una mayor susceptibilidad a la infección por *H. pylori* en pacientes diabéticos debido a la neuropatía visceral autónoma de estos pacientes, provocando el fallo en

los mecanismos nerviosos que rigen el control óptimo de las barreras defensivas gastroduodenales con deterioro de la inmunidad celular y humoral, reducción en la secreción de ácido y motilidad gastrointestinal, así como el compromiso del flujo sanguíneo a este nivel; produciéndose un desequilibrio a favor de los factores agresivos que puede promover la colonización de patógenos y el aumento de la tasa de infección en pacientes diabéticos.

Muchos otros estudios han apoyado este hallazgo posteriormente(291–296). Recientemente, un metaanálisis realizado por *Zhou y cols*(297), en el que se han involucrado 41 estudios con un total de 14080 pacientes, muestra mayor frecuencia de infección por *H. pylori* con una odds ratio de 1.33 en los pacientes con diabetes, especialmente en los pacientes con DM2. Sin embargo, otros estudios realizados al respecto que investigan la carga de este patógeno en la DM2 arrojan resultados contradictorios(298–300).

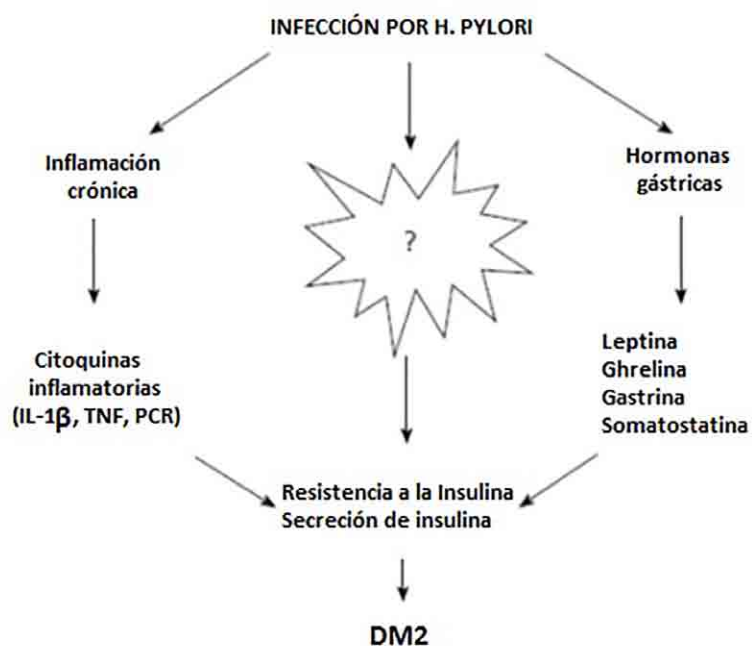
De otro lado, la primera demostración de que la infección por *H. pylori* conduce al aumento en la tasa de incidencia de DM2 fue un estudio publicado por *Jeon y cols* en 2012(301), utilizando una cohorte prospectiva de 782 individuos latinos sin diabetes al inicio del estudio. Durante la década que dura el estudio, 144 personas desarrollaron DM2, y en los individuos que tenían infección por *H. pylori* se observó que tenía 2,7 veces más probabilidad de desarrollar DM2 que los que permanecían libres de infección, incluso tras ajustar por otras covariables que se tuvieron en cuenta, como edad, sexo, educación, tabaquismo, IMC, presión arterial y dislipemia. Más estudios al respecto se han realizado donde se relaciona la infección por *H. pylori* con la RI y la aparición de SM(295,302,303).

Sin embargo, un estudio realizado por *Chen y Blaser*(304) ha aportado nuevos conocimientos sobre la asociación entre la prevalencia de la infección por *H. pylori*, relacionándose ésta y en particular los pacientes infectados por cepas CagA con niveles medios de HbA1c mayores. La primera evidencia de una asociación directa entre la infección por *H. pylori* y la RI fue realizada por *Aydemir y cols*(305), posteriormente se han llevado a cabo más estudios para esclarecer la existencia de una posible relación causal.

El mecanismo por el que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de diabetes no se ha dilucidado, sin embargo determinados procesos inflamatorios y respuesta del sistema inmune podrían estar implicados. Algunos estudios han encontrado correlaciones entre infección por *H. pylori* con niveles elevados de los marcadores de inflamación como PCR, IL-1 β , IL-6, y TNF- α , así como la alteración en los niveles de adipocinas, implicados en la patogénesis de la RI, el desarrollo de diabetes y SM(306,307). La inflamación y estrés oxidativo causado por *H. pylori*

causa daños en las células pancreáticas β , dando lugar a déficit en la secreción de insulina. Además, la presencia de bacterias Gram negativas, tales como *H. pylori*, en la microbiota intestinal conduce a una mayor producción de LPS, que se han relacionado con la activación de receptores tipo Toll-like, mediante la estimulación del sistema inmune innato. Las concentraciones de LPS circulantes son más elevadas en pacientes obesos y DM2 que en individuos no diabéticos y en individuos delgados, además, se correlaciona con el grado de RI(308). La activación de la inflamación y la inmunidad innata está implicada en la patogénesis de la DM2 a través de la RI. A pesar de la evidencia que implica la relación entre la infección por *H. pylori* y la inflamación que predispone a DM2 en algunos estudios, existen datos contradictorios al respecto(309).

Figura 18. Posibles mecanismos de la infección por *H. pylori* para el desarrollo de DM2



H. pylori produce una inflamación crónica de bajo grado con el incremento de citoquinas como IL-1 β , TNF α , PCR, lo afecta a la secreción y RI a la insulina. Por otra parte, la gastritis inducida por la infección por *H. pylori* puede afectar a la secreción de hormonas gástricas como leptina, ghrelina, gastrina y somatostatina que también intervienen en la homeostasis de la glucosa(309).

También existen estudios en los que se investiga el posible papel de la infección por *H. pylori* en el desarrollo de complicaciones micro y macroangiopáticas en la diabetes, estableciéndose asociaciones entre la infección por *H. pylori* con el riesgo de nefropatía y

neuropatía diabética(310,311), y especialmente con la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, y aumento del grosor de la íntima media en la arteria carótida(306). Estas asociaciones se han establecido con independencia de otros factores de riesgo vascular y el mecanismo subyacente secundario a un estado de inflamación crónica de bajo grado mediado por la generación de citoquinas IL-6 y TNF- α .

4.7.2. Erradicación de *H. pylori* y DM2

Existen datos limitados y contradictorios sobre el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre el metabolismo hidrocarbonado y la sensibilidad a la insulina, algunos con mejoras de la HbA1c(312), de la RI(313), y de la inflamación de bajo grado(293); frente a otros que no muestran diferencias al respecto(314).

4.7.3. Efecto de *H. pylori* sobre las hormonas implicadas en la ingesta

Se ha demostrado que la colonización gástrica de *H. pylori* afecta a la expresión de leptina y ghrelina; hormonas que intervienen en la regulación del apetito y la saciedad, y cuyas interacciones afectan al desarrollo de obesidad, RI y homeostasis energética y de la glucosa. Asimismo, también pueden contribuir al desarrollo de síntomas dispépticos. Concretamente, niveles bajos de ghrelina se asocian con concentraciones de insulina en ayunas elevada, RI y DM2. Además, niveles elevados de leptina también se han implicado en el desarrollo de RI, siendo probablemente perjudicial para la función de las células β del páncreas(309). Sin embargo, otros estudios hablan del papel protector de la leptina sobre las células β (315).

Se han registrado alteraciones en los niveles de leptina y ghrelina en los pacientes afectados por la infección de *H. pylori*; objetivándose niveles gástricos de leptina más altos en pacientes colonizados, sin alteraciones significativas relacionadas con la comida. Sin embargo se produjo reducción de los niveles de leptina tras la erradicación de la infección(316).

La relación entre los niveles séricos de ghrelina y la infección por *H. pylori* es controvertida en la literatura. Desde que *Nwokolo y cols*(317) elaborara en 2003 un primer informe sobre la posible asociación entre ambos elementos, numerosos estudios han explorado esta relación. La heterogeneidad de estos estudios ha mantenido la controversia debido a diferentes factores de

la infección por *H. pylori* que intervienen en la expresión de ghrelina gástrica, estos son, duración y extensión de la infección, así como el daño ocasionado en la mucosa gástrica y el grado de virulencia de la cepa de *H. pylori* implicada(318).

No obstante, la evidencia disponible hasta el momento se inclina hacia la existencia de una marcada reducción en la concentración de ghrelina circulante en los individuos infectados por *H. pylori* en comparación con sujetos sanos, pudiendo deberse a que la infección perjudica la producción de ghrelina por la estrecha proximidad anatómica entre el sitio de infección de *H. pylori* y la localización de las células neuroendocrinas implicadas en la producción de esta hormona(318). Asimismo, los niveles de ghrelina muestran oscilaciones en relación con la ingesta, con un aumento manifiesto antes de las comidas y disminución repentina tras las mismas, observándose estas fluctuaciones más pronunciadas en los sujetos sanos frente a los infectados por *H. pylori*(316).

4.7.4. Obesidad y *H. pylori*

Es común el aumento de peso después de la erradicación por *H. pylori*, y los cambios en los niveles de ghrelina y leptina pueden contribuir a ello, aunque no existen datos concluyentes al respecto. Del mismo modo, la obesidad está aumentando en los países desarrollados, paralelamente al descenso en la prevalencia de *H. pylori*, pudiendo atribuirse a la contribución de genes microbianos de *H. pylori* al fenotipo ahorrador del genotipo humano o porque la desaparición de la infección por *H. pylori* juegue un papel determinante en el desarrollo de obesidad(319).

No hay evidencia clara de la vinculación de la obesidad y la infección por *H. pylori*. Según algunos estudios, la obesidad puede estar asociada a una mayor incidencia de infección por *H. pylori* debido a una reducción de la motilidad gástrica, y la erradicación de la infección podía conducir a pérdida de peso y control de la diabetes. Otros estudios no encuentran ninguna asociación entre IMC y la infección por *H. pylori*(309).

4.7.5. H. pylori y alteración del perfil lipídico

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación significativa entre la infección por H. pylori con un perfil lipídico aterogénico, hallándose en pacientes con infección activa por H. pylori mayor concentración de colesterol total y TGs con niveles reducidos de HDL-c frente a los individuos no infectados(320,321). Si bien esta relación es controvertida, no encontrando asociación entre la seropositividad a H. pylori y la concentración lipídica en otros trabajos que han afirmado así la neutralidad metabólica de la infección por H. pylori en términos de perfil lipídico (322). Sin embargo, algunos estudios han informado de un incremento en el IMC y la incidencia de hiperlipemia tras la erradicación de H. pylori, en posible relación con el alivio de síntomas dispépticos y mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras la resolución de la infección(323). De otro lado, estudios más exhaustivos advierten que el incremento del colesterol total es a expensas de un notable aumento de HDL-c tras la erradicación, lo que sugiere un cambio favorable del perfil lipídico(324).

Los mecanismos a través de los cuales una infección crónica como la causada por H. pylori puede asociarse a alteraciones en el perfil lipídico implican la acción de ciertas citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF- α , fundamentalmente a través de modificaciones en la actividad de la lipoproteínlipasa del tejido adiposo estimulando la lipólisis y a nivel hepático mediante la producción y catabolismo de lipoproteínas, lo que finalmente conduce a un perfil lipídico más desfavorable relacionado con mayor predisposición a procesos ateroscleróticos, con niveles plasmáticos elevados de colesterol total, LDL-c, TGs y disminución de los niveles de HDL-c(320). Sin embargo, existen muchos cofactores que pueden intervenir en la modificación del perfil lipídico, tales como las diferentes cepas de H. pylori, genética del huésped y factores ambientales (tabaquismo, edad, dieta...), no siempre contemplados en los estudios realizados.

4.7.6. Enfermedad cardiovascular y H. pylori

Un número considerable de estudios ha investigado la correlación entre la infección por H. pylori y la enfermedad isquémica del corazón. Esta asociación evidenciada en muchos estudios, se sustenta en mecanismos indirectos, tales como el supuesto papel de las infecciones crónicas en la génesis y desarrollo de lesión en la pared vascular y desestabilización de placas ateroscleróticas o la influencia de H. pylori sobre los principales factores de riesgo para la aterosclerosis(289,306,325).

No debemos olvidar los mecanismos que contribuyen directamente al riesgo aterogénico atribuidos a la infección por *H. pylori* como son el daño vascular mediado inmunológicamente, la invasión bacteriana directa de placas de aterosclerosis, la proliferación de células de músculo liso o endoteliales dentro de los vasos sanguíneos y la hiperhomocisteinemia. El primer informe al respecto, fue elaborado por *Mendall y cols*(326), en 1994 en el que informaba de una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con cardiopatía isquémica. Este hallazgo ha sido posteriormente verificado por otros autores, hallándose incluso una prevalencia significativamente mayor de evento coronario agudo en aquellos individuos infectados por cepas de *H. pylori* más virulentas con CagA positivo(327). Sin embargo, se han registrado estudios contradictorios al respecto, sin establecer una clara correlación entre la infección por *H. pylori* y la enfermedad isquémica cardiaca(328).

La asociación entre la infección por *H. pylori* y enfermedad cerebrovascular también ha sido investigada por muchos autores, encontrándose mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con ictus isquémico, con una prevalencia mayor de cepas CagA positivo respecto a sujetos sanos(329).

4.8. *H. pylori* y Microbiota Intestinal.

El estómago proporciona el entorno necesario para facilitar la digestión y absorción de nutrientes, además su ambiente ácido juega un papel esencial limitando la colonización y supervivencia bacteriana de los agentes patógenos que alcanzan la cámara gástrica. Sin embargo, en los estados de enfermedad o debido al consumo de fármacos que alteran el pH gástrico este equilibrio puede ser perturbado, favoreciendo la colonización bacteriana y sobrecrecimiento bacteriano, de patógenos como *H. pylori*, lo que modifica la microbiota gástrica.

H. pylori se adapta de forma única para colonizar y establecerse en la capa mucosa gástrica. En respuesta a la colonización por esta bacteria, el huésped genera una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la infiltración de neutrófilos y monocitos que conduce a una gastritis, lo que sugiere un papel potencial de *H. pylori* en la inducción del cambio de la microbiota sana a la disbiosis. Los intentos del huésped para la erradicación de esta bacteria aumentan la inmunopatología gástrica, generando gastritis crónica, daño epitelial con atrofia y

en última instancia metaplasia intestinal y cáncer gástrico, lo que altera el compartimento gástrico con cambios secundarios en su microbiota.

Proteobacteria constituye el filo dominante gástrico en los sujetos infectados por *H. pylori*, incrementándose su abundancia relativa. Según los últimos estudios los filos más comúnmente detectados en el estómago de sujetos infectados por *H. pylori* son Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria. En ausencia de *H. pylori*, los filos más abundantes son Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria, y sus géneros más detectados son *Streptococcus*, *Prevotella* y *Rothia*, respectivamente; lo que señala cierta deficiencia relativa de Bacteroidetes sobre todo y Firmicutes en los pacientes infectados(167,259). Otros cambios en la microbiota gástrica descritos en sujetos con afectación importante de la mucosa secundaria a infección crónica por *H. pylori* son incrementos de especies como *Streptococcus mitis* en sujetos con atrofia gástrica o incremento en el número de *Bifidobacterias*, *Lactobacillus* y *Veillonella* en pacientes con metaplasia intestinal y cáncer gástrico(330). Mientras otros estudios enuncian una disminución sustancial en la diversidad microbiana gástrica en los pacientes infectados por *H. pylori*, éste domina la comunidad estomacal llegando a constituir el 70% de la microbiota total encontrando únicamente 33 frente a 262 filotipos en los sujetos sanos(331).

La infección por *H. pylori* también modifica la microbiota intestinal, lo que se ha puesto de manifiesto en estudios animales a través de cambios en una serie de metabolitos urinarios bacteriano, tales como sulfato de indoxilo y hipurato, procedentes del metabolismo(332). Sin embargo, existen estudios que no encuentran afectación de la diversidad microbiana intestinal en los pacientes infectados, objetivándose comunidades bacterianas similares antes y después de la erradicación de la infección por *H. pylori*(333).





JUSTIFICACIÓN



La DM2 y la obesidad siguen siendo un problema de salud serio y de prevalencia creciente en las últimas décadas. La RI y las hormonas moduladoras del balance energético constituyen piezas fundamentales en la patogénesis de la enfermedad metabólica.

La infección por *H. pylori* a pesar de haber disminuido su prevalencia progresivamente en los países desarrollados, continúa siendo una infección ampliamente extendida, que se ha asociado con los distintos componentes del síndrome metabólico. No obstante, las relaciones establecidas al respecto, tanto de la infección por *H. pylori* como su erradicación con el desarrollo de DM2, homeostasis energética y obesidad sigue siendo controvertida.

El tracto gastrointestinal humano es un complejo ecosistema de bacterias implicadas en los estados de salud y enfermedad a través de sus múltiples funciones. Se ha evidenciado que además de factores genéticos y ambientales, la microbiota intestinal podría jugar un papel importante en la modulación de los distintos fenotipos de enfermedad metabólica actuando como nexo de unión entre huésped y ambiente.

El uso de terapia antibiótica afecta no sólo a los agentes patógenos sino también a la microbiota intestinal, seleccionando cepas resistentes a corto plazo. Existe un gran número de estudios al respecto, donde en función del tipo y duración del tratamiento se describen diferentes cambios en las proporciones de los distintos filos, géneros y especies. Estos cambios encontrados en la comunidad microbiana intestinal secundarios al uso ampliamente establecido de antibióticos, tienen como denominador común una disminución en la diversidad microbiana, que se ha relacionado con el incremento exponencial en la prevalencia de obesidad y DM2.

Por todo lo expuesto, nuestro estudio trata de evaluar los cambios que aparecen en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, en las hormonas reguladoras de la ingesta así como las modificaciones que sufre la microbiota intestinal, en los sujetos infectados por *H. pylori* después de recibir un tratamiento antibiótico erradicador. Nuestro objetivo es mejorar la comprensión en relación a la implicación que puede desempeñar la microbiota intestinal y el uso de terapia antibiótica en el desarrollo de estas enfermedades de prevalencia creciente como son la DM2 y la obesidad, y poder identificar una posible diana terapéutica nueva en el tratamiento de las enfermedades metabólicas.





HIPÓTESIS



HIPÓTESIS DE TRABAJO

La microbiota se ha relacionado de forma directa con las enfermedades metabólicas, planteamos como hipótesis que el tratamiento erradicador de *H. pylori* provoca cambios en la microbiota intestinal que puede modificar el estado inflamatorio; y a su vez estos cambios se relacionan con modificaciones endocrino-metabólicas fundamentalmente cambios en la secreción de incretinas y modificaciones del metabolismo hidrocarbonado.





OBJETIVOS



1. OBJETIVO GENERAL

Evaluación de cambios endocrino-metabólicos y de la microbiota intestinal tras el tratamiento antibiótico erradicador en pacientes infectados por H. pylori.

2. OBJETIVO ESPECÍFICO

-Evaluar cambios en el metabolismo hidrocarburo inducidos por una prueba de tolerancia oral de glucosa (SOG de 75g.) en pacientes infectados por H. pylori antes y después del tratamiento antibiótico erradicador.

-Evaluar cambios en los niveles de hormonas reguladoras de la ingesta (ghrelina y GLP-1) inducidos por una SOG de 75g. en pacientes infectados por H. pylori, antes y después del tratamiento erradicador, y analizar sus posibles implicaciones fisiopatológicas a nivel metabólico y en el peso corporal.

-Evaluar cambios clínicos, antropométricos, del metabolismo lipídico y marcadores de inflamación tras el tratamiento antibiótico erradicador en pacientes infectados por H. pylori.





PACIENTES Y METODOLOGÍA



1. PACIENTES

1.1. Ámbito geográfico del estudio.

El estudio se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, hospital de tercer nivel asociado a un centro periférico de especialidades. Es centro de referencia de la provincia de Málaga y asiste a una población aproximada de unos 750.000 habitantes.

Los pacientes del estudio se seleccionaron entre aquellos cuyas muestras de heces habían dado positivo para *H. pylori*, analizados en el departamento de Microbiología del hospital.

1.2. Población de estudio

Se analizaron datos de un total de 40 pacientes diagnosticados de infección por *H. pylori* mediante la detección de su antígeno en el test de heces, determinado mediante inmunocromatografía (Laboratorios LETI, Barcelona, España) en el servicio de Microbiología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga. Los pacientes se incluyeron en el estudio en el periodo desde febrero de 2012 hasta enero de 2015, y se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo del estudio que se detalla más adelante.

Además se constituyó un grupo control de 20 participantes de características clínico-demográficas similares pero con detección negativa para el antígeno de *H. pylori* en el mismo test de heces empleado para los casos. Éstos consultaban por síntomas de dispepsia, habiéndole solicitado su médico de familia este test para descartar infección por *H. pylori* como estudio inicial. Además, estos individuos también fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión determinados en las bases del estudio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria y se llevó a cabo en conformidad con la declaración de Helsinki. Todos los participantes fueron informados verbalmente de las características y objetivos del estudio previamente a la firma de los formularios de consentimiento informado, participando en el proyecto con pleno conocimiento y aceptación. (Anexo 1)

1.3. Criterios de inclusión.

- Aceptación del consentimiento informado.
- Diagnóstico de infección por H. pylori mediante el test en heces.
- Rango de edad comprendido entre 18-65 años.

1.4. Criterios de exclusión.

- Edad menor de 18 años o mayor de 65 años.
- Diagnóstico previo de diabetes según los criterios establecidos por la ADA.
- Tratamiento previo documentado de infección por H. pylori.
- Cirugía gástrica o bariátrica previa.
- Uso de Antibioterapia en los 3 meses previos al inicio del estudio.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño del estudio.

El diseño del estudio corresponde a un estudio epidemiológico casos-control con medidas de cambio intrasujeto tras una SOG de 75g, antes y después de someterse a tratamiento antibiótico erradicador en pacientes infectados por H. pylori.

El protocolo del estudio ha incluido para todos los sujetos:

- Elaboración de una historia clínica que comprende una entrevista estructurada y exploración física donde se recogen datos antropométricos de los individuos basal y 2 meses tras completar el tratamiento erradicador.

- Determinaciones bioquímicas, basal y a los 2 meses después de completar el tratamiento antibiótico erradicador.

- Recogida de muestra de heces para el análisis de la microbiota intestinal de los participantes, basal y a los 2 meses después de completar tratamiento antibiótico erradicador.

- Estudio de sobrecarga oral de glucosa con 75 g basal y 2 meses tras completar el tratamiento erradicador, para el análisis de metabolismo hidrocarbonado, lipídico y hormonas reguladoras de la ingesta.

- Encuesta dietética de 7 días, que corresponde a una recogida fiel de los hábitos dietéticos de los participantes utilizando un cuestionario de frecuencia de alimentos (Anexo 2).

2.2. Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó a partir de la media de las cifras plasmáticas de ghrelina antes y después del tratamiento erradicador en pacientes con *H. pylori* positivo, basándonos en el trabajo de *EJ Jang y cols(334)* y utilizando el t-test del programa PRIMER para muestras pareadas con un error $\alpha=0.05$, diferencia de medias de 10.63, variación de desviación estándar esperada de 10.23 y un poder estadístico del 95%, resultando un tamaño muestral mínimo de 15 sujetos.

2.3. Variables de estudio

2.3.1. Variables clínico-demográficas

- Edad
- Sexo
- Alergias medicamentosas
- Antecedentes familiares digestivos
- Antecedentes personales digestivos
- Antecedentes personales de interés
- Tratamiento habitual y duración del mismo
- Síntomas dispépticos
- Uso de antibioterapia últimos 3 meses

- Uso de antiácidos en el último mes y últimos 3 meses
- Hábito intestinal con frecuencia, consistencia y número de deposiciones diarias.
- Cumplimentación adecuada del tratamiento erradicador.
- Necesidad de tratamiento con antiácido tras finalizar antibioterapia.
- Mejoría/desaparición síntomas dispépticos.
- Incidencias con el tratamiento prescrito o uso de nuevos fármacos.
- Talla (m)
- Peso (Kg), basal y a los 2 meses tras tratamiento antibiótico erradicador.
- Índice de masa corporal (IMC): $\text{peso (Kg)/talla (m)}^2$, basal y a los 2 meses de tratamiento erradicador.
- Circunferencia abdominal y circunferencia de cadera (cm), basal y tras 2 meses de tratamiento erradicador.
- Presión arterial sistólica y diastólica basal y tras 2 meses de completar tratamiento erradicador. Las mediciones de la presión arterial fueron tomadas tras cinco minutos de reposo, con el paciente sentado y con el brazo derecho colocado a la altura del corazón, (esfigmomanómetro aneroide ELKA®).
- La encuesta alimentaria se evaluó mediante el uso de un recordatorio 24h (24-HDR). El consumo de energía y nutrientes se calculó utilizando el software DIAL (Alce Ingeniería, 2008). La ingesta total de polifenoles se estimó utilizando los valores de Folin, extraídos de la base de datos "Phenol-Explorer". Para algunos alimentos (como pasta, arroz, harina, garbanzos...), el método de Folin no se consideró debido a la ausencia de datos documentados, por lo que el contenido de polifenoles se estimó mediante cromatografía.

2.3.2. Variables analíticas

Tras un ayuno nocturno mínimo de 8 horas, se obtuvieron muestras sanguíneas basales (8:00 horas) de la vena antero cubital, ubicadas en tubos vacuette®, para la determinación de glucosa, HbA1c, creatinina, colesterol total, HDL-c, LDL-c, TGs, función hepática: glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato-piruvato transaminasa (GPT) y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), PCR, insulina, péptido C, IGF-1, GH, ghrelina, y GPL-1.

Posteriormente, se administró una preparación comercial de 75g. de glucosa (Glucomedics 75 g.) y se procedió a la extracción de muestras sanguíneas a los 30', 60' y 120' para determinar niveles de glucosa, insulina, ghrelina, y GLP-1. Durante el periodo de duración de la prueba los pacientes debían permanecer en reposo y no se les permitió la ingesta de alimentos.

Para la extracción de bioquímica básica, insulinemia, péptido C, IGF-1, GH y ghrelina se usaron tubos vacuette® 9ml (Z Serum Clot Activator), para la determinación de glucemia tubos vacuette® 4 ml (FX Sodium Fluoride/Potassium Oxalate), y para la determinación de GLP-1 tubos vacuette® 3 ml (K3E K3EDTA). Este último fue tratado mediante la adición de 50 µl de aprotinina (Inhibidor de las enzimas proteasas). Las muestras fueron inmediatamente sometidas a centrifugación durante 15 minutos a 4000 rpm. El suero y el plasma (en el caso de la muestra de ghrelina y GLP-1) resultante, se congelaron a -80°C hasta su análisis.

Se llevó a cabo la recogida de heces frescas recogidas esa misma mañana en botes estériles que fueron conservados a -80°C hasta su análisis para el estudio de la microbiota intestinal.

2.4. Métodos analíticos

2.4.1. Métodos analíticos manuales

Se realizó la determinación cuantitativa de diferentes moléculas en muestras de suero y plasma que fueron conservadas a -80°C hasta su análisis.

GLP-1 y Ghrelina se determinaron antes y a los 2 meses tras tratamiento antibiótico erradicador, y llevando a cabo una cinética de 4 puntos en cada uno de los momentos de determinación (0 minutos -punto de extracción-, 30 minutos tras primera extracción, 60 minutos

tras primera extracción, 120 minutos tras primera extracción). Las muestras se midieron en ambos casos por duplicado mediante uso de kits comerciales.

Los niveles cuantitativos de GLP-1 fueron determinados en alícuotas de plasma sin diluir utilizando un volumen por pocillo de 30 uL. El kit usado fue GLP-1 EIA KIT (Ref. YK160. Gentaur. Belgium). El cálculo de los resultados obtenidos se realizó mediante utilización del programa SoftMax Pro 5.4 tras realización de una interpolación tipo "4 parameter" usando la medida de las absorbancias medias de los estándares proporcionados en el kit y los valores de absorbancia media de nuestras muestras de interés.

Los niveles cuantitativos de Ghrelina fueron determinados en alícuotas de plasma en una dilución 1:5 utilizando un volumen por pocillo de 20 ul. El kit usado fue HUMAN ACYLATED GHRELIN ENZYME IMMUNOASSAY KIT (Ref. A05106 - 96 Wells. SpiBio. France). El cálculo de los resultados obtenidos se realizó mediante utilización del programa SoftMax Pro 5.4 tras realización de una interpolación tipo "cubic spline" usando la medida de las absorbancias medias de los estándares proporcionados en el kit y los valores de absorbancia media de nuestras muestras de interés. El límite de detección por muestra del presente kit fue de 1.5 pg/mL.

La microbiota fecal se determinó siguiendo estos pasos:

-Extracción del ADN de muestras fecales (conservadas a -80°C inmediatamente tras su recolección y hasta su análisis), usando el Kit QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen), de acuerdo al protocolo del fabricante (Isolation of DNA from Stool for Human DNA Analysis). La concentración de ADN se ha determinado usando Qubit® Fluorometric.

- Amplificación de la región 16S por reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se amplificó la región hipervariable V3-V4 del gen 16S ribosomal del RNA bacteriano (tamaño ~460 bp). La amplificación fue llevada a cabo en un termociclador (2720 thermal cyler (applied biosystems) con el programa: 3min a 95°C, seguidos de 25 ciclos: 95°C durante 30 segundos, 55°C durante 30 segundos y 72°C durante 30 segundos, y con una incubación adicional durante 5 minutos a 72°C para completar la extensión después del último ciclo. Se utilizaron cebadores universales descritos por Klindworth y cols(335) que contenían una secuencia complementaria a los índices de Illumina (Nextera XT Kit), denominadas "secuencias adaptadoras. Las secuencias de cebador específicas utilizadas fueron 5'TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGC-[CTACGGGNGGCWGCAG]-3' y 5'GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAG-

[GACTACHVGGGTATCTAATCC]-3'. Cada 25µL de reacción de PCR contiene 12,5ng de ADN genómico fecal como molde, 12,5µL de Master Mix (2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix) y 5µL de 1 µM de cada cebador. Los productos de la PCR fueron analizados por electroforesis sobre gel de agarosa al 2% (peso/volumen). Se utilizó un bioanalizador (Agilent 2100, USA) para verificar el tamaño del producto de PCR (tamaño~550 bp). Los cebadores libres y dímeros de cebadores se eliminaron del producto de la PCR usando AMPure XP.

-Construcción de la librería 16S ribosomal, cuantificación y secuenciación. Antes de secuenciar nuestro amplicón, se unieron las secuencias adaptadoras a los índices duales usando el Kit Nextera XT Index, y utilizando un termociclador (2720 thermal cycler (applied biosystems) con el siguiente programa: 3min a 95°C, seguidos de 8 ciclos: 95°C durante 30 segundos, 55°C durante 30 segundos y 72°C durante 30 segundos, y una incubación adicional de 5 minutos a 72°C después del último ciclo. Cada reacción estaba compuesta por 5 ul de ADN amplificado, 5ul de Nextera XT Index Primer 1 (N7xx), 5 ul de Nextera XT Index Primer 2 (S5xx), 25 ul de 2x KAPA HiFi HotStart ReadyMix y 10 ul de agua. El producto de esta reacción se purificó usando de nuevo AMPure XP. Se determinó la concentración ADN de cada producto de la PCR utilizando Qubit® Fluorometric de ADN y el Bioanalizador de ADN 1000 chip para verificar el tamaño (Agilent 2100, USA). Los amplicones de cada mezcla de reacción fueron agrupados en ratios equimolares basados en sus concentraciones. El conjunto de muestras (2nM) fue desnaturalizada y diluida siguiendo las directrices de Illumina (16S Metagenomic Sequencing Library Preparation). La secuenciación se realizó en la plataforma MiSeq de Illumina (Illumina, San Diego, USA), usando el Kit V3 que genera 2x301 lecturas.

2.4.2. Métodos analíticos automatizados

- Glucosa (mg/dl): se determina en suero mediante el método hexoquinasa en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). El intervalo de referencia para sujetos sanos es 70-110 mg/dl.

- Creatinina (mg/dl): se determina en suero mediante método picrato alcalino cinético en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). El intervalo de referencia para sujetos sanos es 0.5-1.3 mg/dl.

- Colesterol total, HDL-c y LDL-c (mg/dl): se determinan en suero mediante método colesterol oxidasa-esterasa-peroxidasa en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). Los

niveles de colesterol LDL se calcularon según la ecuación de Friedewald. Los intervalos de referencia para sujetos sanos son 136-270, 32-77 y 74-176 mg/dl, respectivamente.

- TGs (mg/dl): se determina en suero mediante método punto final bicromático en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). El intervalo de referencia para sujetos sanos es 30-200 mg/dl.

- GOT, GPT y GGT (UI/L): se determinan en suero mediante método UV (ultra violeta) P5P para GOT y GPT y método glutamil carboxi nitroanilida para GGT, en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). Los intervalos de referencia para sujetos sanos son 10-37, 12-78 y 3-35 UI/L para mujeres y 15-45, 12-78 y 9-69 UI/L para hombres, respectivamente.

- HbA1c (%): se determina en sangre total con EDTA como anticoagulante mediante el método HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en un autoanalizador Variant Turbo de Bio-Rad. El intervalo de referencia para sujetos sanos es <5.7%.

- PCR (mg/dl): se determina en suero mediante el método de inmunonefelometría en un autoanalizador Dimension Vista (Siemens AG). El intervalo de referencia para sujetos sanos es 3.1- 5.0 mg/dl.

- Insulina ($\mu\text{U/ml}$), péptido C, IGF-1 y GH (ng/ml): se determina en suero mediante método electroquimioluminiscencia en un autoanalizador Modulab de Roche. Los intervalos de referencia para sujetos sanos son 5.0- 25.0 $\mu\text{U/ml}$ y 1.1- 4.40, 50-300 (según edad) y < 10.0ng/ml (en adultos), respectivamente.

2.4.3. Ecuaciones empleadas.

- **HOMA-IR**, fue usado como modelo para evaluar el grado de RI en ayunas y calculado según la siguiente ecuación:

$$HOMA - IR = \text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) * \frac{\text{Glucosa en ayunas } (mg/dl)}{405}$$

- Área bajo la curva de glucosa (AUC Glu):

$$AUC_{glu} (mg \cdot min/dL) = \left(\frac{G_{30} + G_0}{2}\right) * (t_{30} - t_0) + \left(\frac{G_{60} + G_{30}}{2}\right) * (t_{60} - t_{30}) + \left(\frac{G_{120} + G_{60}}{2}\right) * (t_{120} - t_{60})$$

- Área bajo la curva de insulina (AUC Insulina):

$$AUC_{insulina} (\mu U \cdot min/L) = \left(\frac{I_{30} + I_0}{2}\right) * (t_{30} - t_0) + \left(\frac{I_{60} + I_{30}}{2}\right) * (t_{60} - t_{30}) + \left(\frac{I_{120} + I_{60}}{2}\right) * (t_{120} - t_{60})$$

-Área bajo la curva de ghrelina (AUC Ghrelina):

$$AUC_{Ghrelina} (pg \cdot min/L) = \left(\frac{Gh_{30} + Gh_0}{2}\right) * (t_{30} - t_0) + \left(\frac{Gh + Gh_{30}}{2}\right) * (t_{60} - t_{30}) + \left(\frac{Gh_{120} + Gh_{60}}{2}\right) * (t_{120} - t_{60})$$

-Área bajo la curva de GLP-1 (AUC GLP-1):

$$AUC_{GLP-1} (pg \cdot min/L) = \left(\frac{GL_{30} + GL_0}{2}\right) * (t_{30} - t_0) + \left(\frac{GL + GL_{30}}{2}\right) * (t_{60} - t_{30}) + \left(\frac{GL_{120} + GL_{60}}{2}\right) * (t_{120} - t_{60})$$

-Diferenciales bacterianos:

$$Diferencial_{Bact X} = Abundancia_{visit_Final} Bact X - Abundancia_{visit_Inicial} Bact X$$

-Porcentajes de cambio variables analíticas:

$$\% Cambio_{Variable X} = \left(\frac{Variable X_{visita_Final} * 100}{Variable X_{visita_Inicial}}\right) - 100$$

2.5. Análisis bioinformático

Las lecturas combinadas de pares de puntos se analizaron mediante la herramienta “Quantitative Insights Into Microbial Ecology” (Qiime) (versión 1.9.1, software de código abierto). Las unidades taxonómicas operacionales (OTUs) fueron recogidas de acuerdo a grupos de secuencias con una similitud del 97% y las secuencias representativas, elegidas como las más abundantes de cada grupo, se sometieron al alineamiento taxonómico por consenso UCLUST (http://drive5.com/usearch/manual/uclust_algo.html) para obtener la asignación taxonómica y la abundancia relativa de cada OTU utilizando la base de datos genética Greengenes 16S rRNA (<http://greengenes.lbl.gov/cgi-bin/nph-index.cgi>). Los análisis de la diversidad alfa (diversidad microbiana dentro de las muestras) y la diversidad beta (diversidad microbiana entre muestras) se realizaron utilizando Qiime. El análisis de la diversidad alfa se calculó utilizando el flujo de trabajo de rarefacción alfa, estableciéndose el umbral del 85% de entre la muestra con una menor representatividad, correspondiente a 34385 secuencias. La diversidad alfa se estimó utilizando los índices Chao1 y Shannon, así como las especies observadas. La diversidad beta se calculó usando las métricas de diversidad beta de UniFrac ponderada y no ponderada (`beta_diversity_through_plots.py`) según un submuestreo de OTUs. Las matrices de distancia UniFrac resultantes se utilizaron para realizar el análisis de coordenadas principales (PCoA) para determinar la similitud entre grupos de muestras.

2.6. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando principalmente el programa SPSS (versión 22.0.0, para Windows; SPSS Ibérica, España), mientras que QIIME (versión 1.9.1, software de código abierto) fue empleado para completar el estudio de las comunidades microbianas de los grupos de estudio. Se evaluó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se emplearon medidas de tendencia central (media) y dispersión (error estándar de la media) para variables continuas, y distribución de frecuencias relativas para variables categóricas.

El contraste de hipótesis entre medias para las variables de interés se realizó mediante los test “t de Student” o “el test de la U de Mann-Whitney” entre dos grupos de comparación independientes y el test “t de Student para muestras apareadas” o “Wilcoxon” para comparar al grupo de estudio antes y después del tratamiento antibiótico erradicador (según hipótesis de normalidad). La correlación entre variables cuantitativas tanto analíticas, clínicas como

poblaciones microbianas se analizó mediante el test de correlaciones bivariadas de Pearson o Spearman (según hipótesis de normalidad). El área bajo la curva (AUC) fue calculada usando el procedimiento de los trapecoides (método de las sumas de Riemann).

Los análisis de microbiota intestinal se realizaron con QIIME, mediante el script `compare_categories.py`. Para los análisis cualitativos de las comunidades microbianas (Presencia/ausencia de OTUs) entre los grupos se utilizó la prueba G de independencia (`g_test`), mientras que para los análisis cuantitativos de abundancia se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas entre dos o más grupos, según correspondiese. La diversidad alfa entre los diferentes grupos de las muestras se evaluó mediante la prueba t no paramétrica de dos muestras (`compare_alpha_diversity.py`). Esta alfa diversidad fue estimada utilizando los índices Chao1, Shannon y Observed-species. El análisis estadístico no paramétrico ANOSIM se realizó a través de QIIME (`compare_categories.py`-método `anosim`) para probar significación estadística entre grupos en la beta diversidad.

Por último, se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple previa comparación del modelo (aleatoriedad, normalidad, linealidad y homogeneidad de varianzas) para identificar los cambios individuales de OTU como predictores independientes de los cambios en el área bajo la curva de glucosa, insulina, ghrelina, GLP-1 y los porcentaje de cambio de HbA1c, HOMA-IR, GLP-1 a los 60 min, HDL-c y LDL-c. Las variables analíticas se expresaron como porcentajes de cambio y las poblaciones microbianas como diferenciales tanto para el análisis de regresión múltiple como las correlaciones previas.

Todos los test estadísticos se realizaron a doble cola. Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa, informándose también como p corregida por comparaciones múltiples mediante la false discovery rate (FDR) en los análisis sobre microbiota.





RESULTADOS



1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

1.1. Características generales

Como se ha expuesto previamente, se evaluaron 40 casos y 20 controles cuyas características demográficas y generales se recogen en la Tabla 1.1. Casos y controles poseen similares características clínicas, predominando en ambos grupos la ausencia de antecedentes personales de enfermedades digestivas. Sin embargo un porcentaje considerable de los sujetos de ambos grupos habían precisado utilizar tratamiento con antiácidos por la aparición de síntomas dispépticos. Entre los fármacos utilizados en los pacientes que seguían otros tratamientos, predominan analgésicos, levotiroxina y antihistamínicos. Únicamente el 22,5% de los pacientes infectados por H. pylori eran obesos, frente a un 15% en el grupo control.

Tabla 1.1 Características Cualitativas de población de estudio.

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)	
	<i>Valor abs.</i>	%	<i>Valor abs.</i>	%
Sexo				
Mujeres	24	60	12	60
Varones	16	40	8	40
AF Enf Digestiva				
No	12	30	8	40
Sí	28	70	12	60
AP Enf Digestiva				
No	23	57,5	12	60
ERGE	5	12,5	6	30
Úlcera Péptica	5	12,5	0	0
Colon Irritable	1	2,5	1	5
Otros	6	15	1	5

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)	
	<i>Valor abs.</i>	<i>%</i>	<i>Valor abs.</i>	<i>%</i>
Hábito Intestinal				
Normal	20	50	10	50
Diarrea	10	25	4	20
Estreñimiento	10	25	6	30
Frec. Deposiciones				
Más 1 vez al día	8	20	3	15
1 vez al día	23	57,5	13	65
Cada 2 días	5	12,5	4	20
Cada más 2 días	4	10	0	0
Tto con Omeprazol				
No (desde > 3meses)	15	37,5	13	65
No (desde <3 meses)	11	27,5	3	15
Si	14	35	4	20
Tto otros Fármacos				
No	21	52,5	13	65
Sí	19	47,5	7	35
Obesidad (IMC>30)				
No	21	77,5	17	85
Sí	9	22,5	3	15

1.2. Características clínicas y antropométricas

No hubo diferencias significativas entre los pacientes infectados por *H. pylori* y el grupo control respecto a ninguno de los parámetros antropométricos analizados ni a los niveles de presión arterial media en ambos grupos de estudio.

Tabla 1.2. Características clínicas y antropométricas de población de estudio.

	Grupo <i>H. pylori</i> + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Edad (años)	47,0 ± 2,0	19 - 65	43,6 ± 2,69	21 - 62	0,33
Antropometría					
Peso (kg)	72,8 ± 2,0	47,9 - 99,3	72,5 ± 3,3	51 - 97	0,94
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 0,7	18,3 - 40,7	25,8 ± 1,0	18,1 - 36,8	0,37
Cintura (cm)	92,3 ± 1,9	66 - 124	89,3 ± 3,0	60 - 109	0,38
Cadera (cm)	102,0 ± 1,3	83 - 127	101,9 ± 2,3	84 - 121	0,95
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	123,9 ± 2,6	95 - 166	120,3 ± 3,0	97 - 138	0,40
Diastólica (mmHg)	77,8 ± 1,5	60 - 100	75,6 ± 2,3	55 - 92	0,41

1.3. Características analíticas

No hubo diferencias significativas entre los pacientes infectados por *H. pylori* y el grupo control en relación a los parámetros que determinan afectación de la función renal o hepática, mientras que los niveles de GH fueron numéricamente mayores en los pacientes infectados por *H. pylori* y estadísticamente significativos ($p=0,035$). Sin embargo, la PCR mostró niveles superiores en los sujetos infectados por *H. pylori* sin alcanzar significación estadística.

Tabla 1.3. Variables analíticas de la población de estudio.

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)		p
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Función renal					
Cr (mg/dL)	0,7 ± 0,03	0,1 - 1,1	0,7 ± 0,03	0,4 - 1,1	0,86
Función hepática					
GOT (UI/L)	22,3 ± 2,2	7 - 93	21,1 ± 2,2	7 - 44	0,74
GPT (UI/L)	30,3 ± 2,7	13 - 104	30,7 ± 2,7	14 - 71	0,93
GGT (UI/L)	32,0 ± 5,3	9 - 142	25,4 ± 5,3	10 - 92	0,42
Factores de crecimiento					
IGF-1 (ng/mL)	168,7 ± 10,7	67 - 375	153,1 ± 12,7	78,2 - 277	0,38
GH (ng/mL)	1,6 ± 0,3	0,03 - 6,6	0,9 ± 0,4	0,03 - 7,3	0,035
Parámetros inflamación					
PCR (mg/dL)	4,1 ± 0,4	3,1 - 13,2	2,2 ± 0,7	3,1 - 15,5	0,86

2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON H. PYLORI VS GRUPO CONTROL.

2.1. Homeostasis del Metabolismo lipídico y glucémico

2.1.1. Estatus glucémico.

Los pacientes infectados por H. pylori presentan mayores niveles medios de HbA1c y glucemia tanto basal como en todos los puntos analizados tras una SOG respecto a los controles sanos, sin lograr la significación estadística. No encontramos diferencias en relación a reserva pancreática, sin embargo encontramos niveles medios menores de insulina en el minuto 60 tras una SOG (p=0,037), con tendencia a la significación estadística en el minuto 30 (p=0,069) y en el área bajo la curva de insulina (p=0,084).

Tabla 2.1.1. Comparativa Metabolismo hidrocarbonado: H.pylori + vs grupo control.

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)		P
	Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Estatus glucémico					
HbA1c (%)	5,5 ± 0,08	4,5 - 7,2	5,3 ± 0,1	4,8 - 5,9	0,22
Gluc basal (mg/dL)	93,7 ± 1,2	84 - 115	90,6 ± 2,5	77 - 120	0,20
Gluc 30´SOG (mg/dL)	155,6 ± 5,4	96 - 230	152,9 ± 6,3	113 - 210	0,76
Gluc 60´SOG (mg/dL)	158,6 ± 9,3	62 - 323	158,5 ± 9,9	78 - 233	1,0
Gluc 120´SOG (mg/dL)	120,1 ± 6,2	60 - 242	109,5 ± 7,1	51 - 180	0,29
AUC gluc (mg·min/dL)	16684 ± 727	9825 - 29445	16360 ± 775,7	9765 - 21750	0,78
Insulina basal (µU/ml)	8,3 ± 1,0	0,4 - 33,7	8,1 ± 1,1	1,7 - 20	0,90
Insulina 30´SOG (µU/ml)	48,6 ± 4,0	2,2 - 93,1	69,1 ± 10,1	19,1 - 176,6	0,069
Insulina 60´SOG (µU/ml)	77,6 ± 9,0	3,1 - 286,7	114,3 ± 16,5	26,4 - 321	0,037
Insulina 120´SOG (µU/ml)	65,2 ± 7,2	11,3 - 216	65,1 ± 10,0	7,8 - 162,6	0,99
AUC insulina (µU·min/ml)	7085,6 ± 640,1	1037 - 21875	9291 ± 1230	2543 - 24856	0,084
Péptido C (ng/ml)	2,3 ± 0,1	1 - 5,2	2,2 ± 0,2	0,8 - 3,9	0,63
HOMA-IR	2,0 ± 0,3	0,1 - 9,2	1,9 ± 0,3	0,3 - 5,9	0,87

2.1.2. Metabolismo lipídico.

En relación al perfil lipídico los pacientes con infección por H. pylori mostraron un perfil lipídico más desfavorable respecto al grupo control, presentando mayores niveles medios de TGs, Colesterol total y LDL-c, alcanzando este último significación estadística (p=0,036).

Tabla 2.1.2. Comparativa Metabolismo lipídico: H. pylori + vs grupo control

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)		p
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Perfil lipídico					
TGs (mg/dL)	97,2 ± 6,3	32 - 264	89,7 ± 9,3	40 - 215	0,50
Colest Total (mg/dL)	194,2 ± 6,6	117 - 304	177,1 ± 8,8	103 - 278	0,13
LDL-c (mg/dL)	121,5 ± 5,7	59,8 - 225,6	102,1 ± 7,6	55 - 189	0,036
HDL-c (mg/dL)	53,0 ± 2,0	32 - 105	57,0 ± 3,5	40 - 89	0,30

2.2. Hormonas reguladoras de la Ingesta.

2.2.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG.

No existen diferencias significativas entre los niveles de ghrelina ni basal ni tras una SOG entre los pacientes infectados por H. pylori y grupo control, sin embargo los individuos sanos presentan niveles medios superiores en todos los puntos. Se encontraron niveles medios significativamente superiores de GLP-1 en individuos sanos, tanto basal ($p=0,002$), como en los minutos 30 ($p=0,007$), 60 ($p=0,002$), 120 ($p=0,025$) y en el área bajo la curva de GLP-1 ($p=0,004$) respecto a pacientes infectados por H. pylori.

Tabla 2.2.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG: pacientes H.pylori vs grupo control.

	Grupo H. pylori +		Grupo CONTROL		p
	(n = 40)		(n = 20)		
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media±SEM</i>	<i>Rango</i>	
Hormonas					
Ghrelina basal (pg/mL)	17,8 ± 2,1	1,5 - 59,6	28,4 ± 6,6	1,5 - 126,5	0,15
Ghrelina 30´tras SOG (pg/mL)	8,4 ± 1,0	1,5 - 23,7	16,7 ± 5,8	1,5 - 109,0	0,17
Ghrelina 60´tras SOG (pg/mL)	7,7 ± 0,8	1,5 - 20,7	14,6 ± 4,4	1,5 - 74,0	0,15
Ghrelina 120´tras SOG (pg/mL)	14,0 ± 1,5	1,5 - 38,8	25,3 ± 7,6	1,5 - 145,8	0,16
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	1282 ± 116,1	262 - 3357	2346 ± 676	494 - 1282	0.14
GLP-1 basal (ng/mL)	3,6 ± 0,3	1,3 - 9,8	4,8 ± 0,4	2,5 - 8,7	0,002
GLP-1 30´tras SOG (ng/mL)	4,3 ± 0,4	1,3 - 11,5	5,4 ± 0,4	2,8 - 10,2	0,007
GLP-1 60´tras SOG (ng/mL)	4,1 ± 0,4	1,5 - 11,8	5,2 ± 0,3	3,3 - 8,6	0,002
GLP-1 120´tras SOG (ng/mL)	3,9 ± 0,3	1,3 - 10,8	4,7 ± 0,4	2,0 - 7,9	0,025
AUC GLP-1 (ng·min/mL)	479 ± 39,5	192 - 1304	609 ± 40,2	426 - 1034	0,004

2.3. Diferencias iniciales entre sujetos obesos y no obesos.

2.3.1. Características antropométricas y presión arterial.

No existen diferencias significativas en cuanto a parámetros antropométricos y cifras de tensión arterial entre los individuos obesos y no obesos infectados por H. pylori respecto al grupo control. Dentro del grupo de pacientes infectados por H. pylori tampoco encontramos diferencias significativas en relación a las cifras de tensión arterial, pero sí respecto a los parámetros antropométricos.

Tabla 2.3.1. Diferencias características clínicas: sujetos OBESOS y no OBESOS.

	P (1-3)	G. Control (3) (n = 20)		PreTto Erradicador(1) (n = 40)		P (1-2)	PreTto Erradicador(2) (n = 40)		G. Control (4) (n = 20)		P (2-4)
		Obesos (n = 3)		Obesos (n = 9)			No Obesos (n = 31)		No Obesos (n = 17)		
		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Antropometría											
Peso (kg)	0,86	90,8 ± 3,6	83,8-96	89,3 ± 2,6	78-99,3	<0,01	67,9 ± 1,6	47,9-86,2	69,3 ± 3,2	78-99,3	0,97
IMC (Kg/m ²)	0,48	33,6 ± 1,6	31,6-37	33,0 ± 1,2	30-40,7	<0,01	25,1 ± 0,5	18,3-29,5	24,4 ± 0,8	30-40,7	0,43
Cintura (cm)	1,00	103,3 ± 4,3	95-109	105,6 ± 3,0	97-124	<0,01	88,4 ± 1,7	66-103	86,8 ± 3,1	97-124	0,77
Cadera (cm)	0,28	116,7 ± 3,4	110-121	111,7 ± 2,5	101-127	<0,01	99,2 ± 1,0	83-109	99,2 ± 2,1	101-127	0,84
Presión arterial											
Sistólica (mmHg)	1,00	123,0 ± 7,5	115-138	124,9 ± 4,9	105-150	0,78	123,6 ± 3,1	95-166	119,8 ± 3,3	105-150	0,83
Diastólica (mmHg)	0,60	83,7 ± 6,5	72-92	79,6 ± 2,5	71-90	0,57	77,2 ± 1,8	60-100	74,1 ± 2,3	71-90	0,33

2.3.2. Estatus glucémico.

Se objetivaron diferencias significativas respecto al metabolismo hidrocarbonado con niveles medios menores de insulina en el minuto 60 tras la SOG y área bajo la curva de insulina en el subgrupo de pacientes no obesos infectados por H.pylori respecto al subgrupo de sujetos no obesos del grupo control (p=0,013 y p=0,039, respectivamente), encontrándose además cifras numéricamente inferiores de la insulina a los 30 minutos tras la SOG en el subgrupo de sujetos no obesos infectados por H. pylori, si bien no se alcanzó la significación estadística (p=0,09).

Además, dentro del grupo de pacientes infectados por H. pylori encontramos diferencias entre los subgrupos de sujetos obesos y no obesos, presentando los sujetos obesos cifras mayores de glucosa a los 120 minutos tras la SOG (p=0,042), Insulina basal (p=0,001), Insulina en el minuto 60 (p=0,021) y 120 tras una SOG (p=0,039), área bajo la curva de insulina (p=0,030), niveles de péptido C (p=0,001) e índice HOMA-IR (p=0,001); así como cifras numéricamente

superiores y tendencia a la significación estadística en la glucemia basal ($p=0,051$), también en el subgrupo de sujetos obesos.

Tabla 2.3.2 Diferencias en el Metabolismo hidrocarbonado entre sujetos los OBESOS y no OBESOS.

	P (1-3)	G. Control (3) (n = 20)		PreTto Erradicador (1) (n = 40)		P (1-2)	PreTto Erradicador (2) (n = 40)		G. Control (4) (n = 20)		P (2-4)
		Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango		Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
		Obesos (n = 3)		Obesos (n = 9)			No Obesos (n = 31)		No Obesos (n = 17)		
Estatus glucémico											
HbA1c (%)	1,00	5,5 \pm 0,2	5,2-5,8	5,5 \pm 0,2	4,5 - 6,6	0,61	5,4 \pm 0,1	4,6-7,2	5,3 \pm 0,1	4,8-5,9	0,17
Glucemia basal	0,60	98,7 \pm 10,7	88-120	97,4 \pm 2,4	88 - 111	0,051	92,6 \pm 1,3	84-115	89,2 \pm 2,4	77-112	0,20
Gluc 30' SOG	0,73	157,3 \pm 16	128-183	161,7 \pm 12	96 - 205	0,46	153,8 \pm 6,2	106-230	152,1 \pm 7,1	113-210	0,87
Gluc 60' SOG	0,73	195,0 \pm 20,8	160-232	184,4 \pm 22	103 - 323	0,18	151,0 \pm 9,9	62-277	152 \pm 10,5	78-233	0,71
Gluc 120' SOG	0,60	154,3 \pm 18,7	118-180	144,1 \pm 16	100 - 242	0,042	112,9 \pm 5,9	60-204	101,5 \pm 6,0	51-153	0,43
AUC glucosa	0,60	19605 \pm 1186	17310- 21270	18935 \pm 1770	12060 - 29445	0,12	16009 \pm 756,5	9825- 25905	15787 \pm 820,3	9765- 21750	0,97
Insulina basal	1,00	13,4 \pm 3,4	8,6-20	14,9 \pm 2,8	6,8 - 34	0,001	6,4 \pm 0,6	0,4-14,6	7,1 \pm 1,0	1,7-15,7	0,70
Insulina 30' SOG	0,48	40,6 \pm 16,1	10,1-72	57,2 \pm 8,1	17,7 - 85	0,17	46,1 \pm 4,5	2,2-93,1	74,2 \pm 11,2	25-177	0,09
Insulina 60' SOG	1,00	117,8 \pm 51,4	42-216	116,8 \pm 25	42,3 - 287	0,021	66,2 \pm 8,3	3,0-218	113,7 \pm 18	26-321	0,01
Insulina 120' SOG	0,86	100,7 \pm 19,8	62-128	96,4 \pm 20	37,1 - 216	0,039	55,9 \pm 6,5	11-151	58,8 \pm 10,6	7,8-163	0,97
AUC insulina	1,00	9743 \pm 3204,9	4476- 15540	10088 \pm 1784	3946- 21875	0,030	6185 \pm 559,7	1038 - 13935,5	9211,5 \pm 1372	2543- 24856	0,04
Péptido C	0,73	3,2 \pm 0,5	2,3-3,9	3,0 \pm 0,3	1,9 - 5,2	0,001	2,1 \pm 0,1	1,0-3,1	2,0 \pm 0,2	0,8-3,7	0,69
HOMA-IR	1,00	3,4 \pm 1,3	1,9-5,9	3,7 \pm 0,8	1,5 - 9,2	0,001	1,5 \pm 0,2	0,1-3,7	1,6 \pm 0,3	0,3-3,7	0,72

2.3.3. Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios.

Se objetivaron diferencias significativas respecto al metabolismo lipídico con niveles medios de LDL-c mayores en el subgrupo de pacientes obesos infectados por H.pylori respecto al subgrupo de sujetos obesos del grupo control (p=0,02), así como tendencia a la significación estadística respecto a colesterol total (p=0,06). No se observaron diferencias significativas en el resto de variables recogidas del metabolismo lipídico ni marcadores inflamatorios entre los individuos obesos y no obesos infectados por H. pylori respecto al grupo control. Dentro del grupo de pacientes infectados por H. pylori tampoco encontramos diferencias significativas distinguiendo entre ambos subgrupos.

Tabla 2.3.3. Diferencias en el Metabolismo lipídico y marcadores inflamatorios entre los sujetos OBESOS y no OBESOS.

	P (1-3)	G. Control (3) (n = 20)		PreTto Erradicador (1) (n = 40)		P (1-2)	PreTto Erradicador (2) (n = 40)		G. Control (4) (n = 20)		P (2-4)
		Obesos (n = 3)		Obesos (n = 9)			No Obesos (n = 31)		No Obesos (n = 17)		
		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Perfil lipídico											
TGs (mg/dL)	0,28	128,3 ± 17	100-160	100,6 ± 7,8	68-132	0,43	96,2 ± 7,8	32-264	82,9 ± 9,8	40-215	0,18
ColestT(mg/dL)	0,06	159,7 ± 9	149-177	204,6 ± 14,8	160-304	0,46	191,2 ± 7,2	117-300	180,1 ± 10,2	103-278	0,35
LDL-c (mg/dL)	0,02	86,3 ± 9,0	75-104	130,5 ± 9,6	95-185	0,37	118,8 ± 6,8	60-226	104,8 ± 8,7	55-190	0,20
HDL-c (mg/dL)	0,73	47,7 ± 3,8	41-54	54,4 ± 6,8	33-105	0,73	52,5 ± 1,8	32-76	58,6 ± 4,0	40-89	0,48
Inflamación											
PCR (mg/dL)	0,60	3,5 ± 0,4	3,1-4,2	5,3 ± 1,1	3,1-13,2	0,15	3,7 ± 0,4	3,1-11,1	4,3 ± 0,8	3,1-15,5	0,37

2.3.4. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG.

Se objetivaron diferencias significativas respecto a las hormonas reguladoras de la ingesta encontrando niveles medios menores de GLP-1 basal ($p=0,004$), GLP-1 a los 30 minutos ($p=0,018$), 60 minutos ($p=0,014$), 120 minutos tras la SOG ($p=0,019$) y área bajo la curva de GLP-1 ($p=0,013$) en el subgrupo de pacientes no obesos infectados por *H.pylori* respecto al subgrupo de sujetos no obesos del grupo control. No se encontraron otras diferencias significativas entre sujetos obesos y no obesos de los pacientes infectados por *H. pylori*, ni respecto al grupo control.

Tabla 2.3.4. Diferencias en los niveles de Ghrelina y GLP-1 entre sujetos OBESOS y no OBESOS.

	P (1-3)	G. Control (3) (n = 20)		PreTto Erradicador (1) (n = 40)		P (1-2)	PreTto Erradicador (2) (n = 40)		G. Control (4) (n = 20)		P (2-4)
		Obesos (n = 3)		Obesos (n = 9)			No Obesos (n = 31)		No Obesos (n = 17)		
		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango		Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Hormonas											
Ghrelina basal	0,15	9,4 ± 4,4	1,8-17,2	21,3 ± 4,2	11,4-45,8	0,28	16,8 ± 2,4	1,5-59,6	31,7 ± 7,5	1,5-127	0,11
Ghrelina 30'SOG	0,37	2,6 ± 1,1	1,5-4,8	7,4 ± 2,4	1,5-22,8	0,46	8,6 ± 1,0	1,5-23,7	19,2 ± 6,7	1,5-109	0,28
Ghrelina 60'SOG	0,86	4,0 ± 1,1	1,8-5,1	6,4 ± 2,1	1,5-20,7	0,25	8,1 ± 0,9	1,5-19,5	16,5 ± 5,1	1,5-74	0,20
Ghrelina 120'SOG	1,00	13,0 ± 3,7	5,8-18,2	15,8 ± 3,8	1,5-38,1	0,57	13,4 ± 1,6	1,5-38,8	27,5 ± 8,8	1,5-146	0,23
AUC Ghrelina	0,21	789 ± 117	582-986	1302,4 ± 277,6	441-3357	0,96	1275,6 ± 128,8	262-2978	2620 ± 779	494- 12582	0,14
GLP-1 basal	0,48	4,9 ± 1,9	2,5-8,7	3,1 ± 0,4	1,5-5,4	0,48	3,7 ± 0,4	1,6-9,8	4,8 ± 0,3	3,0-8,6	0,004
GLP-1 30'SOG	0,73	5,7 ± 2,2	3,1-10,2	3,5 ± 0,4	1,7-5,5	0,35	4,5 ± 0,4	1,3-11,5	5,3 ± 0,3	2,8-8,2	0,018
GLP-1 60'SOG	1,00	5,7 ± 1,3	3,7-8,1	3,4 ± 0,4	1,5-5,0	0,57	4,2 ± 0,4	1,5-11,8	5,1 ± 0,3	3,3-8,6	0,014
GLP-1 120'SOG	0,86	4,5 ± 1,7	2,5-7,9	3,6 ± 0,4	1,8-5,1	0,99	3,9 ± 0,4	1,5-10,8	4,7 ± 0,3	2,0-7,9	0,019
AUC GLP-1	0,37	634 ± 200	427- 1034	413,9 ± 46,4	192-623	0,61	498,7 ± 49,65	199-1304	604 ± 37	426- 1003	0,013

3. CAMBIOS TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR.

3.1. Características clínicas: Antropometría y tensión arterial

No hubo cambios significativos en los parámetros antropométricos ni en las cifras de TA de los pacientes infectados por *H. pylori* tras completar el tratamiento antibiótico erradicador.

Tabla 3.1. Cambios características clínicas: pre y post tratamiento erradicador.

	PreTto Erradicador (n = 40)		PostTto Erradicador (n = 38)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Antropometría					
Peso (kg)	72,8 ± 2,0	47,9 - 99,3	72,6 ± 2,0	47,3 - 99,6	0,845
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 0,7	18,36 - 40,7	26,2 ± 0,7	18,1 - 41,5	0,916
Cintura (cm)	92,3 ± 1,9	66 - 124	91,3 ± 1,9	64 - 127	0,302
Cadera (cm)	102 ± 1,3	83 - 127	102,9 ± 1,7	72 - 132	0,296
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	123,9 ± 2,6	95 - 166	125,4 ± 3,5	86 - 170	0,568
Diastólica (mmHg)	77,8 ± 1,5	60 - 100	80,5 ± 1,8	60 - 104	0,080

3.2. Metabolismo hidrocarbonado.

Tras el tratamiento antibiótico erradicador, los pacientes infectados por *H. pylori* experimentaron una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado en términos de HbA1c ($p=0,014$), glucosa tras SOG en los minutos 60 y 120 ($p=0,016$ y $p=0,014$, respectivamente). Tanto los niveles de insulina basal como tras una SOG, junto a los niveles de péptido C, así como el índice HOMA-IR no mostraron diferencias significativas tras el tratamiento antibiótico.

Sin embargo, observamos cómo se adelanta el pico de insulina en el minuto 30 tras la SOG post-tratamiento antibiótico, encontrando niveles de insulina numéricamente superiores con tendencia a la significación estadística ($p=0,085$).

Tabla 3.2. Cambios en el Metabolismo hidrocarbonado de pacientes H.pylori tras tratamiento antibiótico erradicador.

	PreTto Erradicador (n = 40)		PostTto Erradicador (n = 38)		P
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Estatus glucémico					
HbA1c (%)	5,45 \pm 0,08	4,5 - 7,2	5,29 \pm 0,06	4,5 - 6,3	0,005
Glucemia basal (mg/dL)	93,7 \pm 1,2	84 - 115	93,5 \pm 1,2	76 - 111	0,809
Gluc 30' tras SOG (mg/dL)	155,6 \pm 5,4	96 - 230	150,7 \pm 5,1	105 - 216	0,280
Gluc 60' tras SOG (mg/dL)	158,6 \pm 9,3	62 - 323	147,1 \pm 9,4	77 - 284	0,016
Gluc 120' tras SOG (mg/dL)	120,1 \pm 6,2	60 - 242	111,7 \pm 6,8	56 - 234	0,014
AUC glucosa (mg·min/dL)	16684 \pm 727	9825 - 29445	15894 \pm 735	9750 - 27435	0,006
Insulina basal (μ U/ml)	8,3 \pm 1,0	0,4 - 33,7	8,6 \pm 1,0	1,5 - 37,8	0,354
Insulina 30' tras SOG (μ U/ml)	48,6 \pm 4,0	2,2 - 93,1	60,1 \pm 6,6	4,5 - 146,5	0,085
Insulina 60' tras SOG (μ U/ml)	77,6 \pm 9,0	3,1 - 286,7	76,7 \pm 10,0	1,2 - 280,8	0,989
Insulina 120' tras SOG (μ U/ml)	65,2 \pm 7,2	11,3 - 216	56,5 \pm 8,9	1,9 - 280,8	0,359
AUC insulina (μ U·min/ml)	7086 \pm 640	1038 - 21875	7078 \pm 718	1330 - 20554	0,832
Péptido C (ng/ml)	2,3 \pm 0,1	1 - 5,2	2,3 \pm 0,1	1,1 - 5,3	0,316
HOMA-IR	2,0 \pm 0,3	0,1 - 9,2	2,0 \pm 0,3	0,3 - 9,7	0,401

3.3. Metabolismo lipídico y parámetros inflamatorios.

Tras completar tratamiento antibiótico erradicador, los casos presentaron un perfil lipídico más favorable con niveles medios menores de LDL-c sin alcanzar la significación estadística y mayores de HDL-c ($p=0,021$). Las cifras de TGs, colesterol total y PCR disminuyeron, si bien tampoco alcanzaron significación estadística.

Tabla 3.3. Cambios en el Metabolismo lipídico: pre y post tratamiento erradicador.

	PreTto Erradicador (n = 40)		PostTto Erradicador (n = 38)		P
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Perfil lipídico					
TGs (mg/dL)	97,2 \pm 6,3	32 - 264	93,5 \pm 5,9	40 - 182	0,632
Coolest Total (mg/dL)	194,2 \pm 6,5	117 - 304	191,3 \pm 6,3	111 - 294	0,882
LDL-c (mg/dL)	121,5 \pm 5,7	59,8 - 225,6	118,0 \pm 5,2	61,8 - 217,8	0,658
HDL-c (mg/dL)	53,0 \pm 2,0	32 - 105	55,4 \pm 2,7	36 - 121	0,021
Inflamación					
PCR (mg/dL)	4,1 \pm 0,4	3,1 - 13,2	3,6 \pm 0,3	3,1 - 16	0,255

3.4. Hormonas reguladoras de la ingesta.

3.4.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG.

Tras el tratamiento antibiótico erradicador, los niveles de ghrelina disminuyen tanto basal como en todos los tiempos tras la SOG, alcanzando significación estadística en el momento basal ($p=0,017$) y en el área bajo la curva de ghrelina ($p=0,042$). En cambio los niveles de GLP-1 mostraron incremento de sus valores tanto basal ($p<0,001$) como tras la SOG en los minutos 30

($p=0,013$), 60 ($p=0,007$), y el área bajo la curva de GLP-1 (0,002), con niveles numéricamente superiores y tendencia a la significación estadística en el minuto 120 ($p=0,085$).

Tabla 3.4.1 Cambios en los niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG: pacientes H.pylori pre y post-tratamiento antibiótico erradicador.

	PreTto Erradicador (n = 40)		PostTto Erradicador (n = 38)		P
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Hormonas					
Ghrelina basal (pg/mL)	17,8 \pm 2,1	1,5 - 59,6	13,0 \pm 1,5	1,5 - 38,9	0,017
Ghrelina 30'SOG (pg/mL)	8,4 \pm 1,0	1,5 - 23,7	7,8 \pm 1,0	1,5 - 25,8	0,551
Ghrelina 60'SOG (pg/mL)	7,7 \pm 0,8	1,5 - 20,7	6,9 \pm 0,7	1,5 - 16,5	0,297
Ghrelina 120'SOG (pg/mL)	14,0 \pm 1,5	1,5 - 38,8	10,8 \pm 1,4	1,5 - 33,0	0,087
AUC Ghrelina (pg-min/mL)	1281,8 \pm 116,1	262 - 3357	1065,9 \pm 89,4	180 - 2506	0,042
GLP-1 basal (ng/mL)	3,6 \pm 0,3	1,3 - 9,8	4,2 \pm 0,4	1,5 - 12,2	<0,001
GLP-1 30'SOG (ng/mL)	4,27 \pm 0,36	1,27 - 11,5	4,77 \pm 0,43	2 - 13,31	0,013
GLP-1 60'SOG (ng/mL)	4,06 \pm 0,36	1,5 - 11,79	4,51 \pm 0,42	1,45 - 12,76	0,007
GLP-1 120'SOG (ng/mL)	3,85 \pm 0,31	1,29 - 10,84	4,19 \pm 0,38	1,48 - 12,01	0,085
AUC GLP-1 (ng-min/mL)	479,1 \pm 39,5	192 - 1304	535,5 \pm 47,7	227 - 1517	0,002

Al analizar las variables analíticas que evalúan función hepática, renal y factores de crecimiento no se objetivaron diferencias significativas tras el tratamiento antibiótico erradicador (resultados no mostrados).

4. CAMBIOS TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR. COMPARATIVA OBESOS - NO OBESOS.

Al realizar la segregación de los pacientes infectados por *H. pylori* en subgrupos de individuos obesos (IMC \geq 30) y no obesos (IMC<30) no se mostraron cambios significativos en los parámetros antropométricos ni cifras de TA tras completar el tratamiento antibiótico erradicador. Sin embargo, las cifras de TA diastólica mostraron niveles discretamente superiores en los pacientes infectados por *H. pylori* obesos tras el tratamiento antibiótico erradicador ($p=0,050$).

4.1. Características Antropométricas y Presión arterial.

Tabla 4.1.1. Cambios características clínicas: pre y post tratamiento erradicador en OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 9)		PostTto Erradicador (n = 8)		P
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Antropometría					
Peso (kg)	89,3 \pm 2,6	78 - 99,3	88,7 \pm 3,5	74,6 - 99,6	0,760
IMC (Kg/m ²)	33,0 \pm 1,2	30 - 40,7	33,2 \pm 1,5	28,4 - 41,5	0,726
Cintura (cm)	105,6 \pm 3,0	97 - 124	105,5 \pm 4,2	91 - 127	0,644
Cadera (cm)	111,7 \pm 2,5	101 - 127	115,1 \pm 3,4	101 - 132	0,178
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	124,9 \pm 4,9	105 - 150	135 \pm 5,2	109 - 159	0,319
Diastólica (mmHg)	79,6 \pm 2,5	71 - 90	88,9 \pm 2,0	83 - 101	0,050

Tabla 4.1.2. Cambios características clínicas: pre y post tratamiento erradicador en NO OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 31)		PostTto Erradicador (n = 30)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Antropometría					
Peso (kg)	67,9 ± 1,6	47,9 - 86,2	68,4 ± 1,6	47,3 - 86,2	1,000
IMC (Kg/m ²)	25,1 ± 0,5	18,3 - 29,5	25,2 ± 0,5	18,0 - 29,2	0,998
Cintura (cm)	88,4 ± 1,7	66 - 103	87,5 ± 1,5	64 - 99	0,361
Cadera (cm)	99,2 ± 1,0	83 - 109	99,7 ± 1,4	72 - 117	0,712
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	123,6 ± 3,1	95 - 166	122,9 ± 4,1	86 - 170	0,913
Diastólica (mmHg)	77,2 ± 1,8	60 - 100	78,3 ± 2,1	60 - 104	0,472

4.2. Metabolismo hidrocarbonado.

Ya hemos expuesto previamente que tras el tratamiento antibiótico erradicador, los pacientes infectados por *H. pylori* disminuían HbA1c ($p = 0,014$) y glucemia tras la SOG en los minutos 60 y 120 ($p=0,016$ y $p=0,014$, respectivamente), sin diferencias significativas en otras variables del metabolismo hidrocarbonado. Al realizar el análisis considerando la presencia o no de obesidad, observamos cómo los cambios observados en relación al metabolismo hidrocarbonado ocurren principalmente en los sujetos no obesos, con descenso de HbA1c ($p=0,010$), y glucosa tras la SOG en los minutos 60 ($p=0,050$) y 120 ($p=0,015$). Además en el subgrupo de pacientes no obesos, se observa cómo la mejoría en los niveles de glucosa se acompaña de un incremento en la secreción de insulina tras el tratamiento antibiótico erradicador, hallando niveles basales de insulina numéricamente superiores y con tendencia a la significación estadística ($p=0,098$), y se adelanta el pico de insulina al minuto 60 tras la SOG con descenso estadísticamente significativo de sus niveles en el minuto 120 ($p=0,039$).

No se establecieron diferencias en ninguno de los subgrupos en relación a los niveles de péptido C ni el índice HOMA-IR.

Tabla 4.2.1 Cambios en el Metabolismo hidrocarbonado de pacientes H.pylori tras tratamiento antibiótico erradicador en OBESOS.

	PreTto Erradicador		PostTto Erradicador		P
	(n = 9)		(n = 8)		
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Estatus glucémico					
HbA1c (%)	5,5 ± 0,2	4,5 - 6,6	5,37 ± 0,2	4,5 - 6,3	0,276
Glucemia basal (mg/dL)	97,4 ± 2,4	88 - 111	99,6 ± 2,3	91 - 109	0,362
Gluc 30´tras SOG (mg/dL)	161,7 ± 11,5	96 - 205	166,8 ± 12,9	105 - 216	0,889
Gluc 60´tras SOG (mg/dL)	184,4 ± 22,4	103 - 323	169,9 ± 17,0	125 - 261	0,123
Gluc 120´tras SOG (mg/dL)	144,1 ± 16,4	100 - 242	135,5 ± 16,2	99 - 234	0,401
AUC glucosa (mg·min/dL)	18935 ± 1770	12060 - 29445	18206 ± 1481	14370 - 25575	0,401
Insulina basal (µU/ml)	14,9 ± 2,8	6,8 - 33,7	14,4 ± 3,8	5,6 - 37,8	0,779
Insulina 30´tras SOG (µU/ml)	57,2 ± 8,1	17,7 - 85,2	72,3 ± 16,3	4,5 - 146,5	0,484
Insulina 60´tras SOG (µU/ml)	116,8 ± 24,6	42,3 - 286,7	85,2 ± 28,5	8,8 - 221,4	0,093
Insulina 120´tras SOG (µU/ml)	96,4 ± 19,9	37,1 - 216	101,2 ± 33,3	6,1 - 280,8	0,674
AUC insulina (µU·min/ml)	10088 ± 1784	3946 - 21875	9256,2 ± 2291	1745 - 20554	0,779
Péptido C (ng/ml)	3,0 ± 0,3	1,9 - 5,2	3,1 ± 0,4	1,6 - 5,3	0,483
HOMA-IR	3,7 ± 0,8	1,5 - 9,2	3,6 ± 1,0	1,3 - 9,7	0,575

Tabla 4.2.2 Cambios en el Metabolismo hidrocarbonado de pacientes H.pylori tras tratamiento antibiótico erradicador en NO OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 31)		PostTto Erradicador (n = 30)		P
	Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Estatus glucémico					
HbA1c (%)	5,4 ± 0,09	4,6 - 7,2	5,27 ± 0,05	4,5 - 6,3	0,010
Glucemia basal (mg/dL)	92,6 ± 1,3	84 - 115	91,8 ± 1,3	76 - 111	0,465
Gluc 30' tras SOG (mg/dL)	153,8 ± 6,2	106 - 230	146,5 ± 5,2	106 - 212	0,238
Gluc 60' tras SOG (mg/dL)	151,0 ± 9,9	62 - 277	141,0 ± 10,9	77 - 284	0,050
Gluc 120' tras SOG (mg/dL)	112,9 ± 5,9	60 - 204	105,4 ± 7,1	56 - 226	0,015
AUC glucosa (mg·min/dL)	16009 ± 756	9825 - 25905	15277 ± 818	9750 - 27435	0,008
Insulina basal (μU/ml)	6,4 ± 0,6	0,4 - 14,6	7,1 ± 0,5	1,5 - 13,0	0,098
Insulina 30' tras SOG (μU/ml)	46,1 ± 4,5	2,2 - 93,1	56,9 ± 5,6	16,3 - 133,9	0,309
Insulina 60' tras SOG (μU/ml)	66,2 ± 8,3	3,1 - 218,1	74,4 ± 10,4	1,2 - 280,8	0,544
Insulina 120' tras SOG (μU/ml)	55,9 ± 6,5	11,3 - 150,8	44,6 ± 5,8	1,9 - 221,2	0,039
AUC insulina (μU·min/ml)	6184,9 ± 560	1038 - 13935	6497 ± 662	1330 - 16646	0,405
Péptido C (ng/ml)	2,1 ± 0,1	1 - 3,1	2,1 ± 0,1	1,1 - 3,0	0,375
HOMA-IR	1,5 ± 0,2	0,1 - 3,7	1,6 ± 0,1	0,3 - 3,1	0,125

4.3. Metabolismo lipídico y parámetros inflamatorios.

Los pacientes infectados por *H. pylori* tras completar tratamiento antibiótico erradicador presentan un perfil lipídico más favorable con niveles medios mayores de HDL-c ($p=0,021$).

Al analizarlo considerando obesidad y no obesidad, se muestra un perfil lipídico más favorable con descenso en los niveles de LDL-c (sin alcanzar significación estadística en ninguno de los subgrupos) con niveles numéricamente superiores de HDL-c y tendencia a la significación estadística en el subgrupo de pacientes no obesos ($p=0,092$).

Tabla 4.3.1. Cambios en el Metabolismo lipídico: pre y post tratamiento erradicador en OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 9)		PostTto Erradicador (n = 8)		P
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Perfil lipídico					
TGs (mg/dL)	100,6 \pm 7,8	68 - 132	100,1 \pm 14,4	55 - 166	0,977
Colest Total (mg/dL)	204,6 \pm 14,8	160 - 304	189,3 \pm 10,1	149 - 221	0,329
LDL-c (mg/dL)	130,5 \pm 9,6	95,4 - 185,4	111,9 \pm 8,4	77,6 - 139,2	0,265
HDL-c (mg/dL)	54,4 \pm 6,8	33 - 105	57,3 \pm 9,4	36 - 121	0,235
Inflamación					
PCR (mg/dL)	3,0 \pm 0,3	3,1 - 13,2	5,1 \pm 1,6	3,1 - 16	0,465

Tabla 4.3.2. Cambios en el Metabolismo lipídico: pre y post tratamiento erradicador en NO OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 31)		PostTto Erradicador (n = 30)		P
	Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Perfil lipídico					
TGs (mg/dL)	96,2 ± 7,8	32 - 264	91,7 ± 6,5	40 - 182	0,627
Colest Total (mg/dL)	191,2 ± 7,2	117 - 304	191,9 ± 7,2	111 - 294	0,302
LDL-c (mg/dL)	118,8 ± 6,8	59,8 - 225,6	119,6 ± 6,5	61,8 - 217,8	0,327
HDL-c (mg/dL)	52,5 ± 1,8	32 - 105	54,9 ± 2,4	38 - 90	0,092
Inflamación					
PCR (mg/dL)	3,7 ± 0,4	3,1 - 13,2	3,1 ± 0,0	3,1 - 4,0	0,116

4.4. Hormonas reguladoras de la ingesta.

4.4.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG.

Tras el tratamiento antibiótico erradicador los niveles de ghrelina basal ($p=0,017$) disminuían de manera significativa así como como el área bajo la curva de ghrelina ($p=0,042$), mientras los niveles de GLP-1 basal ($p<0,001$), a los 30 ($p=0,013$), y a los 60 minutos tras la SOG ($p=0,007$), y el área bajo la curva de GLP-1 ($p=0,002$) se incrementaban. Al evaluar la influencia de la obesidad, observamos cómo los cambios observados en relación a los niveles de ghrelina se produjeron principalmente y de forma significativa únicamente en el subgrupo de sujetos obesos con niveles inferiores de ghrelina basal ($p=0,017$) y en el minuto 120 tras una SOG ($p=0,050$) sin hallar cambios significativos en el subgrupo de individuos no obesos. En relación al comportamiento de GLP-1, encontramos cambios significativos en el subgrupo de sujetos no obesos con incremento significativos de GLP-1 tanto basal ($p=0,001$) como tras la SOG en los minutos 30 ($p=0,025$) y 60 ($p=0,030$) y en el área bajo la curva de GLP-1 ($p=0,010$), mostrando niveles numéricamente superiores en el minuto 120 con tendencia a la significación estadística ($p=0,064$). El subgrupo de individuos obesos, únicamente mostró cambios significativos en el GLP-1 basal, también con incremento tras el tratamiento antibiótico erradicador ($p=0,025$).

Tabla 4.4.1.1 Cambios en los niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG: pacientes H.pylori pre y post-tratamiento antibiótico erradicador en OBESOS.

	PreTto Erradicador (n = 9)		PostTto Erradicador (n = 8)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Hormonas					
Ghrelina basal (pg/mL)	21,3 ± 4,2	11,4 - 45,8	9,4 ± 2,4	1,5 - 21,2	0,017
Ghrelina 30´SOG (pg/mL)	7,4 ± 2,4	1,5 - 22,8	7,3 ± 1,9	1,5 - 16,5	0,735
Ghrelina 60´SOG (pg/mL)	6,4 ± 2,1	1,5 - 20,7	7,3 ± 1,6	1,5 - 14,2	0,753
Ghrelina 120´SOG (pg/mL)	15,8 ± 3,8	1,5 - 38,1	8,3 ± 2,3	1,5 - 15,5	0,050
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	1302,4 ± 277,6	441 - 3357	935,1 ± 170,6	180 - 1748	0,123
GLP-1 basal (ng/mL)	3,1 ± 0,4	1,5 - 5,4	3,8 ± 0,5	1,5 - 5	0,025
GLP-1 30´SOG (ng/mL)	3,5 ± 0,4	1,7 - 5,5	4,0 ± 0,4	2 - 5,3	0,161
GLP-1 60´SOG (ng/mL)	3,4 ± 0,4	1,5 - 5,0	3,9 ± 0,5	1,5 - 5,6	0,069
GLP-1 120´SOG (ng/mL)	3,6 ± 0,4	1,8 - 5,1	3,8 ± 0,5	1,6 - 5,5	0,889
AUC GLP-1 (ng·min/mL)	413,9 ± 46,4	192 - 623	467,1 ± 50,2	227 - 614,7	0,069

Tabla 4.4.1.2 Cambios en los niveles de Ghrelina y GLP-1 tras SOG: pacientes H.pylori pre y post-tratamiento antibiótico erradicador NO OBESOS.

	PreTto Erradicador		PostTto Erradicador		P
	(n = 31)		(n = 30)		
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Hormonas					
Ghrelina basal (pg/mL)	16,8 ± 2,4	1,5 - 59,6	13,9 ± 1,8	1,5 - 38,9	0,144
Ghrelina 30´SOG (pg/mL)	8,6 ± 1,0	1,5 - 23,7	8,0 ± 1,1	1,5 - 25,8	0,370
Ghrelina 60´SOG (pg/mL)	8,1 ± 0,9	1,5 - 19,5	6,8 ± 0,8	1,5 - 16,5	0,334
Ghrelina 120´SOG (pg/mL)	13,4 ± 1,6	1,5 - 38,8	11,5 ± 1,7	1,5 - 33,0	0,387
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	1275,6 ± 128,8	262 - 2978	1100,7 ± 104,1	180 - 2506	0,206
GLP-1 basal (ng/mL)	3,7 ± 0,4	1,6 - 9,8	4,4 ± 0,5	2,1 - 12,2	0,001
GLP-1 30´SOG (ng/mL)	4,5 ± 0,4	1,3 - 11,5	5,0 ± 0,5	2,3 - 13,3	0,025
GLP-1 60´SOG (ng/mL)	4,2 ± 0,4	1,5 - 11,8	4,7 ± 0,5	1,7 - 12,8	0,030
GLP-1 120´SOG (ng/mL)	3,9 ± 0,4	1,3 - 10,8	4,3 ± 0,5	1,5 - 12,0	0,064
AUC GLP-1 (ng·min/mL)	498,7 ± 49,3	199 - 1304	535,8 ± 58,9	249 - 1517	0,010

5. COMPARATIVA GRUPO CONTROL VS PACIENTES INFECTADOS POR H. PYLORI TRAS TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR.

5.1. Características Antropométricas y Presión arterial.

No hubo diferencias significativas en relación a parámetros antropométricos y niveles medios de presión arterial tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto al grupo control.

Tabla 5.1. Diferencias de las Características antropométricas y Presión arterial.

	PostTto erradicador (n = 38)		Grupo CONTROL (n = 20)		P
	Media ± SEM	Rango	Media ± SEM	Rango	
Antropometría					
Peso (kg)	72,6 ± 2,0	47,3 - 99,6	72,5 ± 3,3	51 - 97	0,967
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 0,7	18,1 - 41,5	25,8 ± 1,0	18,1 - 36,8	0,370
Cintura (cm)	91,3 ± 1,9	64 - 127	89,3 ± 3,0	60 - 109	0,553
Cadera (cm)	102,9 ± 1,7	72 - 132	101,9 ± 2,3	84 - 121	0,706
Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	125,4 ± 3,5	86 - 170	120,3 ± 2,0	97 - 138	0,334
Diastólica (mmHg)	80,5 ± 1,8	60 - 104	75,6 ± 2,3	55 - 92	0,107

5.2. Homeostasis del Metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

5.2.1. Estatus glucémico

Tras el tratamiento antibiótico erradicador, desaparecen las diferencias descritas en relación al metabolismo hidrocarbonado entre los pacientes infectados por *H. pylori* y los sujetos sanos. Encontramos niveles numéricamente superiores y tendencia a la significación estadística en los niveles de insulina en el minuto 60 tras una SOG ($p=0,05$) en los individuos sanos respecto de los pacientes tras el tratamiento erradicador.

Tabla 5.2.1. Comparativa Estatus glucémico: *H.pylori* postTto vs grupo control.

	PostTto Erradicador		Grupo CONTROL		P
	(n = 38)		(n = 20)		
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Estatus glucémico					
HbA1c (%)	5,29 ± 0,06	4,5 - 6,3	5,30 ± 0,07	4,8 - 5,9	0,951
Glucemia basal (mg/dL)	93,5 ± 1,2	76 - 111	90,6 ± 2,5	77 - 120	0,249
Gluc 30'SOG (mg/dL)	150,7 ± 5,1	105 - 216	152,9 ± 6,3	113 - 210	0,797
Gluc 60'SOG (mg/dL)	147,1 ± 9,4	77 - 284	158,5 ± 9,9	78 - 233	0,446
Gluc 120'SOG (mg/dL)	111,7 ± 6,8	56 - 234	109,5 ± 7,1	51 - 180	0,831
AUC glucosa (mg·min/dL)	15894 ± 735	9750 - 27435	16360 ± 776	9765 - 21750	0,689
Insulina basal (μU/ml)	8,6 ± 1,0	1,48 - 37,8	8,1 ± 1,1	1,7 - 20	0,732
Insulina 30'SOG (μU/ml)	60,1 ± 6,6	4,45 - 146,5	69,1 ± 10,1	19,1 - 176,6	0,400
Insulina 60'SOG (μU/ml)	76,7 ± 10,0	1,16 - 280,8	114,3 ± 16,5	26,4 - 321	0,050
Insulina 120'SOG (μU/ml)	56,5 ± 8,9	1,92 - 280,8	65,1 ± 10,0	7,8 - 162,6	0,300
AUC insulina (μU·min/ml)	7078 ± 718	1330 - 20554	9291 ± 1230	2543 - 24856	0,092
Péptido C (ng/ml)	2,3 ± 0,1	1,1 - 5,3	2,2 ± 0,2	0,8 - 3,9	0,513
HOMA-IR	2,0 ± 0,3	0,3 - 9,7	1,9 ± 0,3	0,3 - 5,9	0,738

5.2.2. Metabolismo lipídico

Tras el tratamiento antibiótico erradicador, desaparecen las diferencias descritas previamente en HDL-c, asemejándose sus niveles a los individuos sanos.

Tabla 5.2.2. Comparativa Metabolismo lipídico: H. pylori + vs grupo control

	PostTto Erradicador (n = 38)		Grupo CONTROL (n = 20)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Perfil lipídico					
TGs (mg/dL)	93,5 ± 5,9	40 - 182	89,7 ± 9,3	40 - 215	0,721
Colest Total (mg/dL)	191,3 ± 6,0	111 - 294	177,1 ± 8,8	103 - 278	0,178
LDL-c (mg/dL)	118,0 ± 5,4	61,8 - 217,8	102,1 ± 7,6	55 - 189	0,716
HDL-c (mg/dL)	55,4 ± 2,7	36 - 121	57,0 ± 3,5	40 - 89	0,093
Inflamación					
PCR (mg/dL)	3,6 ± 0,3	3,1 - 16	2,2 ± 0,7	3,1 - 15,5	0,350

5.3. Hormonas reguladoras de la ingesta.

5.3.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1.

Tras el tratamiento antibiótico erradicador, los niveles de ghrelina se muestran inferiores respecto al grupo control, con tendencia a la significación estadística en los tiempos basal ($p=0,069$), a los 120 minutos tras la SOG ($p=0,056$) y en el área bajo la curva de ghrelina ($p=0,054$). Tras el tratamiento antibiótico, los niveles de GLP-1 aumentan acercándose a la normalidad, no obstante persisten diferencias significativas respecto al grupo control que mantiene niveles superiores de GLP-1 tanto basal ($p=0,006$), minuto 30 ($p=0,021$), minuto 60 ($p=0,011$) y en el área bajo la curva de GLP-1 ($p=0,033$).

Tabla 5.3.1. Niveles de Ghrelina y GLP-1: H.pylori postTto erradicador vs grupo control.

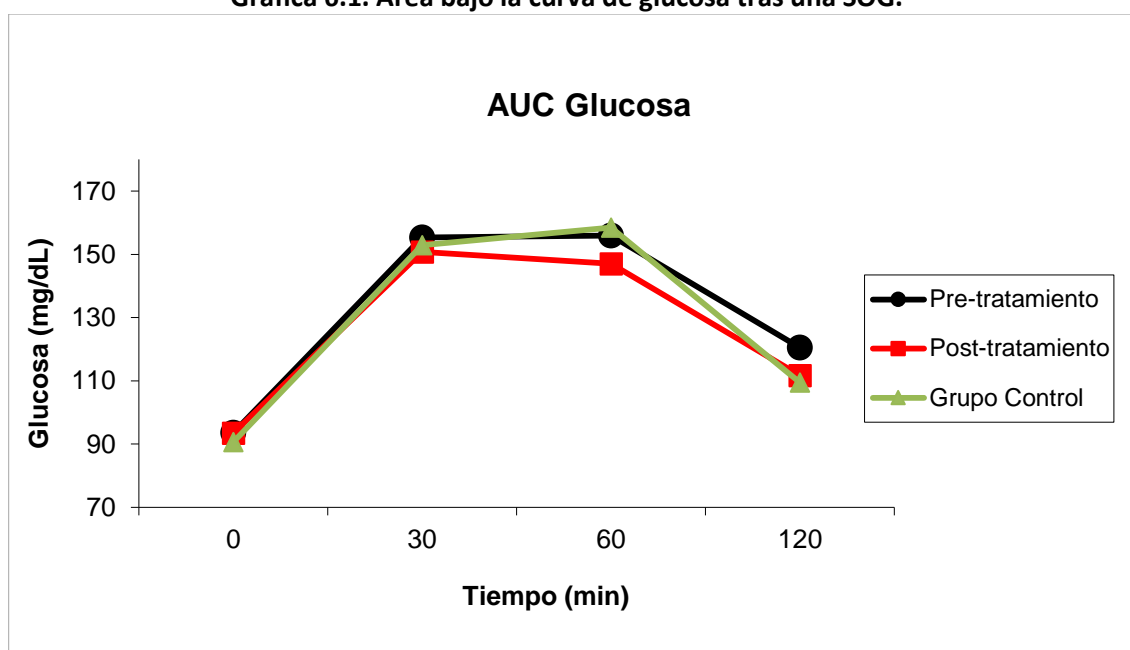
	PostTto Erradicador (n = 38)		Grupo CONTROL (n = 20)		p
	Media \pm SEM	Rango	Media \pm SEM	Rango	
Hormonas					
Ghrelina basal (pg/mL)	13,0 \pm 1,5	1,5 - 38,9	28,4 \pm 6,6	1,5 - 126,5	0,069
Ghrelina 30'SOG (pg/mL)	7,8 \pm 1,0	1,5 - 25,8	16,7 \pm 5,8	1,5 - 109,0	0,149
Ghrelina 60'SOG (pg/mL)	6,9 \pm 0,7	1,5 - 16,5	14,6 \pm 4,4	1,5 - 74,0	0,106
Ghrelina 120'SOG (pg/mL)	10,8 \pm 1,4	1,5 - 33,0	25,3 \pm 7,6	1,5 - 145,8	0,056
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	1066 \pm 89	180 - 2506	2346 \pm 676	494 - 12582	0,054
GLP-1 basal (ng/mL)	4,2 \pm 0,4	1,5 - 12,2	4,8 \pm 0,4	2,5 - 8,7	0,006
GLP-1 30'SOG (ng/mL)	4,8 \pm 0,4	2,0 - 13,3	5,4 \pm 0,4	2,8 - 10,2	0,021
GLP-1 60'SOG (ng/mL)	4,5 \pm 0,4	1,5 - 12,8	5,2 \pm 0,3	3,3 - 8,6	0,011
GLP-1 120'SOG (ng/mL)	4,2 \pm 0,4	1,5 - 12,0	4,7 \pm 0,4	2,0 - 7,9	0,094
AUC GLP-1 (ng·min/mL)	536 \pm 48	227 - 1517	609 \pm 40	426 - 1034	0,033

Al analizar las variables analíticas que evalúan función hepática, renal y factores de crecimiento no se objetivaron diferencias significativas tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto al grupo control (resultados no mostrados).

6. COMPARATIVA METABOLISMO HIDROCARBONADO. Pre y post-tratamiento erradicador respecto grupo control.

6.1. Glucosa

Gráfica 6.1. Área bajo la curva de glucosa tras una SOG.

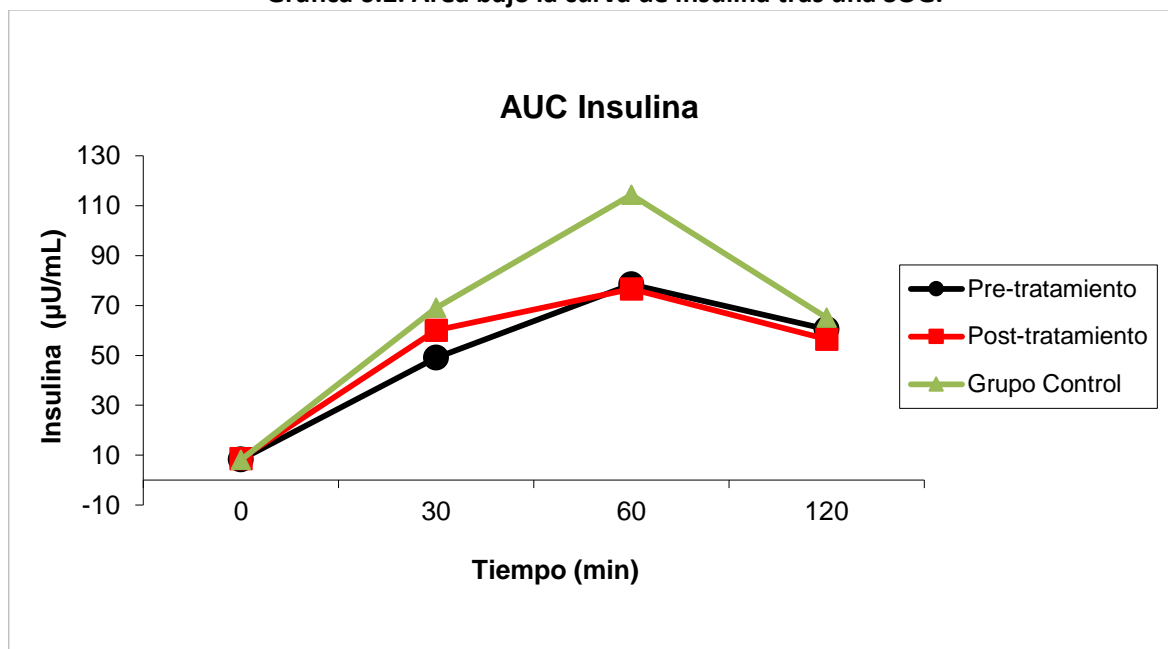


Gráfica 6.1: Área bajo la curva de glucemia tras el test de SOG con 75g (min · mg/dl). Comparativa de pacientes infectados por *H. pylori* pre y post-tratamiento antibiótico erradicador con controles sanos.

Se observa una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado de los paciente infectados por *H. pylori* tras recibir tratamiento antibiótico erradicador, encontrando una disminución en el área bajo la curva (AUC) con respecto a su situación inicial, en relación a un descenso significativo en los niveles de glucosa en los minutos 60 ($p=0,016$) y 120 ($p=0,014$) tras la SOG, como podemos observar en la gráfica.

6.2. Insulina

Gráfica 6.2. Área bajo la curva de Insulina tras una SOG.



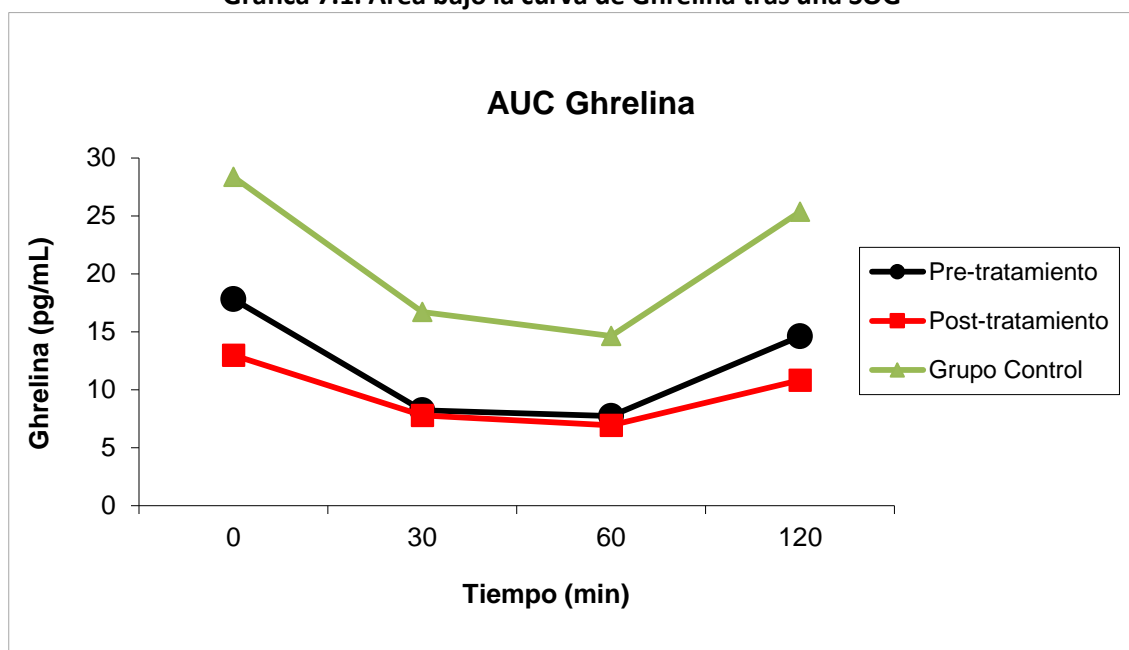
Gráfica 6.2: Área bajo la curva de Insulina tras el test de SOG con 75g ($\mu\text{U}\cdot\text{min}/\text{ml}$). Comparativa de pacientes infectados por *H. pylori* pre y post-tratamiento antibiótico erradicador con controles sanos.

Se observan niveles de insulina superiores en el minuto 60 en los individuos sanos respecto a los pacientes infectados por *H. pylori* previo al tratamiento erradicador ($p=0,037$) y tras el tratamiento antibiótico ($p=0,050$). Se observa una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado de los paciente infectados por *H. pylori* tras recibir tratamiento antibiótico. Observamos cómo se adelanta el pico de insulina en el minuto 30 de una SOG tras el tratamiento antibiótico respecto a la situación inicial con niveles numéricamente superiores y tendencia a la significación estadística ($p=0,085$).

7. COMPARATIVA HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA. PRE Y POST-TRATAMIENTO ERRADICADOR CON GRUPO CONTROL.

7.1. Ghrelina

Gráfica 7.1. Área bajo la curva de Ghrelina tras una SOG

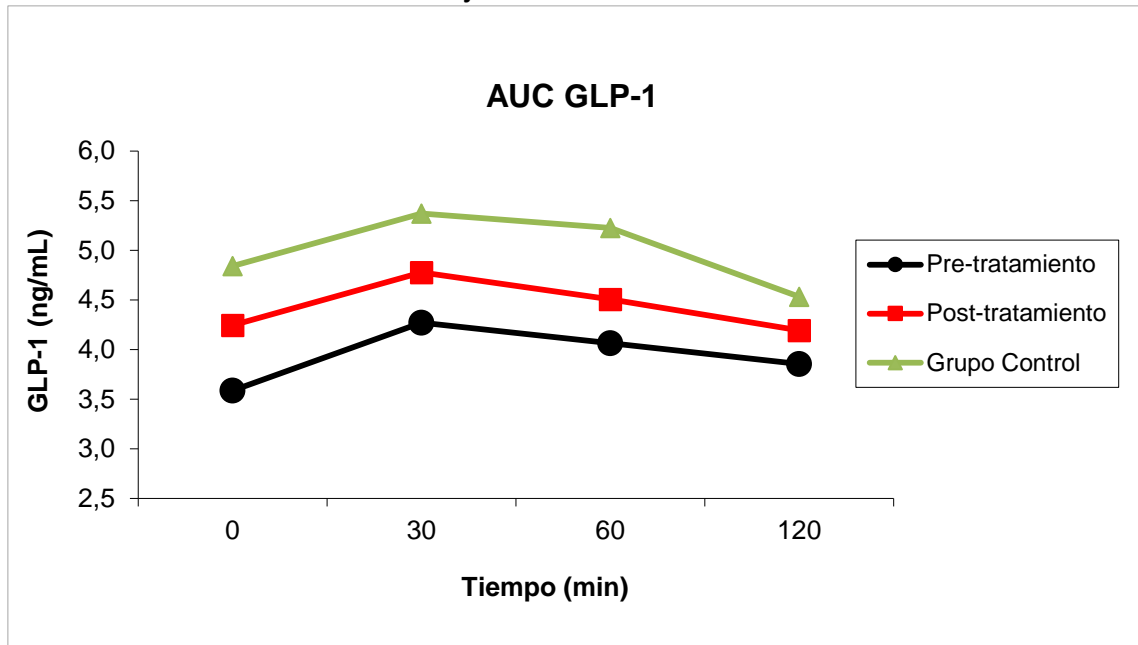


Gráfica 7.1: Niveles de Ghrelina basales y tras el test de SOG con 75g en pacientes infectados por *H. pylori* situación inicial y a los 2 meses post-tratamiento antibiótico erradicador en relación a grupo control.

Los pacientes infectados por *H. pylori* presentan niveles medios de Ghrelina menores que los individuos sanos. Los niveles de ghrelina muestran oscilaciones con la ingesta mostrando aumento manifiesto de sus niveles antes de la ingesta tras una SOG con disminución tras la misma, estas fluctuaciones son más pronunciadas en los pacientes sanos que en los pacientes con infección por *H. pylori*. Además, los niveles de ghrelina de sujetos infectados por *H. pylori* disminuyen tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto a sus niveles previos, manteniéndose fluctuaciones menos pronunciadas con una SOG.

7.2. GLP-1

Gráfica 7.2. Área bajo la curva de GLP-1 tras una SOG.



Gráfica 7.2: Niveles de GLP-1 basales y tras el test de SOG con 75g en pacientes infectados por *H. pylori* situación inicial y a los 2 meses post-tratamiento antibiótico erradicador en relación a grupo control.

Los pacientes infectados por *H. pylori* presentan niveles medios de GLP-1 menores que los individuos sanos. Además, tras el tratamiento antibiótico erradicador aumentan los niveles medios de GLP-1 basales ($p < 0,001$) y en los minutos 30 ($p = 0,013$), 60 ($p = 0,007$), y 120 ($p = 0,085$), quedando más cercanos a los niveles encontrados en individuos sanos. Con la ingesta los niveles de GLP-1 se incrementan inicialmente, para disminuir hasta niveles cercanos a los basales en el minuto 120.

8. CORRELACIONES

8.1. Correlaciones Pacientes infectados por *H. pylori*

8.1.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado.

En la tabla 8.1.1.1 se observan correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes infectados con los niveles de Hba1c ($r=0,377$; $p=0,016$), niveles de péptido C ($r=0,481$; $p=0,002$), y en todos los tiempos tras la SOG ($r=0,356$, $p=0,024$; $r=0,407$, $p=0,009$ y $r=0,490$, $p=0,002$, respectivamente), así como en el área bajo la curva de glucosa ($r=0,403$; $p=0,011$). También existen correlaciones positivas entre el peso con glucemia basal ($r=0,353$; $p=0,025$) y glucemia a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,412$; $p=0,009$). Así mismo, se han establecido correlaciones estadísticamente significativas y positivas entre IMC y los niveles de péptido C ($r=0,611$; $p<0,001$), glucemia basal ($r=0,432$; $p=0,005$), glucemia a los 60 minutos tras la SOG ($r=0,375$; $p=0,017$), glucemia a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,537$; $p<0,001$) y en el área bajo la curva de glucosa ($r=0,349$; $p=0,030$).

Se observan igualmente correlaciones positivas significativas entre el perímetro abdominal con los niveles de péptido C ($r=0,514$; $p=0,001$), glucemia basal ($r=0,347$; $p=0,028$), a los 60 minutos ($r=0,378$; $p=0,016$), a los 120 minutos tras una SOG ($r=0,554$; $p=0,000$) y en el área bajo la curva de glucosa ($r=0,458$; $p=0,003$), así como entre perímetro de cintura con los niveles de péptido C ($r=0,363$; $p=0,036$) y glucemia basal ($r=0,431$; $p=0,005$).

También se mostraron correlaciones positivas estadísticamente significativas entre tensión arterial diastólica con niveles de glucemia en los minutos 60 ($r=0,319$; $p=0,045$) y 120 tras la SOG ($r=0,421$; $p=0,008$).

Tabla 8.1.1.1 Correlación lineal simple entre características clínica con estatus glucémico.

n = 40	HbA1c	Péptido C	Glu basal	Glu 30´	Glu 60´	Glu 120´	AUC Glu
Edad (años)	r= 0,377* p=0,016	r=0,353* p=0,026	r=0,295 p=0,064	r=0,356* p=0,024	r=0,407** p=0,009	r=0,490** p=0,002	r=0,403* p=0,011
Peso (kg)	r=0,074 p=0,648	r=0,481** p=0,002	r=0,353* p=0,025	r=0,155 p=0,340	r=0,252 p=0,116	r=0,412** p=0,009	r=0,307 p=0,057
IMC (kg/m²)	r= 0,132 p= 0,417	r=0,611** p<0,001	r=0,432** p=0,005	r=0,206 p=0,203	r=0,375* p=0,017	r=0,537** p<0,001	r=0,349* p=0,030
Perímetro Abd (cm)	r= 0,120 p= 0,461	r=0,514** p=0,001	r=0,347* p=0,028	r=0,292 p=0,068	r=0,378* p=0,016	r=0,554** p<0,001	r=0,458** p=0,003
Perímetro cintura (cm)	r= -0,020 p=0,902	r=0,363* p=0,036	r=0,431** p=0,005	r=0,059 p=0,719	r=0,078 p=0,632	r=0,141 p=0,391	r=0,078 p=0,637
TA sistólica (mmHg)	r= 0,118 p= 0,468	r=0,004 p=0,978	r=0,126 p=0,437	r=0,184 p=0,256	r=0,106 p=0,514	r=0,190 p=0,246	r=0,181 p=0,271
TA diastólica (mmHg)	r=0,273 p=0,089	r=0,213 p=0,187	r=0,282 p=0,078	r=0,232 p=0,150	r=0,319* p=0,045	r=0,421** p=0,008	r=0,244 p=0,134

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

En la tabla 8.1.1.2 se observan correlaciones positivas y estadísticamente significativas de insulina basal con el peso ($r=0,404$; $p=0,009$), IMC ($r= 0,525$; $p=0,001$), perímetro abdominal ($r=0,387$; $p=0,014$) y de cintura ($r=0,503$; $p=0,001$). También existen una correlación positiva entre perímetro abdominal con insulina en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,346$; $p=0,029$).

Igualmente se observan correlaciones positivas entre la insulina a los 120 minutos tras la SOG con el peso ($r=0,316$; $p=0,049$), IMC ($r=0,423$; $p=0,007$), y perímetro abdominal ($r=0,462$; $p=0,003$) y en el área bajo la curva de insulina con IMC ($r=0,354$; $p=0,027$) y perímetro abdominal ($r=0,383$; $p=0,016$).

El índice HOMA-IR, mostró correlaciones positivas estadísticamente significativas con el peso ($r=0,411$; $p=0,008$), IMC ($r=0,545$; $p<0,001$), perímetro abdominal ($r=0,405$; $p=0,009$) y perímetro de cintura ($r=0,529$; $p<0,001$).

Tabla 8.1.1.2 Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de insulina.

n = 40	Insulina basal	Insulina 30'	Insulina 60'	Insulina 120'	AUC Insulina	HOMA-IR
Edad (años)	$r= 0,106$ $p=0,515$	$r=-0,297$ $p=0,063$	$r=0,301$ $p=0,059$	$r=0,253$ $p=0,120$	$r=0,216$ $p=0,186$	$r=0,032$ $p=0,842$
Peso (kg)	$r=0,404^{**}$ $p=0,009$	$r=0,226$ $p=0,160$	$r=0,284$ $p=0,075$	$r=0,316^{*}$ $p=0,049$	$r=0,294$ $p=0,069$	$r=0,411^{**}$ $p=0,008$
IMC (kg/m ²)	$r= 0,525^{**}$ $p= 0,001$	$r=0,097$ $p=0,552$	$r=0,296$ $p=0,063$	$r=0,423^{**}$ $p=0,007$	$r=0,354^{*}$ $p=0,027$	$r=0,545^{**}$ $p<0,001$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,387^{*}$ $p=0,014$	$r=0,021$ $p=0,899$	$r=0,346^{*}$ $p=0,029$	$r=0,462^{**}$ $p=0,003$	$r=0,383^{*}$ $p=0,016$	$r=0,405^{**}$ $p=0,009$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,503^{**}$ $p=0,001$	$r=0,270$ $p=0,091$	$r=0,148$ $p=0,361$	$r=0,123$ $p=0,454$	$r=0,273$ $p=0,093$	$r=0,529^{**}$ $p<0,001$
TA sistólica (mmHg)	$r=-0,011$ $p=0,945$	$r=-0,153$ $p=0,346$	$r=0,111$ $p=0,496$	$r=0,079$ $p=0,632$	$r=0,142$ $p=0,390$	$R=-254$ $p=0,114$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,152$ $p=0,349$	$r=-0,158$ $p=0,331$	$r=0,025$ $p=0,877$	$r=0,173$ $p=0,292$	$r=0,097$ $p=0,557$	$r=-0,158$ $p=0,331$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.2. Características clínicas y metabolismo lipídico.

En la tabla 8.1.2 se observa una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes infectados por *H. pylori* y los niveles de colesterol total ($r=0,469$; $p=0,003$) y LDL-c ($r=0,396$; $p=0,011$). Se observa también una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de TGs y la TA diastólica ($r=0,354$; $p=0,025$).

Tabla 8.1.2 Correlación lineal simple entre características clínicas y metabolismo lipídico.

n = 40	TGs (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	PCR (mg/dL)
Edad (años)	$r=0,270$ $p=0,092$	$r=0,460^{**}$ $p=0,003$	$r=0,219$ $p=0,174$	$r=0,396^*$ $p=0,011$	$r=0,124$ $p=0,445$
Peso (kg)	$r=0,278$ $p=0,082$	$r=0,109$ $p=0,505$	$r=-0,055$ $p=0,737$	$r=0,095$ $p=0,559$	$r=0,160$ $p=0,323$
IMC (kg/m ²)	$r=0,197$ $p=0,223$	$r=0,172$ $p=0,288$	$r=-0,070$ $p=0,666$	$r=0,194$ $p=0,231$	$r=0,199$ $p=0,219$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,310$ $p=0,052$	$r=0,216$ $p=0,180$	$r=-0,089$ $p=0,585$	$r=0,231$ $p=0,152$	$r=0,091$ $p=0,576$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,052$ $p=0,751$	$r=0,055$ $p=0,737$	$r=0,096$ $p=0,556$	$r=0,023$ $p=0,886$	$r=0,114$ $p=0,483$
TA sistólica (mmHg)	$r=0,297$ $p=0,063$	$r=0,105$ $p=0,518$	$r=0,205$ $p=0,204$	$r=-0,016$ $p=0,922$	$r=-0,112$ $p=0,490$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,354^*$ $p=0,025$	$r=0,192$ $p=0,236$	$r=-0,047$ $p=0,772$	$r=0,171$ $p=0,291$	$r=-0,190$ $p=0,241$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.3. Características clínicas y niveles Ghrelina

Tal como muestra la Tabla 8.1.3, no se encontraron correlaciones significativas entre las características clínicas y los niveles de ghrelina en los pacientes infectados por H. pylori.

Tabla 8.1.3 Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de ghrelina.

n = 40	Ghrelina basal	Ghrelina 30'	Ghrelina 60'	Ghrelina 120'	AUC Ghrelina
Edad (años)	r=0,084 p=0,606	r=-0,201 p=0,213	r=-0,263 p=0,102	r=0,143 p=0,384	r=-0,041 p=0,805
Peso (kg)	r=0,005 p=0,975	r=-0,082 p=0,614	r=-0,149 p=0,360	r=-0,093 p=0,572	r=-0,152 p=0,354
IMC (kg/m²)	r=-0,070 p=0,668	r=-0,107 p=0,513	r=-0,217 p=0,178	r=-0,060 p=0,715	r=-0,142 p=0,388
Perímetro abdomen (cm)	r=-0,022 p=0,891	r=-0,022 p=0,893	r=-0,196 p=0,226	r=-0,083 p=0,617	r=-0,086 p=0,601
Perímetro cintura (cm)	r=0,062 p=0,702	r=-0,088 p=0,588	r=-0,119 p=0,466	r=0,039 p=0,814	r=-0,126 p=0,444
TA sistólica (mmHg)	r=-0,120 p=0,460	r=-0,059 p=0,718	r=-0,187 p=0,248	r=0,025 p=0,882	r=-0,117 p=0,479
TA diastólica (mmHg)	r=-0,039 p=0,810	r=0,051 p=0,754	r=-0,192 p=0,235	r=-0,138 p=0,404	r=-0,130 p=0,430

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.4. Características clínicas y niveles de GLP-1

Tal como muestra la Tabla 8.1.4, no se encontraron correlaciones significativas entre las características clínicas y los niveles de GLP-1 en los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 8.1.4 Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles GLP-1

n = 40	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Edad (años)	r=-0,176 p=0,285	r=-0,183 p=0,259	r=-0,230 p=0,259	r=-0,219 p=0,186	r=-0,127 p=0,441
Peso (kg)	r=-0,096 p=0,561	r=-0,175 p=0,280	r=-0,121 p=0,464	r=-0,130 p=0,437	r=-0,036 p=0,827
IMC (kg/m²)	r=-0,099 p=0,548	r=-0,146 p=0,369	r=-0,117 p=0,477	r=-0,121 p=0,470	r=-0,084 p=0,611
Perímetro abdomen (cm)	r=-0,125 p=0,448	r=-0,189 p=0,242	r=-0,153 p=0,353	r=-0,131 p=0,434	r=-0,044 p=0,792
Perímetro cintura (cm)	r=0,015 p=0,928	r=-0,055 p=0,737	r=-0,008 p=0,962	r=-0,023 p=0,892	r=-0,077 p=0,641
TA sistólica (mmHg)	r=-0,151 p=0,358	r=-0,172 p=0,289	r=-0,201 p=0,219	r=-0,217 p=0,191	r=-0,139 p=0,398
TA diastólica (mmHg)	r=-0,154 p=0,349	r=-0,206 p=0,203	r=-0,256 p=0,116	r=-0,256 p=0,120	r=-0,181 p=0,269

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico

En la tabla 8.1.5 se observan correlaciones positivas y significativas entre los niveles de TGs con HbA1c ($r=0,465$; $p=0,002$), péptido C ($r=0,333$; $p=0,036$), glucosa en el minuto 60 ($r=0,346$; $p=0,029$), minuto 120 tras la SOG ($r=0,340$; $p=0,034$), y con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,367$; $p=0,022$). Asimismo, los niveles de TGs también mostraron correlaciones positivas con el nivel de insulina en el minuto 120 tras la SOG ($r=0,320$; $p=0,047$) y con el índice

HOMA-IR ($r=0,346$; $p=0,029$). También existen correlaciones estadísticamente positiva entre los niveles de PCR y la glucemia basal ($r=0,323$; $p=0,042$). Sin embargo, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre los niveles de HDL-c y la glucosa en el minuto 120 tras la SOG ($r=-0,325$; $p=0,043$), insulina basal ($r=-0,351$; $p=0,026$) e insulina en el minuto 120 tras la SOG ($r=-0,319$; $p=0,048$).

Tabla 8.1.5 Correlación lineal simple entre estatus glucémico y metabolismo lipídico

n = 40	TGs	CT	HDL-c	LDL-c	PCR
Hba1c (%)	$r=0,465^{**}$ $p=0,002$	$r=0,291$ $p=0,069$	$r=-0,068$ $p=0,677$	$r=0,263$ $p=0,102$	$r=0,087$ $p=0,592$
Péptido C (ng/mL)	$r=0,333^*$ $p=0,036$	$r=0,180$ $p=0,266$	$r=-0,198$ $p=0,220$	$r=0,221$ $p=0,171$	$r=-0,051$ $p=0,756$
Glucosa basal (mg/dL)	$r=0,223$ $p=0,167$	$r=0,263$ $p=0,102$	$r=0,131$ $p=0,420$	$r=0,279$ $p=0,081$	$r=0,323^*$ $p=0,042$
Glucosa 30' (mg/dL)	$r=0,199$ $p=0,219$	$r=0,124$ $p=0,447$	$r=-0,082$ $p=0,614$	$r=0,137$ $p=0,400$	$r=0,115$ $p=0,482$
Glucosa 60' (mg/dL)	$r=0,346^*$ $p=0,029$	$r=0,122$ $p=0,451$	$r=-0,179$ $p=0,270$	$r=0,144$ $p=0,376$	$r=0,195$ $p=0,228$
Glucosa 120' (mg/dL)	$r=0,340^*$ $p=0,034$	$r=0,032$ $p=0,845$	$r=-0,325^*$ $p=0,043$	$r=0,052$ $p=0,755$	$r=0,211$ $p=0,197$
AUC Glu (mg·min/dL)	$r=0,367^*$ $p=0,022$	$r=0,108$ $p=0,513$	$r=-0,264$ $p=0,104$	$r=0,131$ $p=0,427$	$r=0,093$ $p=0,572$
Insulina basal (μ U/mL)	$r=0,348$ $p=0,028$	$r=0,065$ $p=0,692$	$r=-0,351^*$ $p=0,026$	$r=0,128$ $p=0,432$	$r=0,045$ $p=0,783$
Insulina 30' (μ U/mL)	$r=-0,077$ $p=0,638$	$r=-0,312$ $p=0,050$	$r=-0,095$ $p=0,558$	$r=-0,308$ $p=0,053$	$r=0,097$ $p=0,552$
Insulina 60' (μ U/mL)	$r=0,248$ $p=0,122$	$r=-0,087$ $p=0,593$	$r=-0,175$ $p=0,279$	$r=-0,078$ $p=0,633$	$r=0,234$ $p=0,146$
Insulina 120' (μ U/mL)	$r=0,320^*$ $p=0,047$	$r=-0,041$ $p=0,803$	$r=-0,319^*$ $p=0,048$	$r=-0,026$ $p=0,876$	$r=0,156$ $p=0,344$
AUC Insulina (μ U·min/mL)	$r=0,304$ $p=0,060$	$r=-0,124$ $p=0,452$	$r=-0,302$ $p=0,061$	$r=-0,112$ $p=0,496$	$r=0,112$ $p=0,498$
HOMA-IR	$r=0,346^*$ $p=0,029$	$r=0,016$ $p=0,923$	$r=-0,304$ $p=0,057$	$r=0,051$ $p=0,754$	$r=0,125$ $p=0,441$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina

En la tabla 8.1.6 se observan correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre los niveles de ghrelina en el minuto 60 y glucosa en el minuto 120 tras la SOG ($r=-0,416$; $p=0,008$) y los niveles de ghrelina en el minuto 120 con niveles de insulina en el minuto 120 tras la SOG ($r=0,316$; $p=0,049$).

Tabla 8.1.6. Correlación lineal simple entre estatus glucémico y niveles de Ghrelina

n = 40	Ghrelina basal	Ghrelina 30'	Ghrelina 60'	Ghrelina 120'	AUC Ghrelina
Hba1c (%)	$r=0,148$ $p=0,361$	$r=-0,092$ $p=0,574$	$r=-0,148$ $p=0,363$	$r=-0,010$ $p=0,952$	$r=0,007$ $p=0,969$
Péptido C (ng/mL)	$r=0,142$ $p=0,381$	$r=-0,015$ $p=0,925$	$r=-0,219$ $p=0,175$	$r=-0,053$ $p=0,749$	$r=-0,092$ $p=0,580$
Glucosa basal (mg/dL)	$r=0,104$ $p=0,521$	$r=0,108$ $p=0,509$	$r=-0,231$ $p=0,152$	$r=-0,035$ $p=0,834$	$r=-0,002$ $p=0,992$
Glucosa 30' (mg/dL)	$r=0,190$ $p=0,239$	$r=0,072$ $p=0,659$	$r=-0,207$ $p=0,201$	$r=0,054$ $p=0,743$	$r=0,028$ $p=0,865$
Glucosa 60' (mg/dL)	$r=0,104$ $p=0,524$	$r=0,152$ $p=0,349$	$r=-0,176$ $p=0,278$	$r=-0,013$ $p=0,935$	$r=0,006$ $p=0,970$
Glucosa 120' (mg/dL)	$r=-0,028$ $p=0,863$	$r=-0,059$ $p=0,720$	$r=-0,416^{**}$ $p=0,008$	$r=-0,110$ $p=0,507$	$r=-0,173$ $p=0,292$
AUC Glu (mg·min/dL)	$r=0,199$ $p=0,225$	$r=0,073$ $p=0,658$	$r=-0,245$ $p=0,132$	$r=-0,031$ $p=0,853$	$r=-0,014$ $p=0,931$
Insulina basal (μ U/mL)	$r=0,124$ $p=0,445$	$r=0,031$ $p=0,851$	$r=-0,083$ $p=0,610$	$r=-0,070$ $p=0,673$	$r=0,035$ $p=0,831$
Insulina 30' (μ U/mL)	$r=0,055$ $p=0,737$	$r=-0,129$ $p=0,428$	$r=-0,092$ $p=0,571$	$r=-0,101$ $p=0,539$	$r=-0,128$ $p=0,438$
Insulina 60' (μ U/mL)	$r=0,053$ $p=0,745$	$r=-0,086$ $p=0,596$	$r=-0,208$ $p=0,198$	$r=-0,101$ $p=0,539$	$r=-0,021$ $p=0,901$
Insulina 120' (μ U/mL)	$r=-0,026$ $p=0,873$	$r=-0,107$ $p=0,518$	$r=-0,300$ $p=0,063$	$r=-0,316^*$ $p=0,049$	$r=-0,154$ $p=0,348$
AUC Insulina (μ U·min/mL)	$r=0,229$ $p=0,162$	$r=-0,106$ $p=0,522$	$r=-0,210$ $p=0,198$	$r=-0,199$ $p=0,224$	$r=-0,107$ $p=0,515$
HOMA-IR	$r=0,219$ $p=0,174$	$r=0,163$ $p=0,315$	$r=-0,145$ $p=0,373$	$r=-0,100$ $p=0,545$	$r=0,036$ $p=0,829$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1

Tal como se expone en la Tabla 8.1.7, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre parámetros del metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1.

Tabla 8.1.7. Correlación lineal simple entre estatus glucémico y niveles de GLP-1.

n = 40	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Hba1c (%)	r=0,262 p=0,107	r=0,286 p=0,074	r=0,260 p=0,110	r=0,221 p=0,182	r=0,221 p=0,182
Péptido C (ng/mL)	r=-0,078 p=0,637	r=-0,045 p=0,783	r=0,061 p=0,714	r=-0,081 p=0,628	r=0,081 p=0,628
Glucosa basal (mg/dL)	r=0,203 p=0,214	r=0,222 p=0,168	r=0,215 p=0,189	r=0,209 p=0,209	r=0,209 p=0,209
Glucosa 30´ (mg/dL)	r=-0,125 p=0,448	r=0,089 p=0,587	r=-0,077 p=0,640	r=-0,086 p=0,607	r=-0,086 p=0,607
Glucosa 60´ (mg/dL)	r=-0,145 p=0,378	r=0,126 p=0,439	r=-0,090 p=0,586	r=0,074 p=0,659	r=-0,074 p=0,659
Glucosa 120´ (mg/dL)	r=-0,050 p=0,768	r=-0,023 p=0,888	r=-0,035 p=0,835	r=-0,024 p=0,888	r=-0,024 p=0,888
AUC Glu (mg·min/dL)	r=-0,131 p=0,425	r=-0,031 p=0,852	r=-0,113 p=0,493	r=-0,033 p=0,844	r=-0,096 p=0,560
Insulina basal (μ U/mL)	r=-0,027 p=0,872	r=0,017 p=0,915	r=0,023 p=0,888	r=0,028 p=0,868	r=0,028 p=0,868
Insulina 30´ (μ U/mL)	r=0,091 p=0,582	r=-0,074 p=0,650	r=-0,078 p=0,636	r=-0,110 p=0,510	r=-0,110 p=0,510
Insulina 60´ (μ U/mL)	r=-0,097 p=0,558	r=-0,089 p=0,584	r=-0,081 p=0,622	r=0,029 p=0,862	r=-0,029 p=0,862
Insulina 120´ (μ U/mL)	r=0,129 p=0,439	r=0,152 p=0,357	r=0,152 p=0,362	r=0,179 p=0,283	r=0,179 p=0,283
AUC Insulina (μ U·min/mL)	r=0,000 p=0,999	r=0,061 p=0,711	r=-0,072 p=0,661	r=-0,014 p=0,931	r=-0,012 p=0,940
HOMA-IR	r=0,020 p=0,902	r=0,020 p=0,902	r=0,022 p=0,891	r=0,064 p=0,698	r=0,030 p=0,856

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina

Tal como se expone en la Tabla 8.1.8, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las fracciones lipídicas y los niveles de ghrelina.

Tabla 8.1.8. Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles ghrelina

n = 40	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
TGs (mg/dL)	r=0,004 p=0,978	r=0,209 p=0,195	r=-0,003 p=0,985	r=-0,090 p=0,584	r=-0,089 p=0,589
Colesterol T (mg/dL)	r=0,023 p=0,886	r=-0,111 p=0,497	r=0,031 p=0,851	r=0,051 p=0,759	r=-0,050 p=0,764
HDL-c (mg/dL)	r=-0,089 p=0,586	r=-0,168 p=0,299	r=-0,200 p=0,216	r=0,061 p=0,710	r=-0,164 p=0,319
LDL-c (mg/dL)	r=0,067 p=0,682	r=-0,120 p=0,462	r=0,097 p=0,552	r=0,056 p=0,735	r=-0,025 p=0,881
PCR (mg/dL)	r=0,026 p=0,874	r=0,205 p=0,204	r=-0,079 p=0,630	r=0,013 p=0,938	r=0,087 p=0,596

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1

En la tabla 8.1.9. se muestra una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de GLP-1 en el minuto 120 tras la SOG y los niveles de PCR (r=0,407; p=0,010).

Tabla 8.1.9 Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles GLP-1

n = 40	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
TGs (mg/dL)	r=-0,012 p=0,942	r=-0,016 p=0,923	r=-0,036 p=0,828	r=-0,021 p=0,899	r=0,024 p=0,886
Colesterol T (mg/dL)	r=-0,013 p=0,938	r=-0,019 p=0,906	r=-0,023 p=0,890	r=-0,015 p=0,928	r=-0,044 p=0,792
HDL-c (mg/dL)	r=0,116 p=0,481	r=0,132 p=0,418	r=0,127 p=0,442	r=0,140 p=0,400	r=0,060 p=0,717
LDL-c (mg/dL)	r=-0,069 p=0,675	r=-0,083 p=0,609	r=-0,079 p=0,631	r=-0,080 p=0,634	r=-0,105 p=0,525
PCR (mg/dL)	r=0,084 p=0,612	r=0,103 p=0,529	r=0,126 p=0,444	r=0,407* p=0,010	r=0,258 p=0,113

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.1.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1

En la tabla 8.1.10 se muestra una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de GLP-1 en el minuto 120 y niveles de ghrelina en el minuto 30 tras la SOG ($r=0,357$; $p=0,026$).

Tabla 8.1.10. Correlación lineal simple entre niveles de ghrelina y GLP-1

n = 40	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Ghrelina basal (pg/mL)	r=0,001 p=0,993	r=-0,044 p=0,787	r=0,016 p=0,922	r=0,034 p=0,838	r=0,167 p=0,310
Ghrelina 30´ (pg/mL)	r=0,084 p=0,612	r=0,014 p=0,934	r=0,110 p=0,506	r=0,357* p=0,026	r=0,200 p=0,222
Ghrelina 60´ (pg/mL)	r=0,171 p=0,297	r=0,095 p=0,559	r=0,204 p=0,213	r=0,217 p=0,191	r=0,288 p=0,076
Ghrelina 120´ (pg/mL)	r=-0,175 p=0,293	r=-0,214 p=0,191	r=-0,157 p=0,346	r=-0,132 p=0,429	r=-0,109 p=0,510
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	r=-0,015 p=0,927	r=0,025 p=0,878	r=0,052 p=0,754	r=0,173 p=0,293	r=0,061 p=0,711

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2. Correlaciones Pacientes infectados por H. pylori Post-tratamiento

8.2.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado.

En la tabla 8.2.1.1 se muestran correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de péptido C con IMC ($r=0,518$; $p=0,001$), perímetro abdominal ($r=0,467$; $p=0,003$), y de cintura ($r=0,328$; $p=0,044$). También existen correlaciones positivas y estadísticamente significativas del peso con glucemia basal ($r=0,481$; $p=0,002$), glucemia a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,388$; $p=0,016$) y el área bajo la curva de glucosa ($r=0,360$; $p=0,027$).

El IMC también muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas con glucemia basal ($r=0,526$; $p=0,001$), glucemia en el minuto 60 ($r=0,523$; $p=0,001$) y 120 tras la SOG ($r=0,507$; $p=0,001$), así como con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,567$; $p<0,001$).

Asimismo, existen correlaciones positivas y estadísticamente significativas del perímetro abdominal con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,552$; $p<0,001$), glucemia basal ($r=0,569$; $p<0,001$), glucemia en el minuto 30 ($r=0,375$; $p=0,020$), minuto 60 ($r=0,468$; $p=0,003$), y minuto 120 tras la SOG ($r=0,517$; $p=0,001$), y del perímetro de cintura con glucemia basal ($r=0,381$; $p=0,018$).

También se encontraron correlaciones positivas y estadísticamente significativas de la TA sistólica con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,394$; $p=0,014$) y glucosa en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,412$; $p=0,01$) y de la TA diastólica con el área bajo la curva de glucosa ($r=0,499$; $p=0,001$), glucemia basal ($r=0,346$; $p=0,033$), glucosa en el minuto 30 ($r=0,331$; $p=0,042$), minuto 60 ($r=0,516$; $p=0,001$), y minuto 120 tras la SOG ($r=0,443$; $p=0,005$).

Tabla 8.2.1.1. Correlación lineal simple entre características clínicas y estatus glucémico

n = 38	HbA1c	Péptido C	Glu basal	Glu 30'	Glu 60'	Glu 120'	AUC Glu
Peso (kg)	r=0,106 p=0,533	r=0,291 p=0,076	r=0,481** p=0,002	r=0,226 p=0,172	r=0,247 p=0,134	r=0,388* p=0,016	r=0,360* p=0,027
IMC (kg/m²)	r=0,169 p=0,318	r=0,518** p=0,001	r=0,526** p=0,001	r=0,283 p=0,085	r=0,523** p=0,001	r=0,507** p=0,001	r=0,567** p<0,001
Perímetro abdomen (cm)	r=0,185 p=0,274	r=0,467** p=0,003	r=0,569** p<0,001	r=0,375* p=0,020	r=0,468** p=0,003	r=0,517** p=0,001	r=0,552** p<0,001
Perímetro cintura (cm)	r=0,147 p=0,386	r=0,328* p=0,044	r=0,381* p=0,018	r=0,143 p=0,392	r=0,120 p=0,471	r=0,286 p=0,081	r=0,212 p=0,202
TA sistólica (mmHg)	r=0,032 p=0,852	r=0,363* p=0,025	r=0,239 p=0,148	r=0,022 p=0,185	r=0,412* p=0,01	r=0,309 p=0,059	r=0,394* p=0,014
TA diastólica (mmHg)	r=0,152 p=0,369	r=0,420** p=0,009	r=0,346* p=0,033	r=0,331* p=0,042	r=0,516** p=0,001	r=0,443** p=0,005	r=0,499** p=0,001

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

En la tabla 8.2.1.2 se muestran correlaciones positivas y estadísticamente significativas de la insulina basal con el peso ($r=0,377$; $p<0,001$), IMC ($r=0,457$; $p=0,004$), perímetro de abdomen ($r=0,338$; $p=0,016$) y TA diastólica ($r=0,359$; $p=0,027$).

Asimismo existen correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre índice HOMA-IR con el peso ($r=0,411$; $p=0,008$), el IMC ($r=0,545$; $p<0,001$) y el perímetro abdominal ($r=0,405$; $p=0,006$).

Tabla 8.2.1.2. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles insulina

n = 38	Insulina basal	Insulina 30'	Insulina 60'	Insulina 120'	AUC Insulina	HOMA-IR
Peso (kg)	$r=0,377^{**}$ $p<0,001$	$r=0,050$ $p=0,765$	$r=-0,033$ $p=0,843$	$r=0,075$ $p=0,654$	$r=0,037$ $p=0,824$	$r=0,411^{**}$ $p=0,008$
IMC (kg/m²)	$r=0,457^{**}$ $p=0,004$	$r=0,089$ $p=0,595$	$r=-0,028$ $p=0,866$	$r=0,174$ $p=0,295$	$r=0,121$ $p=0,469$	$r=0,545^{**}$ $p<0,001$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,388^{*}$ $p=0,016$	$r=0,130$ $p=0,437$	$r=0,000$ $p=1,000$	$r=0,123$ $p=0,463$	$r=0,091$ $p=0,585$	$r=0,405^{**}$ $p=0,006$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,221$ $p=0,183$	$r=-0,019$ $p=0,912$	$r=-0,304$ $p=0,063$	$r=0,033$ $p=0,845$	$r=-0,140$ $p=0,400$	$r=0,529^{**}$ $p<0,001$
TA sistólica (mmHg)	$r=0,246$ $p=0,136$	$r=0,156$ $p=0,351$	$r=0,296$ $p=0,071$	$r=0,041$ $p=0,808$	$r=0,248$ $p=0,134$	$r=-0,254$ $p=0,114$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,359^{*}$ $p=0,027$	$r=0,145$ $p=0,386$	$r=0,294$ $p=0,074$	$r=0,229$ $p=0,167$	$r=0,251$ $p=0,128$	$r=0,158$ $p=0,331$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.2. Características clínicas y metabolismo lipídico.

La tabla 8.2.2. muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de PCR con IMC ($r=0,402$; $p=0,012$) y perímetro de cintura ($r=0,368$; $p=0,023$).

Tabla 8.2.2. Correlación lineal simple entre características clínicas y metabolismo lipídico

n = 38	TGs (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	PCR (mg/dL)
Peso (kg)	$r=0,092$ $p=0,584$	$r=0,120$ $p=0,473$	$r=0,113$ $p=0,498$	$r=0,059$ $p=0,725$	$r=0,214$ $p=0,198$
IMC (kg/m²)	$r=0,294$ $p=0,073$	$r=0,111$ $p=0,508$	$r=-0,018$ $p=0,916$	$r=0,069$ $p=0,679$	$r=0,402^*$ $p=0,012$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,299$ $p=0,068$	$r=0,278$ $p=0,091$	$r=0,060$ $p=0,720$	$r=0,209$ $p=0,208$	$r=0,291$ $p=0,076$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,026$ $p=0,879$	$r=0,081$ $p=0,631$	$r=0,033$ $p=0,846$	$r=0,070$ $p=0,675$	$r=0,368^*$ $p=0,023$
TA sistólica (mmHg)	$r=0,127$ $p=0,448$	$r=0,000$ $p=0,999$	$r=-0,003$ $p=0,987$	$r=-0,062$ $p=0,713$	$r=0,053$ $p=0,750$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,224$ $p=0,176$	$r=-0,015$ $p=0,930$	$r=-0,101$ $p=0,547$	$r=-0,032$ $p=0,847$	$r=0,151$ $p=0,364$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.3. Características clínicas y niveles Ghrelina

La tabla 8.2.3 muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre ghrelina basal con IMC ($r=-0,336$; $p=0,039$) y perímetro abdominal ($r=-0,353$; $p=0,030$), y entre ghrelina en el minuto 120 tras la SOG con TA diastólica ($r=-0,338$; $p=0,038$).

Tabla 8.2.3. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de ghrelina

n = 38	Ghrelina basal	Ghrelina 30'	Ghrelina 60'	Ghrelina 120'	AUC Ghrelina
Peso (kg)	$r=-0,252$ $p=0,128$	$r=0,162$ $p=0,330$	$r=-0,066$ $p=0,694$	$r=-0,136$ $p=0,416$	$r=-0,099$ $p=0,553$
IMC (kg/m ²)	$r=-0,336^*$ $p=0,039$	$r=-0,088$ $p=0,601$	$r=-0,155$ $p=0,354$	$r=-0,273$ $p=0,097$	$r=-0,289$ $p=0,078$
Perímetro abdomen (cm)	$r=-0,353^*$ $p=0,030$	$r=0,000$ $p=0,999$	$r=-0,087$ $p=0,602$	$r=-0,180$ $p=0,280$	$r=-0,207$ $p=0,213$
Perímetro cintura (cm)	$r=-0,158$ $p=0,343$	$r=-0,083$ $p=0,618$	$r=-0,044$ $p=0,795$	$r=-0,117$ $p=0,485$	$r=-0,138$ $p=0,408$
TA sistólica (mmHg)	$r=-0,208$ $p=0,210$	$r=0,124$ $p=0,458$	$r=-0,245$ $p=0,138$	$r=-0,207$ $p=0,212$	$r=-0,196$ $p=0,237$
TA diastólica (mmHg)	$r=-0,131$ $p=0,433$	$r=0,120$ $p=0,475$	$r=-0,213$ $p=0,198$	$r=-0,338^*$ $p=0,038$	$r=-0,207$ $p=0,212$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.4. Características clínicas y niveles de GLP-1

Tal como muestra la Tabla 8.2.4, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre características clínicas y niveles de GLP-1.

Tabla 8.2.4. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles GLP-1

n = 38	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Peso (kg)	r=-0,104 p=0,547	r=-0,152 p=0,368	r=-0,120 p=0,486	r=-0,115 p=0,497	r=0,055 p=0,741
IMC (kg/m²)	r=-0,092 p=0,595	r=-0,131 p=0,440	r=-0,113 p=0,513	r=-0,098 p=0,564	r=-0,011 p=0,946
Perímetro abdomen (cm)	r=-0,119 p=0,491	r=-0,125 p=0,459	r=-0,123 p=0,476	r=-0,103 p=0,543	r=0,030 p=0,860
Perímetro cintura (cm)	r=-0,088 p=0,611	r=-0,162 p=0,337	r=-0,121 p=0,483	r=-0,097 p=0,566	r=-0,186 p=0,264
TA sistólica (mmHg)	r=-0,084 p=0,626	r=-0,020 p=0,905	r=-0,082 p=0,635	r=-0,110 p=0,517	r=-0,045 p=0,789
TA diastólica (mmHg)	r=0,105 p=0,541	r=0,148 p=0,382	r=0,081 p=0,638	r=0,042 p=0,807	r=0,107 p=0,522

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico

En la tabla 8.2.5 observamos correlaciones positivas y estadísticamente significativas de TGs con péptido C ($r=0,525$; $p=0,001$), glucemia a los 60 minutos tras la SOG ($r=0,530$; $p=0,001$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,440$; $p=0,006$), insulina basal ($r=0,480$; $p=0,002$), insulina a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,327$; $p=0,045$), área bajo la curva de insulina ($r=0,362$; $p=0,026$), e índice HOMA-IR ($r=0,475$; $p=0,003$).

Además, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas de HDL-c con glucosa a los 60 minutos tras la SOG ($r=0,440$; $p=0,006$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,406$; $p=0,011$), insulina basal ($r=0,378$; $p=0,019$) e índice HOMA-IR ($r=0,360$; $p=0,026$).

Tabla 8.2.5. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y lipídico

n = 38	TGs	CT	HDL-c	LDL-c	PCR
Hba1c (%)	$r=0,086$ $p=0,614$	$r=0,145$ $p=0,393$	$r=-0,094$ $p=0,578$	$r=0,178$ $p=0,293$	$r=-0,264$ $p=0,115$
Péptido C (ng/mL)	$r=0,525^{**}$ $p=0,001$	$r=0,135$ $p=0,418$	$r=-0,112$ $p=0,505$	$r=0,085$ $p=0,611$	$r=-0,055$ $p=0,745$
Glucosa basal (mg/dL)	$r=0,145$ $p=0,385$	$r=0,253$ $p=0,126$	$r=0,069$ $p=0,682$	$r=0,203$ $p=0,222$	$r=-0,025$ $p=0,879$
Glucosa 30' (mg/dL)	$r=0,218$ $p=0,188$	$r=0,272$ $p=0,098$	$r=-0,105$ $p=0,530$	$r=0,301$ $p=0,066$	$r=-0,258$ $p=0,118$
Glucosa 60' (mg/dL)	$r=0,530^{**}$ $p=0,001$	$r=0,259$ $p=0,117$	$r=-0,440^{**}$ $p=0,006$	$r=0,257$ $p=0,120$	$r=-0,013$ $p=0,940$
Glucosa 120' (mg/dL)	$r=0,277$ $p=0,092$	$r=0,246$ $p=0,137$	$r=-0,294$ $p=0,073$	$r=0,245$ $p=0,139$	$r=-0,004$ $p=0,983$
AUC Glu (mg·min/dL)	$r=0,440^{**}$ $p=0,006$	$r=0,242$ $p=0,144$	$r=-0,406^{*}$ $p=0,011$	$r=0,277$ $p=0,093$	$r=0,027$ $p=0,872$
Insulina basal (μ U/mL)	$r=0,480^{**}$ $p=0,002$	$r=0,059$ $p=0,724$	$r=-0,378^{*}$ $p=0,019$	$r=0,091$ $p=0,586$	$r=0,196$ $p=0,239$
Insulina 30' (μ U/mL)	$r=0,266$ $p=0,107$	$r=0,111$ $p=0,505$	$r=-0,031$ $p=0,854$	$r=0,096$ $p=0,565$	$r=-0,189$ $p=0,257$
Insulina 60' (μ U/mL)	$r=0,211$ $p=0,202$	$r=0,045$ $p=0,789$	$r=-0,114$ $p=0,495$	$r=0,040$ $p=0,810$	$r=-0,199$ $p=0,232$
Insulina 120' (μ U/mL)	$r=0,327^{*}$ $p=0,045$	$r=0,110$ $p=0,509$	$r=-0,135$ $p=0,419$	$r=0,118$ $p=0,480$	$r=-0,171$ $p=0,306$
AUC Insulina (μ U·min/mL)	$r=0,362^{*}$ $p=0,026$	$r=0,009$ $p=0,958$	$r=-0,212$ $p=0,202$	$r=0,012$ $p=0,941$	$r=-0,231$ $p=0,163$
HOMA-IR	$r=0,475^{**}$ $p=0,003$	$r=0,060$ $p=0,721$	$r=-0,360^{*}$ $p=0,026$	$r=0,094$ $p=0,573$	$r=-0,119$ $p=0,477$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina

Tal como muestra la tabla 8.2.6 encontramos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre ghrelina en el minuto 30 tras la SOG y la insulina basal ($r=0,345$; $p=0,034$).

Tabla 8.2.6. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y niveles ghrelina

n = 38	Ghrelina basal	Ghrelina 30'	Ghrelina 60'	Ghrelina 120'	AUC Ghrelina
Hba1c (%)	$r=-0,225$ $p=0,181$	$r=-0,077$ $p=0,651$	$r=-0,118$ $p=0,487$	$r=0,058$ $p=0,734$	$r=-0,095$ $p=0,575$
Péptido C (ng/mL)	$r=-0,260$ $p=0,114$	$r=0,089$ $p=0,596$	$r=-0,174$ $p=0,297$	$r=-0,067$ $p=0,689$	$r=-0,090$ $p=0,593$
Glucosa basal (mg/dL)	$r=-0,264$ $p=0,109$	$r=-0,070$ $p=0,675$	$r=-0,263$ $p=0,111$	$r=-0,197$ $p=0,236$	$r=-0,197$ $p=0,236$
Glucosa 30' (mg/dL)	$r=-0,184$ $p=0,270$	$r=0,054$ $p=0,748$	$r=0,013$ $p=0,938$	$r=-0,170$ $p=0,308$	$r=-0,170$ $p=0,308$
Glucosa 60' (mg/dL)	$r=-0,216$ $p=0,193$	$r=0,094$ $p=0,574$	$r=-0,076$ $p=0,648$	$r=-0,178$ $p=0,286$	$r=-0,091$ $p=0,588$
Glucosa 120' (mg/dL)	$r=-0,174$ $p=0,295$	$r=0,116$ $p=0,489$	$r=0,053$ $p=0,753$	$r=-0,240$ $p=0,147$	$r=-0,065$ $p=0,697$
AUC Glu (mg·min/dL)	$r=-0,183$ $p=0,271$	$r=0,201$ $p=0,226$	$r=0,072$ $p=0,666$	$r=-0,082$ $p=0,626$	$r=-0,061$ $p=0,714$
Insulina basal (μ U/mL)	$r=-0,156$ $p=0,349$	$r=0,345^*$ $p=0,034$	$r=-0,060$ $p=0,718$	$r=-0,130$ $p=0,437$	$r=0,015$ $p=0,929$
Insulina 30' (μ U/mL)	$r=-0,127$ $p=0,448$	$r=-0,094$ $p=0,575$	$r=-0,193$ $p=0,247$	$r=-0,058$ $p=0,732$	$r=-0,076$ $p=0,651$
Insulina 60' (μ U/mL)	$r=-0,037$ $p=0,827$	$r=0,025$ $p=0,883$	$r=-0,107$ $p=0,524$	$r=0,067$ $p=0,688$	$r=0,184$ $p=0,269$
Insulina 120' (μ U/mL)	$r=-0,045$ $p=0,787$	$r=0,162$ $p=0,330$	$r=0,040$ $p=0,809$	$r=-0,063$ $p=0,705$	$r=0,125$ $p=0,456$
AUC Insulina (μ U·min/mL)	$r=0,124$ $p=0,457$	$r=0,244$ $p=0,140$	$r=0,027$ $p=0,872$	$r=0,151$ $p=0,366$	$r=0,130$ $p=0,437$
HOMA-IR	$r=-0,137$ $p=0,414$	$r=0,311$ $p=0,058$	$r=-0,097$ $p=0,562$	$r=-0,097$ $p=0,561$	$r=-0,025$ $p=0,882$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1

Tal como se expone en la tabla 8.2.7 hallamos correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre niveles GLP-1 en el minuto 60 tras la SOG con glucosa en el minuto 60 ($r=0,334$; $p=0,040$) e insulina en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,359$; $p=0,027$).

Asimismo existen correlaciones positivas y estadísticamente positivas entre niveles de insulina en el minuto 120 tras la SOG con niveles de GLP-1 en los minutos 60 ($r=0,372$; $p=0,022$), y 120 tras la SOG ($r=0,350$; $p=0,350$; $p=0,031$), así como con el área bajo la curva de GLP-1 ($r=0,327$; $p=0,045$).

Tabla 8.2.7. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y niveles GLP1

n = 38	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Hba1c (%)	r=-0,073 p=0,678	r=0,021 p=0,904	r=-0,021 p=0,903	r=-0,057 p=0,742	r=-0,038 p=0,821
Péptido C (ng/mL)	r=0,077 p=0,657	r=0,057 p=0,740	r=0,115 p=0,504	r=0,148 p=0,382	r=0,156 p=0,350
Glucosa basal (mg/dL)	r=0,044 p=0,799	r=0,008 p=0,960	r=-0,001 p=0,997	r=0,010 p=0,953	r=-0,104 p=0,534
Glucosa 30´ (mg/dL)	r=0,077 p=0,654	r=0,045 p=0,790	r=0,085 p=0,624	r=0,058 p=0,733	r=0,032 p=0,849
Glucosa 60´ (mg/dL)	r=0,180 p=0,293	r=0,181 p=0,284	r=0,334* p=0,040	r=0,195 p=0,248	r=0,299 p=0,068
Glucosa 120´ (mg/dL)	r=0,202 p=0,238	r=0,175 p=0,301	r=0,177 p=0,302	r=0,173 p=0,306	r=0,047 p=0,780
AUC Glucosa (mg·min/dL)	r=0,184 p=0,269	r=0,086 p=0,608	r=0,239 p=0,149	r=0,189 p=0,256	r=0,206 p=0,214
Insulina basal (µU/mL)	r=-0,020 p=0,910	r=-0,041 p=0,810	r=-0,009 p=0,958	r=0,034 p=0,839	r=0,091 p=0,587
Insulina 30´ (µU/mL)	r=-0,097 p=0,574	r=-0,056 p=0,744	r=-0,063 p=0,716	r=-0,086 p=0,611	r=-0,105 p=0,528
Insulina 60´ (µU/mL)	r=0,095 p=0,583	r=0,157 p=0,352	r=0,359* p=0,027	r=0,099 p=0,561	r=0,309 p=0,059
Insulina 120´ (µU/mL)	r=0,198 p=0,246	r=0,158 p=0,349	r=0,372* p=0,022	r=0,350* p=0,031	r=0,327* p=0,045
AUC Insulina (µU·min/mL)	r=0,139 p=0,405	r=0,175 p=0,294	r=0,305 p=0,062	r=0,297 p=0,070	r=0,259 p=0,116
HOMA-IR	r=0,017 p=0,919	r=-0,062 p=0,712	r=0,123 p=0,464	r=0,098 p=0,559	r=0,079 p=0,639

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina

La tabla 8.2.8 muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas de TGs con niveles de ghrelina en el minuto 120 tras la SOG ($r=0,332$; $p=0,042$), así como entre niveles de colesterol total con niveles de ghrelina basal ($r=0,391$; $p=0,015$) y área bajo la curva de ghrelina ($r=0,343$; $p=0,035$), y de LDL-c con niveles de ghrelina basal ($r=0,346$; $p=0,033$), ghrelina en el minuto 120 tras la SOG ($r=0,354$; $p=0,029$), y área bajo la curva de ghrelina ($r=0,284$; $p=0,031$).

Tabla 8.2.8. Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles ghrelina

n = 38	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
TGs (mg/dL)	$r=-0,310$ $p=0,059$	$r=-0,053$ $p=0,754$	$r=-0,201$ $p=0,226$	$r=-0,332^*$ $p=0,042$	$r=-0,297$ $p=0,070$
Colesterol T (mg/dL)	$r=-0,391^*$ $p=0,015$	$r=-0,222$ $p=0,180$	$r=-0,272$ $p=0,099$	$r=-0,298$ $p=0,069$	$r=-0,343^*$ $p=0,035$
HDL-c (mg/dL)	$r=0,024$ $p=0,884$	$r=0,027$ $p=0,874$	$r=-0,259$ $p=0,117$	$r=0,105$ $p=0,531$	$r=0,044$ $p=0,794$
LDL-c (mg/dL)	$r=-0,346^*$ $p=0,033$	$r=-0,272$ $p=0,099$	$r=-0,159$ $p=0,339$	$r=-0,354^*$ $p=0,029$	$r=-0,351^*$ $p=0,031$
PCR (mg/dL)	$r=-0,233$ $p=0,159$	$r=-0,074$ $p=0,658$	$r=0,009$ $p=0,956$	$r=-0,268$ $p=0,104$	$r=-0,284$ $p=0,084$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1

En la tabla 8.2.9 podemos observar una correlación positiva y estadísticamente significativa entre niveles de GLP-1 basal y PCR ($r=0,333$; $p=0,041$).

Tabla 8.2.9. Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles GLP-1

n = 38	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
TGs (mg/dL)	$r=-0,033$ $p=0,847$	$r=0,016$ $p=0,924$	$r=0,059$ $p=0,732$	$r=0,056$ $p=0,744$	$r=0,243$ $p=0,142$
Colesterol T (mg/dL)	$r=-0,240$ $p=0,158$	$r=-0,196$ $p=0,246$	$r=-0,201$ $p=0,241$	$r=-0,183$ $p=0,277$	$r=-0,162$ $p=0,330$
HDL-c (mg/dL)	$r=-0,022$ $p=0,899$	$r=-0,017$ $p=0,920$	$r=-0,057$ $p=0,741$	$r=-0,038$ $p=0,822$	$r=-0,205$ $p=0,218$
LDL-c (mg/dL)	$r=-0,206$ $p=0,227$	$r=-0,173$ $p=0,306$	$r=-0,170$ $p=0,322$	$r=-0,163$ $p=0,336$	$r=-0,165$ $p=0,322$
PCR (mg/dL)	$r=0,333^*$ $p=0,041$	$r=-0,049$ $p=0,772$	$r=-0,040$ $p=0,818$	$r=-0,047$ $p=0,781$	$r=-0,230$ $p=0,164$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1

Tal como se expone en la Tabla 8.2.10, no encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre niveles de ghrelina y GLP-1.

Tabla 8.2.10. Correlación lineal simple entre niveles de ghrelina y GLP-1

n = 38	GLP-1 basal	GLP-1 30'	GLP-1 60'	GLP-1 120'	AUC GLP-1
Ghrelina basal (pg/mL)	r=0,228 p=0,182	r=0,168 p=0,322	r=0,195 p=0,254	r=0,190 p=0,260	r=0,161 p=0,335
Ghrelina 30' (pg/mL)	r=0,082 p=0,634	r=0,022 p=0,897	r=0,107 p=0,533	r=0,107 p=0,530	r=0,180 p=0,279
Ghrelina 60' (pg/mL)	r=0,149 p=0,386	r=0,090 p=0,595	r=0,184 p=0,283	r=0,173 p=0,305	r=0,115 p=0,493
Ghrelina 120' (pg/mL)	r=-0,161 p=0,349	r=-0,011 p=0,947	r=-0,097 p=0,572	r=-0,120 p=0,478	r=0,010 p=0,954
AUC Ghrelina (pg·min/mL)	r=0,052 p=0,757	r=-0,022 p=0,895	r=0,101 p=0,547	r=0,024 p=0,887	r=0,071 p=0,672

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.2.11. Niveles de Ghrelina pre y post tratamiento antibiótico erradicador.

La tabla 8.2.11. muestra correlaciones estadísticamente significativas y positivas de los niveles séricos de ghrelina tras la erradicación de *H. pylori* basal respecto a los niveles iniciales de ghrelina basal ($r=0,337$; $p=0,039$) y ghrelina en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,515$; $p=0,001$); así como entre los niveles de ghrelina a los 30 minutos tras la SOG post-tratamiento erradicador con los niveles iniciales de ghrelina basal ($r=0,434$; $p=0,007$) y ghrelina en el minuto 30 tras la SOG ($r=0,395$; $p=0,014$). Asimismo, entre los niveles de ghrelina a los 60 minutos tras la SOG después de la erradicación de *H. pylori* con la ghrelina inicial basal ($r=0,329$; $p=0,044$) y en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,503$; $p=0,001$). Y entre la ghrelina a los 120 minutos tras la SOG post-tratamiento erradicador con los niveles de ghrelina basal en el momento inicial ($r=0,360$; $p=0,026$). Encontrando también correlaciones estadísticamente significativas y positivas entre

el área bajo la curva ghrelina tras el tratamiento antibiótico erradicador con los niveles iniciales de ghrelina basal ($r=0,425$; $p=0,008$), y ghrelina en el minuto 60 tras la SOG ($r=0,436$; $p=0,006$).

Sin embargo, se hallaron correlaciones inversas y estadísticamente significativas entre el porcentaje de cambio experimentado por el área bajo la curva de ghrelina con los niveles iniciales de ghrelina basal ($r=-0,366$; $p=0,026$), ghrelina en el minuto 30 ($r=-0,358$; $p=0,030$), 60 ($r=0,382$; $p=0,020$), y 120 tras la SOG ($r=-0,650$; $p=0,000$), así como con el área bajo la curva de ghrelina inicial ($r=-0,696$; $p=0,000$).

No se observaron correlaciones significativa entre el diferencial de peso ni de IMC con los niveles de ghrelina iniciales.

Tabla 8.2.11. Correlación lineal simple entre niveles de ghrelina pre y post tratamiento erradicador

n = 38	Ghrelina basal post	Ghrelina 30' post	Ghrelina 60' post	Ghrelina 120' post	AUC Ghrelina post	% Cambio AUC Ghrelina	DIF peso	DIF IMC
Ghrelina basal pre (pg/mL)	$r=0,337^*$ $p=0,039$	$r=0,434^{**}$ $p=0,007$	$r=0,329^*$ $p=0,044$	$r=0,360^*$ $p=0,026$	$r=0,425^{**}$ $p=0,008$	$r=-0,366^*$ $p=0,026$	$r=-0,031$ $p=0,852$	$r=-0,028$ $p=0,870$
Ghrelina 30' pre (pg/mL)	$r=0,147$ $p=0,377$	$r=0,395^*$ $p=0,014$	$r=0,274$ $p=0,097$	$r=0,159$ $p=0,341$	$r=0,298$ $p=0,069$	$r=-0,358^*$ $p=0,030$	$r=-0,018$ $p=0,913$	$r=-0,029$ $p=0,863$
Ghrelina 60' pre (pg/mL)	$r=0,515^{**}$ $p=0,001$	$r=0,392^*$ $p=0,015$	$r=0,503^{**}$ $p=0,001$	$r=0,119$ $p=0,476$	$r=0,436^{**}$ $p=0,006$	$r=-0,382^*$ $p=0,020$	$r=0,031$ $p=0,855$	$r=0,023$ $p=0,891$
Ghrelina 120' pre (pg/mL)	$r=0,301$ $p=0,070$	$r=0,017$ $p=0,919$	$r=0,177$ $p=0,295$	$r=0,203$ $p=0,227$	$r=0,192$ $p=0,254$	$r=-0,650^{**}$ $p<0,001$	$r=0,028$ $p=0,870$	$r=0,021$ $p=0,902$
AUC Ghrelina pre (pg·min/mL)	$r=0,318$ $p=0,055$	$r=0,254$ $p=0,129$	$r=0,304$ $p=0,067$	$r=0,168$ $p=0,321$	$r=0,281$ $p=0,092$	$r=-0,696^{**}$ $p<0,001$	$r=0,035$ $p=0,837$	$r=0,020$ $p=0,905$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3. Correlaciones Controles

8.3.1. Características clínicas y metabolismo hidrocarbonado.

La Tabla 8.3.1.1 muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre el peso con la HbA1c ($r=0,456$; $p=0,043$), péptido C ($r=0,645$; $p=0,002$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,510$; $p=0,021$), glucemia basal ($r=0,486$; $p=0,030$), glucosa en el minuto 30 ($r=0,497$; $p=0,026$) y 120 tras la SOG ($r=0,470$; $p=0,037$) y del IMC con HbA1c ($r=0,534$; $p=0,015$), péptido C ($r=0,738$; $p<0,001$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,538$; $p=0,014$), glucemia basal ($r=0,581$; $p=0,007$), glucemia en el minuto 60 ($r=0,452$; $p=0,045$) y 120 tras una SOG ($r=0,573$; $p=0,008$).

Además encontramos correlaciones significativas y positivas entre perímetro abdominal con HbA1c ($r=0,593$; $p=0,006$), péptido C ($r=0,796$; $p<0,001$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,469$; $p=0,037$), glucemia basal ($r=0,516$; $p=0,020$) y a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,446$; $p=0,049$) y del perímetro de cintura con HbA1c ($r=0,560$; $p=0,010$), péptido C ($r=0,746$; $p<0,001$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,471$; $p=0,036$), glucemia basal ($r=0,513$; $p=0,021$) y a los 120 minutos tras la SOG ($r=0,494$; $p=0,027$).

Otras correlaciones estadísticamente significativas y positivas son las que se establecen entre edad con péptido C ($r=0,595$; $p=0,006$), TA sistólica con glucemia basal ($r=0,572$; $p=0,008$), y TA diastólica con HbA1c ($r=0,471$; $p=0,036$), péptido C ($r=0,693$; $p=0,001$) y glucemia basal ($r=0,650$; $p=0,002$).

Tabla 8.3.1.1 Correlación lineal simple entre características clínicas y estatus glucémico

n = 20	HbA1c	Péptido C	Glu basal	Glu 30´	Glu 60´	Glu 120´	AUC Glu
Edad (años)	r=0,378 p=0,101	r=0,595** p=0,006	r=0,336 p=0,148	r=0,116 p=0,625	r=0,245 p=0,298	r=0,365 p=0,113	r=0,286 p=0,221
Peso (kg)	r=0,456* p=0,043	r=0,645** p=0,002	r=0,486* p=0,030	r=0,497* p=0,026	r=0,409 p=0,073	r=0,470* p=0,037	r=0,510* p=0,021
IMC (kg/m ²)	r=0,534* p=0,015	r=0,738** p<0,001	r=0,581** p=0,007	r=0,366 p=0,113	r=0,452* p=0,045	r=0,573** p=0,008	r=0,538* p=0,014
Perímetro Abd (cm)	r=0,593** p=0,006	r=0,796** p<0,001	r=0,516* p=0,020	r=0,357 p=0,123	r=0,407 p=0,075	r=0,446* p=0,049	r=0,469* p=0,037
Perímetro cintura (cm)	r=0,560* p=0,010	r=0,746** p<0,001	r=0,513* p=0,021	r=0,253 p=0,282	r=0,431 p=0,058	r=0,494* p=0,027	r=0,471* p=0,036
TA sistólica (mmHg)	r=0,369 p=0,109	r=0,399 p=0,081	r=0,572** p=0,008	r=0,419 p=0,066	r=0,281 p=0,230	r=0,304 p=0,193	r=0,376 p=0,103
TA diastólica (mmHg)	r=0,471* p=0,036	r=0,693** p=0,001	r=0,650** p=0,002	r=0,373 p=0,106	r=0,377 p=0,101	r=0,364 p=0,115	r=0,440 p=0,052

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

Por otro lado, en la tabla 8.3.1.2 se muestran correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de insulina basal con la edad ($r=0,534$; $p=0,015$), el peso ($r=0,627$; $p=0,003$), IMC ($r=0,743$; $p<0,001$), perímetro abdominal ($r=0,716$; $p<0,001$), perímetro de cintura ($r=0,705$; $p=0,001$), TA sistólica ($r=0,532$; $p=0,016$) y TA diastólica ($r=0,685$; $p=0,001$), así como entre el índice HOMA-IR con la edad ($r=0,467$; $p=0,038$), el peso ($r=0,609$; $p=0,004$), el IMC ($r=0,744$; $p<0,001$), perímetro abdominal ($r=0,679$; $p=0,001$), perímetro de cintura ($r=0,684$; $p=0,001$), TA sistólica ($r=0,547$; $p=0,013$) y TA diastólica ($r=0,682$; $p=0,001$). Asimismo, existen correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre la edad con la insulina en el minuto 120 tras la SOG ($r=0,675$; $p=0,001$) y el área bajo la curva de insulina ($r=0,521$; $p=0,019$). También existen correlaciones positivas y estadísticamente significativas del perímetro abdominal con el área bajo la curva de insulina ($r=0,557$; $p=0,011$), insulina en el minuto 60 ($r=0,585$; $p=0,007$) y 120 tras la SOG ($r=0,557$; $p=0,011$), y del perímetro de cintura con el área bajo la curva de insulina ($r=0,460$; $p=0,041$), insulina en el minuto 60 ($r=0,486$; $p=0,030$) y 120 tras la SOG ($r=0,610$; $p=0,004$).

Además se establecen correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre TA diastólica con insulina en el minuto 60 ($r=0,473$; $p=0,035$), 120 tras la SOG ($r=0,508$; $p=0,022$), y área bajo la curva de insulina ($r=0,580$; $p=0,007$).

Tabla 8.3.1.2. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de insulina

n = 20	Insulina basal	Insulina 30´	Insulina 60´	Insulina 120´	AUC Insulina	HOMA-IR
Edad (años)	$r=0,534^*$ $p=0,015$	$r=0,305$ $p=0,190$	$r=0,438$ $p=0,053$	$r=0,675^{**}$ $p=0,001$	$r=0,521^*$ $p=0,019$	$r=0,467^*$ $p=0,038$
Peso (kg)	$r=0,627^{**}$ $p=0,003$	$r=0,186$ $p=0,433$	$r=0,217$ $p=0,359$	$r=0,201$ $p=0,396$	$r=0,234$ $p=0,321$	$r=0,609^{**}$ $p=0,004$
IMC (kg/m²)	$r=0,743^{**}$ $p<0,001$	$r=0,208$ $p=0,379$	$r=0,363$ $p=0,115$	$r=0,493^*$ $p=0,027$	$r=0,400$ $p=0,080$	$r=0,744^{**}$ $p<0,001$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,716^{**}$ $p<0,001$	$r=0,425$ $p=0,062$	$r=0,553^*$ $p=0,012$	$r=0,585^{**}$ $p=0,007$	$r=0,557^*$ $p=0,011$	$r=0,679^{**}$ $p=0,001$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,705^{**}$ $p=0,001$	$r=0,268$ $p=0,253$	$r=0,486^*$ $p=0,030$	$r=0,610^{**}$ $p=0,004$	$r=0,460^*$ $p=0,041$	$r=0,684^{**}$ $p=0,001$
TA sistólica (mmHg)	$r=0,532^*$ $p=0,016$	$r=0,285$ $p=0,223$	$r=0,347$ $p=0,134$	$r=0,290$ $p=0,215$	$r=0,357$ $p=0,122$	$r=0,547^*$ $p=0,013$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,685^{**}$ $p=0,001$	$r=0,366$ $p=0,112$	$r=0,473^*$ $p=0,035$	$r=0,508^*$ $p=0,022$	$r=0,580^{**}$ $p=0,007$	$r=0,682^{**}$ $p=0,001$

******La correlación es significativa en el nivel 0,001; *****La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.2. Características clínicas y metabolismo lipídico.

La tabla 8.3.2 muestra las correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de TGs con el peso ($r=0,526$; $p=0,017$), IMC ($r=0,505$; $p=0,023$), perímetro abdominal ($r=0,645$; $p=0,002$), de cintura ($r=0,651$; $p=0,002$), y TA diastólica ($r=0,513$; $p=0,021$), así como entre los niveles de LDL-c y perímetro abdominal ($r=0,488$; $p=0,029$). Además, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre el HDL-c con el peso ($r=0,549$; $p=0,012$) y perímetro de abdomen ($r=0,475$; $p=0,034$).

Tabla 8.3.2. Correlación lineal simple entre características clínicas y metabolismo lipídico

n = 20	TGs (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	PCR (mg/dL)
Edad (años)	$r=0,408$ $p=0,74$	$r=0,365$ $p=0,113$	$r=-0,173$ $p=0,466$	$r=0,400$ $p=0,081$	$r=-0,052$ $p=0,828$
Peso (kg)	$r=0,526^*$ $p=0,017$	$r=0,047$ $p=0,845$	$r=-0,549^*$ $p=0,012$	$r=0,263$ $p=0,263$	$r=-0,290$ $p=0,215$
IMC (kg/m ²)	$r=0,505^*$ $p=0,023$	$r=0,074$ $p=0,756$	$r=-0,361$ $p=0,118$	$r=0,218$ $p=0,357$	$r=-0,153$ $p=0,520$
Perímetro abdomen (cm)	$r=0,645^{**}$ $p=0,002$	$r=0,285$ $p=0,224$	$r=-0,475^*$ $p=0,034$	$r=0,488^*$ $p=0,029$	$r=-0,355$ $p=0,124$
Perímetro cintura (cm)	$r=0,651^{**}$ $p=0,002$	$r=0,189$ $p=0,424$	$r=-0,386$ $p=0,092$	$r=0,345$ $p=0,141$	$r=-0,211$ $p=0,372$
TA sistólica (mmHg)	$r=0,266$ $p=0,258$	$r=0,155$ $p=0,515$	$r=-0,323$ $p=0,165$	$r=0,262$ $p=0,264$	$r=-0,058$ $p=0,807$
TA diastólica (mmHg)	$r=0,513^*$ $p=0,021$	$r=0,256$ $p=0,276$	$r=-0,240$ $p=0,309$	$r=0,262$ $p=0,265$	$r=-0,025$ $p=0,915$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.3. Características clínicas y niveles Ghrelina

La tabla 8.3.3. muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre la edad con el área bajo la curva de ghrelina ($r=-0,562$; $p=0,009$) y ghrelina a los 30 minutos tras la SOG ($r=-0,618$; $p=0,004$). Asimismo, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas de IMC con ghrelina a los 30 minutos tras la SOG ($r=-0,476$; $p=0,034$), entre perímetro abdominal con área bajo la curva de ghrelina ($r=-0,576$; $p=0,008$), ghrelina basal ($r=-0,448$; $p=0,048$), ghrelina en los minutos 30 ($r=-0,626$; $p=0,003$) y 60 tras la SOG ($r=-0,457$; $p=0,043$), así como entre el perímetro de cintura con el área bajo la curva de ghrelina ($r=-0,620$; $p=0,004$), ghrelina en los minutos 30 ($r=-0,674$; $p=0,001$), 60 ($r=-0,448$; $p=0,047$) y 120 tras la SOG ($r=-0,480$; $p=0,032$).

Tabla 8.3.3. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de ghrelina

n = 20	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
Edad (años)	$r=-0,334$ $p=0,150$	$r=-0,618^{**}$ $p=0,004$	$r=-0,386$ $p=0,093$	$r=-0,301$ $p=0,197$	$r=-0,562^{**}$ $p=0,009$
Peso (kg)	$r=-0,176$ $p=0,457$	$r=-0,115$ $p=0,629$	$r=-0,152$ $p=0,521$	$r=-0,096$ $p=0,688$	$r=-0,292$ $p=0,212$
IMC (kg/m ²)	$r=-0,356$ $p=0,123$	$r=-0,476^*$ $p=0,034$	$r=-0,303$ $p=0,195$	$r=-0,301$ $p=0,198$	$r=-0,442$ $p=0,051$
Perímetro abdomen (cm)	$r=-0,448^*$ $p=0,048$	$r=-0,626^{**}$ $p=0,003$	$r=-0,457^*$ $p=0,043$	$r=-0,403$ $p=0,078$	$r=-0,576^{**}$ $p=0,008$
Perímetro cintura (cm)	$r=-0,410$ $p=0,073$	$r=-0,674^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,448^*$ $p=0,047$	$r=-0,480^*$ $p=0,032$	$r=-0,620^{**}$ $p=0,004$
TA sistólica (mmHg)	$r=-0,086$ $p=0,720$	$r=-0,127$ $p=0,593$	$r=-0,148$ $p=0,533$	$r=-0,178$ $p=0,452$	$r=-0,126$ $p=0,597$
TA diastólica (mmHg)	$r=-0,306$ $p=0,189$	$r=-0,327$ $p=0,160$	$r=-0,139$ $p=0,560$	$r=-0,186$ $p=0,433$	$r=-0,209$ $p=0,377$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.4. Características clínicas y niveles de GLP-1

La tabla 8.3.4. muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre niveles de GLP-1 basal con el peso ($r=-0,460$; $p=0,041$) y el perímetro abdominal ($r=-0,489$; $p=0,029$), así como entre TA diastólica con el área bajo la curva de GLP-1 ($r=-0,528$; $p=0,017$), niveles de GLP-1 en el minuto 30 ($r=-0,497$; $p=0,026$) y minuto 120 tras la SOG ($r=-0,505$; $p=0,023$).

Tabla 8.3.4. Correlación lineal simple entre características clínicas y niveles de GLP-1

n = 20	GLP-1 basal	GLP-1 30'	GLP-1 60'	GLP-1 120'	AUC GLP-1
Edad (años)	$r=0,195$ $p=0,411$	$r=0,226$ $p=0,337$	$r=0,224$ $p=0,343$	$r=0,203$ $p=0,390$	$r=-0,050$ $p=0,835$
Peso (kg)	$r=-0,460^*$ $p=0,041$	$r=-0,194$ $p=0,413$	$r=-0,211$ $p=0,373$	$r=-0,205$ $p=0,386$	$r=-0,218$ $p=0,356$
IMC (kg/m ²)	$r=-0,248$ $p=0,292$	$r=-0,151$ $p=0,524$	$r=-0,203$ $p=0,391$	$r=-0,195$ $p=0,410$	$r=-0,087$ $p=0,715$
Perímetro abdomen (cm)	$r=-0,489^*$ $p=0,029$	$r=-0,272$ $p=0,246$	$r=-0,127$ $p=0,595$	$r=-0,121$ $p=0,611$	$r=-0,207$ $p=0,381$
Perímetro cintura (cm)	$r=-0,115$ $p=0,629$	$r=-0,005$ $p=0,984$	$r=-0,067$ $p=0,779$	$r=-0,026$ $p=0,912$	$r=-0,060$ $p=0,803$
TA sistólica (mmHg)	$r=-0,071$ $p=0,766$	$r=-0,006$ $p=0,980$	$r=-0,010$ $p=0,967$	$r=-0,065$ $p=0,785$	$r=-0,106$ $p=0,656$
TA diastólica (mmHg)	$r=-0,398$ $p=0,082$	$r=-0,497^*$ $p=0,026$	$r=-0,333$ $p=0,152$	$r=-0,505^*$ $p=0,023$	$r=-0,528^*$ $p=0,017$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.5. Metabolismo hidrocarbonado y metabolismo lipídico

La tabla 8.3.5 muestra correlaciones positivas y estadísticamente significativas de TGs con péptido C ($r=0,749$; $p<0,001$), área bajo la curva de glucosa ($r=0,638$; $p=0,002$), índice HOMA-IR ($r=0,560$; $p=0,010$), insulina basal ($r=0,603$; $p=0,005$), glucosa en el minuto 60 ($r=0,461$;

p=0,041), y 120 tras la SOG (r=0,695; p=0,001), así como entre colesterol total e insulina en el minuto 30 tras la SOG (r=0,452; p=0,045), y entre LDL-c con insulina en el minuto 30 (r=0,530;p=0,016) y 60 tras la SOG (r=0,522; p=0,018). Además, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre HDL-c y péptido C (r=-0,456; p=0,043).

Tabla 8.3.5. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y lipídico

n = 20	TGs	CT	HDL-c	LDL-c	PCR
Hba1c (%)	r=0,465* p=0,039	r=0,198 p=0,402	r=-0,201 p=0,396	r=0,261 p=0,266	r=-0,146 p=0,538
Péptido C (ng/mL)	r=0,749** p<0,001	r=0,169 p=0,477	r=-0,456* p=0,043	r=0,270 p=0,249	r=-0,96 p=0,688
Glucosa basal (mg/dL)	r=0,335 p=0,149	r=0,143 p=0,546	r=-0,284 p=0,225	r=0,215 p= 0,362	r=-0,297 p=0,204
Glucosa 30' (mg/dL)	r=0,088 p=0,713	r=-0,077 p=0,748	r=-0,391 p=0,088	r=0,070 p=0,768	r=-0,163 p=0,491
Glucosa 60' (mg/dL)	r=0,318 p=0,171	r=-0,034 p=0,885	r=-0,307 p=0,188	r=0,022 p=0,926	r=-0,260 p=0,269
Glucosa 120' (mg/dL)	r=0,424 p=0,062	r=-0,171 p=0,471	r=-0,425 p=0,062	r=-0,107 p=0,654	r=-0,027 p=0,910
AUC Glucosa (mg·min/dL)	r=0,338 p=0,145	r=-0,079 p=0,741	r=-0,337 p=0,146	r=0,011 p=0,963	r=-0,032 p=0,895
Insulina basal (μU/mL)	r=0,603** p=0,005	r=0,243 p=0,301	r=-0,409 p=0,073	r=0,323 p=0,165	r=-0,178 p=0,454
Insulina 30' (μU/mL)	r=0,361 p=0,118	r=0,452* p=0,045	r=-0,108 p=0,650	r=0,530* p=0,016	r=-0,088 p=0,712
Insulina 60' (μU/mL)	r=0,461* p=0,041	r=0,424 p=0,062	r=-0,160 p=0,500	r=0,522* p=0,018	r=-0,109 p=0,646
Insulina 120' (μU/mL)	r=0,695** p=0,001	r=0,283 p=0,226	r=-0,264 p=0,260	r=0,278 p=0,235	r=-0,063 p=0,792
AUC Insulina (μU·min/mL)	r=0,638** p=0,002	r=0,463 p=0,002	r=-0,240 p=0,308	r=-0,193 p=0,415	r=0,040 p=0,869
HOMA-IR	r=0,560* p=0,010	r=0,184 p=0,437	r=-0,345 p=0,137	r=0,253 p=0,283	r=0,071 p=0,766

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.6. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de Ghrelina

La tabla 8.3.6. muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre la ghrelina basal con péptido C ($r=-0,609$; $p=0,004$), glucosa en el minuto 60 ($r=-0,445$; $p=0,049$) y minuto 120 tras la SOG ($r=-0,485$; $p=0,030$) y con insulina basal ($r=-0,499$; $p=0,025$).

Asimismo, existen correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre la ghrelina a los 30 minutos de la SOG con péptido C ($r=-0,638$; $p=0,002$), glucosa en el minuto 60 ($r=-0,584$; $p=0,007$) y minuto 120 tras la SOG ($r=-0,521$; $p=0,019$), área bajo la curva de glucosa ($r=-0,587$; $p=0,006$), insulina basal ($r=-0,444$; $p=0,049$) e insulina a los 120 minutos tras la SOG ($r=-0,514$; $p=0,021$).

También existen correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre la ghrelina a los 60 minutos de la SOG con péptido C ($r=-0,515$; $p=0,020$), glucosa en el minuto 60 ($r=-0,508$; $p=0,022$) y minuto 120 tras la SOG ($r=-0,627$; $p=0,003$), área bajo la curva de glucosa ($r=-0,557$; $p=0,011$) e insulina basal ($r=-0,444$; $p=0,049$).

Además, se encontraron correlaciones estadísticamente significativas y negativas entre la ghrelina a los 120 minutos tras la SOG con péptido C ($r=-0,500$; $p=0,025$) y glucosa a los 60 minutos de la SOG ($r=-0,451$; $p=0,046$), y entre el área bajo la curva de ghrelina con péptido C ($r=-0,672$; $p=0,001$), glucosa a los 60 minutos ($r=-0,531$; $p=0,016$) y 120 minutos tras la SOG ($r=-0,574$; $p=0,008$), área bajo la curva de glucosa ($r=-0,538$, $p=0,014$), insulina basal ($r=-0,528$; $p=0,017$) e insulina a los 120 minutos tras la SOG ($r=-0,462$; $p=0,040$).

Tabla 8.3.6. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y niveles ghrelina

n = 20	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
Hba1c (%)	r=-0,154 p=0,516	r=-0,275 p=241	r=-0,243 p=0,302	r=-0,144 p=546	r=-0,155 p=515
Péptido C (ng/mL)	r=-0,609** p=0,004	r=-0,638** p=0,002	r=-0,515* p=0,020	r=-0,500* p=0,025	r=-0,672** p=0,001
Glucosa basal (mg/dL)	r=-0,168 p=0,480	r=-0,340 p=0,143	r=-0,299 p=0,200	r=-0,233 p=0,324	r=-0,176 p=0,457
Glucosa 30´ (mg/dL)	r=-0,076 p=0,750	r=-0,097 p=0,684	r=-0,117 p=0,624	r=-0,088 p=0,712	r=-0,071 p=0,765
Glucosa 60´ (mg/dL)	r=-0,445* p=0,049	r=-0,584** p=0,007	r=-0,508* p=0,022	r=-0,451* p=0,046	r=-0,531* p=0,016
Glucosa 120´ (mg/dL)	r=-0,485* p=0,030	r=-0,521* p=0,019	r=-0,627** p=0,003	r=-0,341 p=0,141	r=-0,574** p=0,008
AUC Glucosa (mg·min/dL)	r=-0,430 p=0,058	r=-0,587** p=0,006	r=-0,557* p=0,011	r=-0,386 p=0,092	r=-0,538* p=0,014
Insulina basal (µU/mL)	r=-0,499* p=0,025	r=-0,444* p=0,049	r=-0,444* p=0,049	r=-0,405 p=0,077	r=-0,528* p=0,017
Insulina 30´ (µU/mL)	r=-0,259 p=0,269	r=-0,230 p=0,329	r=-0,163 p=0,493	r=-0,233 p=0,322	r=-0,078 p=0,743
Insulina 60´ (µU/mL)	r=-0,425 p=0,061	r=-0,407 p=0,075	r=-0,323 p=0,164	r=-0,356 p=0,123	r=-0,316 p=0,175
Insulina 120´ (µU/mL)	r=-0,307 p=0,188	r=-0,514* p=0,021	r=-0,420 p=0,065	r=-0,186 p=0,431	r=-0,462* p=0,040
AUC Insulina (µU·min/mL)	r=-0,347 p=0,133	r=-0,432 p=0,057	r=-0,223 p=0,345	r=-0,223 p=0,346	r=-0,340 p=0,143
HOMA-IR	r=-0,427 p=0,060	r=-0,386 p=0,093	r=-0,363 p=0,116	r=-0,317 p=0,173	r=-0,441 p=0,052

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.7. Metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1

La tabla 8.3.7 muestra correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre los niveles de GLP-1 basal con péptido C ($r=-0,579$; $p=0,008$), glucosa a los 30 minutos tras la SOG ($r=-0,464$; $p=0,039$), insulina en el minuto 30 ($r=-0,644$; $p=0,002$) y en el minuto 60 tras la SOG ($r=-0,716$; $p<0,001$), y área bajo la curva de insulina ($r=-0,675$; $p=0,001$).

También encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre niveles de GLP-1 a los 30 minutos tras la SOG con péptido C ($r=-0,467$; $p=0,038$), glucosa a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,498$; $p=0,026$), insulina a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,657$; $p=0,002$) y área bajo la curva de insulina ($r=-0,546$; $p=0,013$).

Además, existen correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre los niveles de GLP-1 a los 60 minutos tras la SOG con glucosa a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,461$; $p=0,041$), insulina a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,537$; $p=0,015$) y área bajo la curva de insulina ($r=-0,463$; $p=0,040$), y de niveles de GLP-1 a los 120 minutos tras la SOG con glucosa a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,485$; $p=0,030$), insulina a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,593$; $p=0,006$), y área bajo la curva de insulina ($r=-0,527$; $p=0,017$).

Asimismo, hallamos correlaciones estadísticamente significativas y negativas entre el área bajo la curva de GLP-1 con péptido C ($r=-0,467$; $p=0,038$), glucosa a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,448$; $p=0,048$), insulina a los 60 minutos tras la SOG ($r=-0,614$; $p=0,004$) y área bajo la curva de insulina ($r=-0,469$; $p=0,037$).

Tabla 8.3.7. Correlación lineal simple entre metabolismo hidrocarbonado y niveles de GLP-1

n = 20	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Hba1c (%)	r=-0,406 p=0,076	r=-0,358 p=0,121	r=-0,371 p=0,107	r=-0,323 p=0,165	r=-0,323 p=0,165
Péptido C (ng/mL)	r=-0,579** p=0,008	r=-0,467* p=0,038	r=-0,319 p=0,170	r=-0,394 p=0,086	r=-0,467* p=0,038
Glucosa basal (mg/dL)	r=-0,434 p=0,056	r=-0,308 p=0,186	r=-0,336 p=0,148	r=-0,281 p=0,230	r=-0,296 p=0,206
Glucosa 30´ (mg/dL)	r=-0,464* p=0,039	r=-0,377 p=0,101	r=-0,362 p=0,116	r=-0,366 p=0,113	r=-0,401 p=0,080
Glucosa 60´ (mg/dL)	r=-0,415 p=0,069	r=-0,498* p=0,026	r=-0,461* p=0,041	r=-0,485* p=0,030	r=-0,448* p=0,048
Glucosa 120´ (mg/dL)	r=-0,085 p=0,721	r=-0,060 p=0,802	r=-0,125 p=0,599	r=-0,134 p=0,574	r=-0,119 p=0,617
AUC Glucosa (mg·min/dL)	r=-0,388 p=0,091	r=-0,409 p=0,073	r=-0,387 p=0,092	r=-0,442 p=0,051	r=-0,404 p=0,078
Insulina basal (µU/mL)	r=-0,275 p=0,241	r=-0,221 p=0,349	r=-0,215 p=0,363	r=-0,237 p=0,315	r=-0,294 p=0,208
Insulina 30´ (µU/mL)	r=-0,644** p=0,002	r=-0,439 p=0,053	r=-0,367 p=0,111	r=-0,333 p=0,151	r=-0,397 p=0,083
Insulina 60´ (µU/mL)	r=-0,716** p<0,001	r=-0,657** p=0,002	r=-0,537* p=0,015	r=-0,593** p=0,006	r=-0,614** p=0,004
Insulina 120´ (µU/mL)	r=-0,248 p=0,291	r=-0,217 p=0,358	r=-0,251 p=0,285	r=-0,443 p=0,050	r=-0,326 p=0,160
AUC Insulina (µU·min/mL)	r=-0,675** p=0,001	r=-0,546* p=0,013	r=-0,463* p=0,040	r=-0,527* p=0,017	r=-0,469* p=0,037
HOMA-IR	r=-0,389 p=0,090	r=-0,283 p=0,227	r=-0,132 p=0,578	r=-0,284 p=0,226	r=-0,308 p=0,186

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.8. Metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina

La tabla 8.3.8 recoge las correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre niveles de TGs con área bajo la curva de ghrelina ($r=-0,648$; $p=0,001$), ghrelina basal ($r=-0,667$; $p=0,001$), ghrelina en el minuto 30 ($r=-0,596$; $p=0,006$), minuto 60 tras la SOG ($r=-0,608$; $p=0,004$), y de colesterol total con ghrelina basal ($r=-0,481$; $p=0,032$).

Tabla 8.3.8. Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles de Ghrelina

n = 20	Ghrelina basal	Ghrelina 30'	Ghrelina 60'	Ghrelina 120'	AUC Ghrelina
TGs (mg/dL)	$r=-0,667^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,596^{**}$ $p=0,006$	$r=-0,608^{**}$ $p=0,004$	$r=-0,427$ $p=0,060$	$r=-0,684^{**}$ $p=0,001$
Colesterol T (mg/dL)	$r=-0,481^{*}$ $p=0,032$	$r=-0,165$ $p=0,487$	$r=-0,169$ $p=0,477$	$r=-0,403$ $p=0,078$	$r=-0,290$ $p=0,216$
HDL-c (mg/dL)	$r=0,098$ $p=0,681$	$r=0,198$ $p=0,404$	$r=0,262$ $p=0,262$	$r=0,006$ $p=0,980$	$r=0,257$ $p=0,275$
LDL-c (mg/dL)	$r=-0,409$ $p=0,073$	$r=-0,242$ $p=0,304$	$r=-0,188$ $p=0,427$	$r=-0,417$ $p=0,067$	$r=-0,330$ $p=0,155$
PCR (mg/dL)	$r=-0,049$ $p=0,836$	$r=0,000$ $p=1,000$	$r=0,018$ $p=0,941$	$r=0,057$ $p=0,810$	$r=-0,071$ $p=0,766$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.9. Metabolismo lipídico y niveles de GLP-1

Como se expone en la tabla 8.3.9, encontramos correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre niveles de TGs con niveles de GLP-1 a los 30 minutos tras la SOG ($r=-0,480$; $p=0,032$) y correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles de HDL-c y niveles de GLP-1 basal ($r=0,469$; $p=0,037$).

Tabla 8.3.9. Correlación lineal simple entre metabolismo lipídico y niveles de GLP-1

n = 20	GLP-1 basal	GLP-1 30'	GLP-1 60'	GLP-1 120'	AUC GLP-1
TGs (mg/dL)	$r=-0,390$ $p=0,089$	$r=-0,480^*$ $p=0,032$	$r=-0,369$ $p=0,110$	$r=-0,417$ $p=0,067$	$r=-0,410$ $p=0,073$
Colesterol T (mg/dL)	$r=-0,042$ $p=0,860$	$r=-0,144$ $p=0,544$	$r=0,089$ $p=0,710$	$r=0,032$ $p=0,895$	$r=-0,030$ $p=0,900$
HDL-c (mg/dL)	$r=0,469^*$ $p=0,037$	$r=0,228$ $p=0,333$	$r=0,315$ $p=0,176$	$r=0,250$ $p=0,287$	$r=0,334$ $p=0,150$
LDL-c (mg/dL)	$r=-0,202$ $p=0,392$	$r=-0,184$ $p=0,439$	$r=0,172$ $p=0,468$	$r=0,050$ $p=0,833$	$r=0,068$ $p=0,775$
PCR (mg/dL)	$r=0,073$ $p=0,759$	$r=0,071$ $p=0,776$	$r=0,000$ $p=1,000$	$r=-0,233$ $p=0,322$	$r=-0,040$ $p=0,869$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

8.3.10. Niveles de Ghrelina y niveles de GLP-1

Como se expone en la tabla 8.3.10 no se observan correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de GLP-1 y ghrelina.

Tabla 8.3.10. Correlación lineal simple entre niveles de ghrelina y GLP-1

n = 20	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Ghrelina basal (pg/mL)	r=0,090 p=0,705	r=0,021 p=0,930	r=0,062 p=0,796	r=0,045 p=0,850	r=0,192 p=0,416
Ghrelina 30´ (pg/mL)	r=0,032 p=0,895	r=0,019 p=0,937	r=0,007 p=0,975	r=0,026 p=0,912	r=0,242 p=0,303
Ghrelina 60´ (pg/mL)	r=0,060 p=0,801	r=0,003 p=0,989	r=0,019 p=0,936	r=0,058 p=0,807	r=0,120 p=0,613
Ghrelina 120´ (pg/mL)	r=-0,115 p=0,630	r=0,047 p=0,845	r=-0,079 p=0,742	r=-0,096 p=0,686	r=-0,086 p=0,719
ACU Ghrelina (pg·min/mL)	r=0,056 p=0,816	r=0,177 p=0,454	r=0,124 p=0,602	r=0,112 p=0,638	r=0,104 p=0,663

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

9. ANÁLISIS ENCUESTA DIETÉTICA

Para el grupo de pacientes infectados por *H. pylori* y grupo control, la ingesta media de energía fue de 1689 y 1747Kcal/día, respectivamente. La ingesta total de proteínas, carbohidratos y lípidos en los grupos casos y control representó aproximadamente el 17 y 20%, el 37 y 33%, el 43 y 44% de la ingesta total energética respectivamente.

La ingesta dietética de polifenoles total fue de 444,3 mg/día para el grupo de pacientes infectados por *H. pylori* y de 558,6 mg/día para el grupo control.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la ingesta de energía, nutrientes y polifenoles totales en la dieta.

Tabla 8.1 Evaluación dietética de nutrientes e ingesta total de polifenoles.

	Grupo <i>H. pylori</i> +		Grupo CONTROL		P
	(n = 40)		(n = 20)		
	<i>Media</i> ± SEM	<i>Rango</i>	<i>Media</i> ± SEM	<i>Rango</i>	
Energía total (Kcal/día)	1688,7 ± 74,1	1533,5 - 1843,8	1747,3 ± 149,3	1317 - 2498	0,73
Proteínas (g/día)	72,9 ± 3,5	65,7 - 80,2	86,0 ± 12,1	63,8 - 156	0,33
Carbohidratos (g/día)	156,4 ± 6,9	142,0 - 170,8	143,3 ± 16,2	92,4 - 225	0,48
Fibra dietética (g/día)	15,5 ± 1,0	13,5 - 17,5	13,6 ± 1,6	8,6 - 19,7	0,34
Azúcares (g/día)	66,1 ± 6,0	53,6 - 78,5	55,9 ± 8,4	30 - 86,9	0,35
Total Lípidos (g/día)	80,9 ± 5,3	69,8 - 91,9	84,8 ± 5,7	68,3 - 105	0,62
SFA (g/día)	24,9 ± 1,8	21,1 - 28,8	24,9 ± 2,2	14,9 - 32,3	0,99
MUFA(g/día)	39,4 ± 2,6	33,9 - 44,9	40,4 ± 2,2	32,6 - 46,1	0,77
PUFA (g/día)	9,8 ± 0,7	8,2 - 11,3	11,4 ± 1,4	7,4 - 18,6	0,33
Colesterol (g/día)	283,4 ± 20,5	240,5 - 326,2	332,7 ± 45,5	214 - 584	0,35
Alcohol (g/día)	2,2 ± 0,8	0,4 - 3,9	5,8 ± 3,5	0 - 21	0,14
Polifenoles T (mg/día)	558,6 ± 49,1	455,8 - 661,4	444,4 ± 63,7	192 - 624	0,18

	Grupo H. pylori + (n = 40)		Grupo CONTROL (n = 20)		P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Rango</i>	
Minerales					
Calcio (mg/día)	643,2 ± 49,5	539,5 - 746,78	668,4 ± 109,3	411 - 1244	0,84
Hierro (mg/día)	10,4 ± 0,5	9,3 - 11,5	12,2 ± 2,3	7,7 - 25,5	0,47
Yodo (mg/día)	83,9 ± 5,2	73,1 - 94,67	90,8 ± 16,5	51,3 - 153	0,60
Magnesio (mg/día)	227 ± 11,1	203,8 - 250,19	236,1 ± 27,8	157 - 379	0,77
Zinc (mg/día)	7,7 ± 0,4	6,9 - 8,49	8,5 ± 0,7	6,5 - 11,9	0,34
Selenio (mg/día)	90,6 ± 6,0	78,1 - 103,06	111,8 ± 22,1	71,8 - 238	0,38
Sodio (mg/día)	2001,2 ± 155,2	1676,3 - 2326,1	1924,9 ± 116,7	1521 - 2292	0,70
Potasio (mg/día)	2415,3 ± 124,9	2153,9 - 2676,7	2493,1 ± 199,5	1708 - 3276	0,75
Fósforo (mg/día)	1128 ± 60,7	1000,9 - 1255,1	1221 ± 154,7	824 - 2001	0,59
Flúor (mg/día)	270,7 ± 34,5	198,5 - 342,8	281,3 ± 31,5	197 - 448	0,82
Vitaminas					
Vitamina B1 (mg/día)	1 ± 0,07	0,9 - 1,1	1,5 ± 0,3	1 - 3,4	0,20
Vitamina B2 (mg/día)	1,3 ± 0,08	1,09 - 1,4	1,6 ± 0,4	0,8 - 4	0,23
Vitamina B3 (mg/día)	29,3 ± 1,4	26,4 - 32,1	39,7 ± 7,8	23,9 - 84,9	0,12
Vitamina B6 (mg/día)	1,7 ± 0,1	1,5 - 1,9	2,0 ± 0,5	1,1 - 4,9	0,49
Ácido fólico (µg/día)	206,9 ± 11,4	183,1 - 230,7	215,4 ± 38,1	124 - 423	0,84
Vitamina C (mg/día)	101,2 ± 10,4	79,4 - 123,1	84,0 ± 6,6	56,5 - 108	0,18
Retinol (µg/día)	387,6 ± 115,8	145,2 - 630,0	309,9 ± 87,3	152 - 826	0,60
Vitamina A (µg/día)	2537,9 ± 117,5	2032,1 - 3043,7	1712,7 ± 82,4	320 - 3454	0,13
Carotenoides (µg/día)	865,6 ± 241,7	619,6 - 1111,6	620,7 ± 430,1	292 - 914	0,10
Ác.Pantoténico(mg/día)	4,3 ± 0,3	3,7 - 4,8	4,6 ± 0,5	3,3 - 7	0,46
Biotina (µg/día)	21,8 ± 1,8	18,1 - 25,5	23,7 ± 3,3	12,1 - 37,8	0,61
Vitamina D (µg/día)	4,3 ± 1,4	1,5 - 7,2	4,0 ± 1,4	0,7 - 11,8	0,84
Vitamina E (mg/día)	6,3 ± 0,4	5,5 - 7,2	6,7 ± 0,7	3,9 - 9,2	0,52

10. PERFIL DE MICROBIOTA INTESTINAL

10.1. FILOS

10.1.1. Cuantificación de los filos presentes en los grupos de estudio.

De acuerdo con la abundancia relativa de cada bacteria en las muestras fecales recogidas, los filos bacterianos dominantes dentro de los tres grupos fueron Firmicutes y Bacteroidetes. Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia contribuyeron con proporciones menores, entre el 1-5%. Respecto a los filos Bacteroidetes y Firmicutes se encontraron diferencias significativas entre los pacientes infectados por *H. pylori* tanto antes como después del tratamiento antibiótico erradicador respecto al grupo control.

En los individuos sanos los filos Bacteroidetes y Firmicutes tenían una abundancia relativa similar, sin embargo la abundancia del filo Bacteroidetes era mayor que Firmicutes en los pacientes infectados por *H. pylori* tanto antes como después del tratamiento erradicador. En este sentido la relación Bacteroidetes/Firmicutes no difirió significativamente entre los pacientes antes y después del tratamiento erradicador ($p < 0,005$), con valores mayores respecto al grupo control en ambos casos ($2,03 \pm 1,29$ vs $1,27 \pm 0,21$ antes del tratamiento; y $2,3 \pm 0,19$ vs $1,27 \pm 0,21$ tras el tratamiento).

Además, se encontró una disminución en la abundancia relativa de Actinobacteria después de la erradicación de *H. pylori* respecto tanto al momento inicial ($0,27 \pm 0,07\%$ vs $0,78 \pm 0,15\%$, $p < 0,001$) como al grupo control ($0,27 \pm 0,07\%$ vs $0,97 \pm 0,27\%$, $p < 0,001$). También se observó una disminución de la abundancia relativa en el filo Firmicutes tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto al momento inicial ($0,02 \pm 0,01\%$ vs $0,05 \pm 0,02\%$, $p = 0,043$), acercándose a los niveles del grupo control ($0,02 \pm 0,01\%$ vs $0,01 \pm 0,00\%$, $p = 0,037$; $0,01 \pm 0,00\%$ vs $0,01 \pm 0,00\%$, $p =$). En consonancia, los cambios que ocurren con el filo TM7 mostrando niveles superiores respecto al grupo control en pacientes infectados por *H. pylori* ($0,02 \pm 0,01\%$ vs $0,01 \pm 0,00\%$, $p = 0,046$), los cuales se corrigen tras el tratamiento erradicador acercándose al grupo control ($0,01 \pm 0,00\%$ vs $0,01 \pm 0,00\%$, $p = 0,071$).

La tabla 10.1.1 muestra la cuantificación de los filos presentes en los grupos de estudio y las diferencias existentes entre los mismos.

Tabla 10.1.1. Cuantificación de filos presentes y comparativa entre grupos de estudio

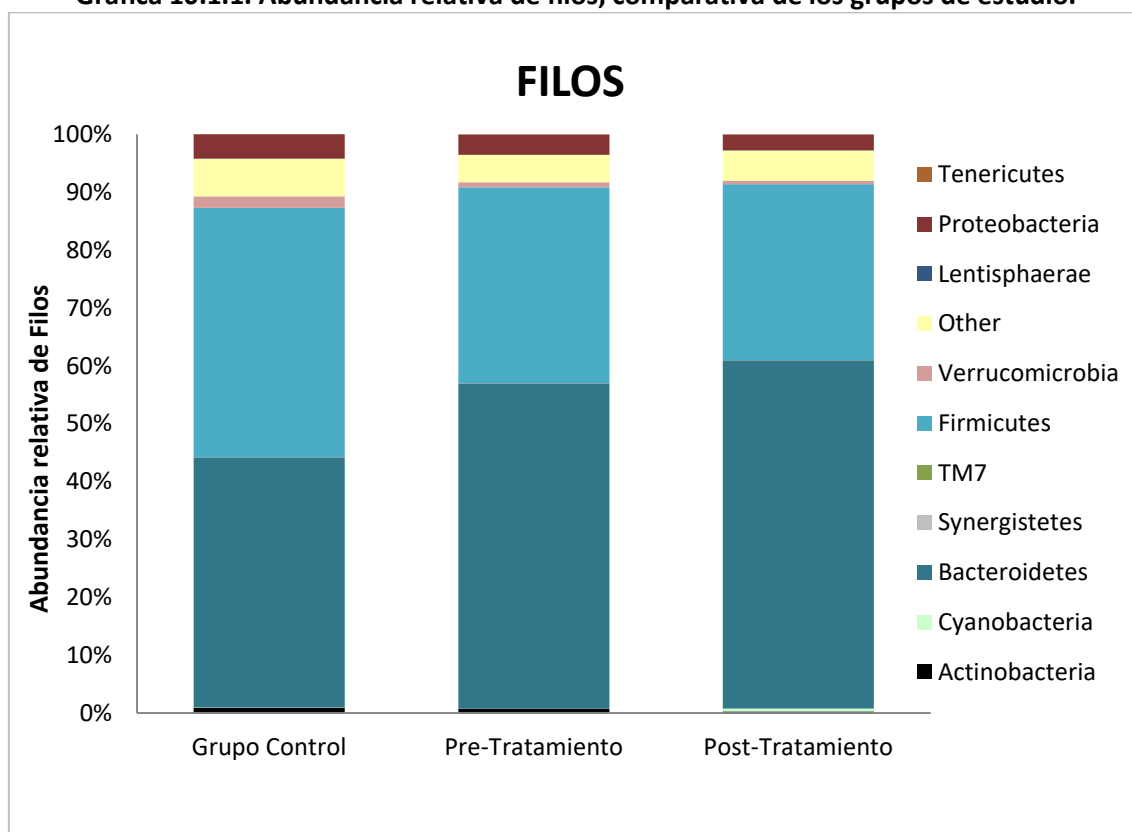
	Pre-Tto H. pylori (1) (n = 40)	Post-Tto H. pylori (2) (n = 36)	Grupo Control (3) (n = 20)			
				(1-3)	(1-2)	(2-3)
<i>FILOS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P	P	P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>			
Actinobacteria (%)	0,78 ± 0,15	0,27 ± 0,07	0,97 ± 0,27	0,689	<0,001*	<0,001*
Bacteroidetes (%)	58,72 ± 2,15	63,5 ± 1,72	45,90 ± 3,04	0,002*	0,102	<0,001*
Cyanobacteria (%)	0,03 ± 0,01	0,52 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,379	0,797	0,559
Firmicutes (%)	35,3 ± 1,87	32,07 ± 1,72	45,68 ± 3,49	0,010	0,176	0,002*
Lentisphaerae (%)	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,07 ± 0,04	0,748	0,100	0,251
Proteobacteria (%)	3,61 ± 0,47	2,90 ± 0,35	4,43 ± 0,65	0,243	0,173	0,101
Synergistetes (%)	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,357	0,646	0,647
TM7 (%)	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,01 ± 0,00	0,046	0,062	0,071
Tenericutes (%)	0,05 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,471	0,043	0,037
Verrucomicrobia (%)	0,93 ± 0,33	0,63 ± 0,3	2,15 ± 0,79	0,198	0,331	0,140
Otros (%)	0,51 ± 0,05	0,50 ± 0,04	0,60 ± 0,05	0,037	0,959	0,080
Relación Bacteroidetes/Firmicutes	2,03 ± 1,29	2,3 ± 0,19	1,27 ± 0,21	0,005	0,163	0,001

*p corregida < 0,05 con FDR (False Discovery rate).

Algunos de los cambios observados eran tan sumamente fuertes que incluso tras ser corregidas por modelo de comparaciones múltiples (FDR) estas asociaciones se seguían manteniendo, por lo que podemos estar totalmente seguros de las diferencias observadas.

El análisis obtenido a partir del G-test mostró cambios estadísticamente significativos en los individuos infectados por *H. pylori* tras su erradicación con mayor presencia de Bacteroidetes y menor de Actinobacteria, Firmicutes, Verrucomicrobia y Proteobacteria (FDR $p < 0,0001$). Por otro lado, comparando los individuos del grupo control frente a los infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras el tratamiento antibiótico erradicador, mostraron mayor presencia de Verrucomicrobia (FDR $p < 0,0001$), Firmicutes (FDR $p < 0,0001$), Actinobacteria (FDR $p < 0,0001$) y Proteobacteria (FDR $p < 0,0001$). Además, se observó mayor presencia de Lentisphaerae en individuos sanos frente a los pacientes con *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,028$). Sin embargo, existe menor presencia de Bacteroidetes (FDR $p < 0,0001$) y Tenericutes (FDR $p < 0,0001$) en el grupo control respecto a los individuos infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 10.1.1. Abundancia relativa de filos, comparativa de los grupos de estudio.



10.1.2. Comparativa sujetos obesos-no obesos. Cuantificación FILOS

La Tabla 10.1.2 muestra la cuantificación de los filos y comparativa entre sujetos obesos y no obesos infectados por *H. pylori*. De acuerdo con la abundancia relativa de cada bacteria en las muestras fecales recogidas, el filo bacteriano dominante tanto en sujetos obesos como en los no obesos fueron Firmicutes y Bacteroidetes. Proteobacteria, Verrucomicrobia y Actinobacteria contribuyeron con proporciones menores, entre el 1-5%.

Respecto a los filos Bacteroidetes y Firmicutes, no existen diferencias significativas en la relación Bacteroidetes/Firmicutes, sin embargo, esta relación es mayor en los sujetos no obesos (2,11) frente a los obesos (1,77) que representan una abundancia relativa mayor del filo Firmicutes frente a Bacteroidetes.

En el grupo de pacientes infectados por *H. pylori* encontramos mayor abundancia relativa en el filo Lentisphaerae en los sujetos obesos respecto a los no obesos ($p=0,034$), así como niveles numéricamente superiores y tendencia a la significación estadística en el filo Cyanobacteria ($p=0,080$) en sujetos no obesos respecto a los obesos.

Tabla 10.1.2. Cuantificación de filos y comparativa entre sujetos infectados por H.pylori

	Pre-Tto H. pylori OBESOS (n = 9)	Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	
<i>FILOS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria (%)	1,09 ± 0,52	0,69 ± 0,13	0,874
Bacteroidetes (%)	57,10 ± 3,84	59,2 ± 2,57	0,483
Cyanobacteria (%)	0,014 ± 0,004	0,031 ± 0,016	0,080
Firmicutes (%)	36,96 ± 3,67	34,82 ± 2,19	0,610
Lentisphaerae (%)	0,061 ± 0,024	0,022 ± 0,007	0,034
Proteobacteria (%)	2,65 ± 0,48	3,89 ± 0,59	0,306
Synergistetes (%)	0,040 ± 0,039	0,017 ± 0,010	0,702
TM7 (%)	0,018 ± 0,01	0,026 ± 0,013	0,566
Tenericutes (%)	0,13 ± 0,06	0,028 ± 0,008	0,157
Verrucomicrobia (%)	1,41 ± 1,07	0,78 ± 0,30	0,248
Otros (%)	0,53 ± 0,04	0,51 ± 0,07	0,177
Relación Bacteroidetes/Firmicutes	1,77 ± 0,30	2,11 ± 0,25	0,566

10.1.3. Sujetos Obesos. Cuantificación FILOS

Tal como muestra la tabla 10.1.3, después de la erradicación de *H. pylori* en los sujetos obesos encontramos una disminución de la abundancia relativa del filo Cyanobacteria después de la erradicación de *H. pylori* ($0,014 \pm 0,004\%$ vs $0,004 \pm 0,002\%$, $p=0,031$), así como niveles numéricamente inferiores en el filo Tenericutes ($0,13 \pm 0,06\%$ vs $0,0005 \pm 0,00\%$, $p=0,050$) tras el tratamiento erradicador.

Tabla 10.1.3. Cuantificación de filos presentes y comparativa entre sujetos OBESOS

	Pre-Tto	Post-Tto	
	H. pylori	H. pylori	
	OBESOS	OBESOS	
	(n = 9)	(n = 6)	
<i>FILOS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria (%)	1,09 ± 0,52	0,27 ± 0,06	0,388
Bacteroidetes (%)	57,10 ± 3,84	59,1 ± 2,5	0,955
Cyanobacteria (%)	0,014 ± 0,004	0,004 ± 0,002	0,031
Firmicutes (%)	36,96 ± 3,67	35,4 ± 2,08	0,689
Lentisphaerae (%)	0,061 ± 0,024	0,03 ± 0,01	0,145
Proteobacteria (%)	2,65 ± 0,48	2,72 ± 0,68	0,955
Synergistetes (%)	0,040 ± 0,039	0,034 ± 0,033	0,955
TM7 (%)	0,018 ± 0,01	0,014 ± 0,008	0,864
Tenericutes (%)	0,13 ± 0,06	0,0005 ± 0,00	0,050
Verrucomicrobia (%)	1,41 ± 1,07	1,88 ± 1,67	0,529
Otros (%)	0,53 ± 0,04	0,53 ± 0,08	0,955
Relación Bacteroidetes/Firmicutes	1,77 ± 0,30	1,71 ± 0,17	1,000

10.1.4. Sujetos no Obesos. Cuantificación FILOS

La tabla 10.1.4 muestra los hallazgos en sujetos no obesos, en los que observamos una disminución en la abundancia relativa del filo Actinobacteria después de la erradicación de *H.pylori* ($0,69 \pm 0,13\%$ vs $0,27 \pm 0,08\%$, $p < 0,001$), así como niveles numéricamente inferiores y tendencia a la significación estadística en el filo TM7 ($0,026 \pm 0,013\%$ vs $0,010 \pm 0,002\%$, $p = 0,051$) tras el tratamiento erradicador.

Tabla 10.1.4 Cuantificación de filios presentes y comparativa entre sujetos NO OBESOS

	Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	Post-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 30)	
<i>FILOS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria (%)	0,69 ± 0,13	0,27 ± 0,08	<0,001
Bacteroidetes (%)	59,2 ± 2,57	64,38 ± 1,97	0,103
Cyanobacteria (%)	0,031 ± 0,016	0,061 ± 0,048	0,566
Firmicutes (%)	34,82 ± 2,19	31,40 ± 2,01	0,231
Lentisphaerae (%)	0,022 ± 0,007	0,028 ± 0,01	0,303
Proteobacteria (%)	3,89 ± 0,59	2,93 ± 0,40	0,113
Synergistetes (%)	0,017 ± 0,010	0,021 ± 0,018	0,624
TM7 (%)	0,026 ± 0,013	0,010 ± 0,002	0,051
Tenericutes (%)	0,028 ± 0,008	0,029 ± 0,011	0,296
Verrucomicrobia (%)	0,78 ± 0,30	0,38 ± 0,11	0,595
Otros (%)	0,51 ± 0,07	0,49 ± 0,05	0,773
Relación Bacteroidetes/Firmicutes	2,11 ± 0,25	2,45 ± 0,23	0,175

10.2. FAMILIAS

10.2.1. Cuantificación de las familias presentes en los grupos de estudio.

Bacteroidaceae es la familia dominante seguido por Ruminococcaceae (>10%). Lachnospiraceae, Prevotellaceae y Veillonellaceae mostraron una abundancia relativa mayor del 5%, y Paraprevotellaceae mayor del 2%. En el filo Actinobacteria, se encontró que la erradicación de *H. pylori* condujo a una disminución significativa en la abundancia relativa de la familia Bifidobacteriaceae, así como de Micrococcaceae. Los filos Firmicutes y Proteobacteria también experimentaron una disminución después del tratamiento erradicador de *H. pylori*, específicamente se observó una disminución en la abundancia relativa de la familia Streptococcaceae.

Además, se informó de una disminución en la abundancia relativa en las familias Turicibacteraceae, Gemellaceae, Carnobacteriaceae, y Leuconostocaceae dentro del filo Firmicutes y Campylobacteraceae dentro del filo Proteobacteria. Por el contrario el filo Bacteroidetes tras el tratamiento antibiótico erradicador experimentó un aumento en su abundancia relativa especialmente a través de la familia Bacteroidaceae.

Inicialmente, se pueden apreciar diferencias significativas y mayor abundancia relativa en las familias Micrococcaceae, Paraprevotellaceae, Gemellaceae, Carnobacteriaceae, y Streptococcaceae en los individuos infectados por *H. pylori* respecto al grupo control, las cuales desaparecen tras recibir el tratamiento antibiótico. Por otro lado, tras el tratamiento erradicador también surgen algunos cambios en la microbiota intestinal de los individuos infectados por *H. pylori* generando diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control con una abundancia relativa menor en los individuos expuestos al antibiótico de las familias Bifidobacteriaceae, Turicibacteraceae, Christensenellaceae, Ruminococcaceae, Leuconostocaceae, Oxalabacteriaceae, Campylobacteriaceae y Rs 045; así como una abundancia relativa mayor en los individuos expuestos al antibiótico de las familias Bacteroidaceae, Peptococcaceae y Enterobacteriaceae.

La tabla 10.2.1 muestra la cuantificación de las familias presentes en los grupos de estudio y las diferencias existentes entre los mismos.

Tabla 10.2.1. Cuantificación de las familias y comparativa entre los grupos de estudio.

		Pre-Tto H. pylori (1) (n = 40)	Post-Tto H. pylori (2) (n = 36)	Grupo Control (3) (n = 20)	(1-3)	(1-2)	(2-3)
FILOS	FAMILIAS	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P	P	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>			
Actinobacteria	Micrococcaceae	0,007 ± 0,004	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,001	0,019	0,019	0,562
	Bifidobacteriaceae	0,448 ± 0,101	0,122 ± 0,065	0,721 ± 0,251	0,233	<0,001*	<0,001*
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	31,018 ± 2,506	39,822 ± 2,914	26,832 ± 3,454	0,304	0,026	0,011
	Paraprevotellaceae	2,084 ± 0,391	2,071 ± 0,451	0,982 ± 0,298	0,022	0,617	0,125
Firmicutes	Gemellaceae	0,020 ± 0,007	0,004 ± 0,001	0,004 ± 0,002	0,011	0,027	0,304
	Carnobacteriaceae	0,014 ± 0,003	0,004 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,005	0,005	0,493
	Streptococcaceae	0,523 ± 0,124	0,111 ± 0,030	0,164 ± 0,045	0,027	0,001*	0,764
	Turicibacteraceae	0,011 ± 0,004	0,008 ± 0,004	0,027 ± 0,018	0,185	0,018	0,001*
	Christensenellaceae	0,211 ± 0,045	0,178 ± 0,053	0,606 ± 0,237	0,063	0,305	0,014
	Peptococcaceae	0,026 ± 0,013	0,040 ± 0,025	0,036 ± 0,015	0,021	0,125	0,021
	Ruminococcaceae	11,669 ± 0,832	11,044 ± 1,086	18,901 ± 1,803	0,001	0,486	0,001*
	Enterococcaceae	0,536 ± 0,180	0,228 ± 0,080	1,399 ± 0,412	0,034	0,245	0,126
	Leuconostocaceae	0,007 ± 0,004	0,0002 ± 0,0001	0,025 ± 0,024	0,849	0,032	0,032
Proteobacteria	Oxalobacteriaceae	0,028 ± 0,006	0,024 ± 0,010	0,058 ± 0,018	0,061	0,088	0,002*
	Campylobacteraceae	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0005	0,005 ± 0,003	0,767	0,004	0,028
	Enterobacteriaceae	0,536 ± 0,180	0,228 ± 0,080	1,399 ± 0,412	0,017	0,189	0,002*
TM7	Rs 045	0,001 ± 0,0003	0,0000 ± 0,0000	0,001 ± 0,0005	0,300	0,053	0,006
Tenericutes	Anaeroplasmataceae	0,009 ± 0,006	0,0000 ± 0,0000	0,015 ± 0,015	0,556	0,053	0,180

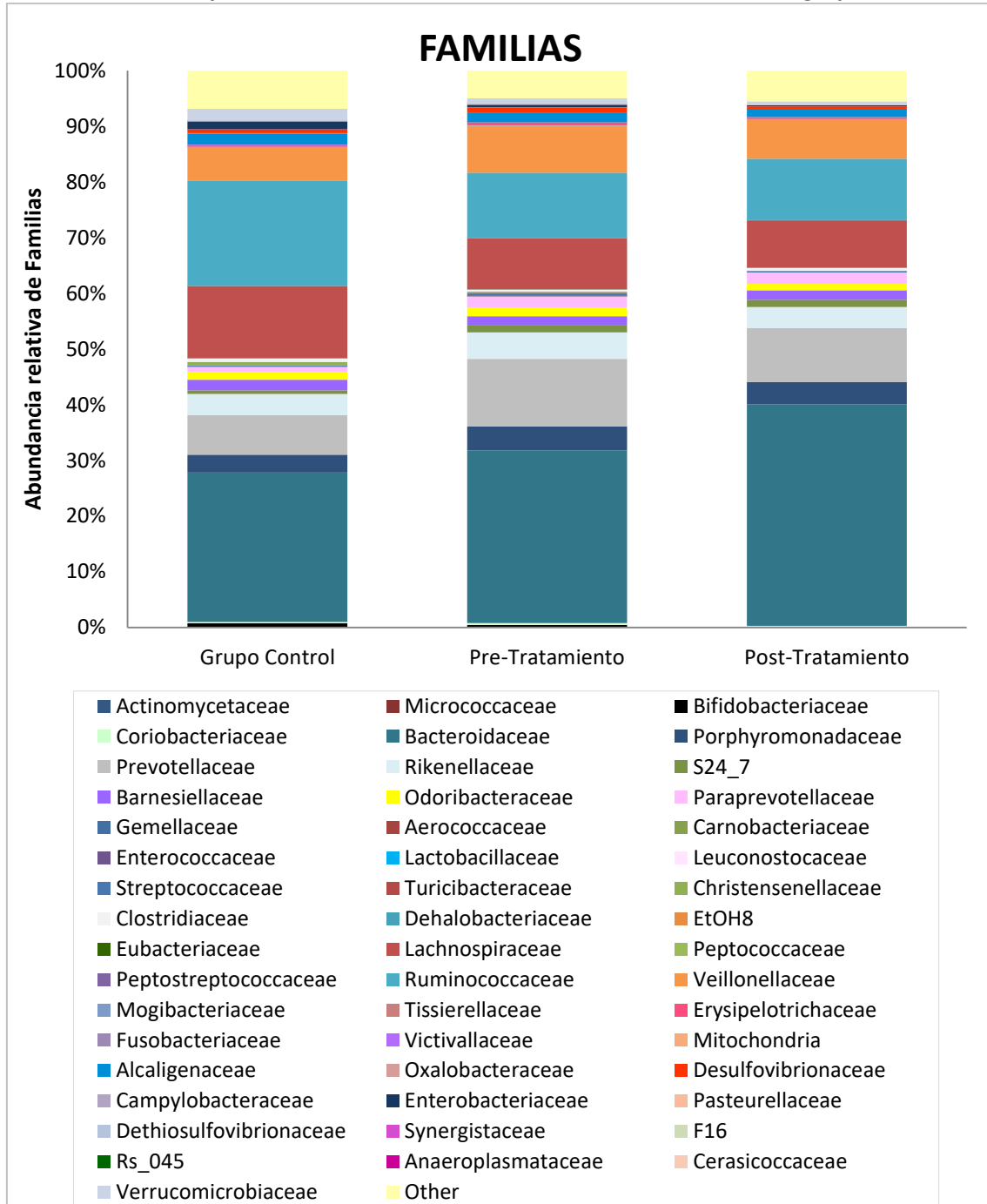
*p corregida < 0,05 con FDR (False Discovery rate).

Algunos de los cambios observados eran tan sumamente fuertes que incluso tras ser corregidas por modelo de comparaciones múltiples (FDR) estas asociaciones se seguían manteniendo, por lo que podemos estar totalmente seguros de las diferencias observadas.

El análisis obtenido a partir del G-test mostró cambios estadísticamente significativos de los individuos infectados por *H. pylori* tras su erradicación con mayor presencia de Bacteroidaceae y menor presencia de Prevotellaceae, Streptococcaceae, Bifidobacteriaceae, Pasteurellaceae, Enterobacteriaceae, Rikenellaceae, Erysipelotrichaceae, Vellonellaceae, Desulfovibrionaceae, Coriobacteriaceae, Verrucomicrobiaceae, Odoribacteraceae, Alcaligenaceae y Lachnospiraceae respecto a las muestras fecales iniciales analizadas (FDR $p < 0,01$).

Además, los sujetos del grupo control mostraron mayor presencia de Ruminococcaceae, Bifidobacteriaceae, Enterobacteriaceae, Christensenellaceae, Clostridiaceae, Verrucomicrobiaceae, Alcaligenaceae, Lachnospiraceae y menor presencia de Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Paraprevotellaceae, Porphyromonaceae, Vellonellaceae, Desulfovibrionaceae respecto a los sujetos infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$). Asimismo, en individuos sanos se objetivó una mayor presencia de Barnesiellaceae y menor presencia de Streptococcaceae, Pasteurellaceae, Rikenellaceae, Erysipelotrichaceae y Enterococcaceae en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* previo al tratamiento antibiótico (FDR $p < 0,01$) y una mayor presencia de Leuconostocaceae, Coriobacteriaceae, Anaeroplasmataceae, Victivallaceae en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$).

Gráfica 10.2.1 Comparativa de la Abundancia relativa de las familias en los grupos de estudio



10.2.2. Comparativa sujetos obesos-no obesos. Cuantificación FAMILIAS

Al comparar las comunidades microbianas presentes en sujetos obesos y no obesos infectados por *H. pylori* observamos diferencias en relación a las familias que componen su microbiota. Las diferencias principales se producen en los filos Firmicutes, Lentisphaerae y Proteobacteria. (Tabla 10.2.2)

Encontramos una abundancia relativa mayor en los sujetos obesos en las familias Christensenellaceae ($0,508 \pm 0,121\%$ vs $0,125 \pm 0,035$, $p=0,012$), EtOH8 ($0,015 \pm 0,007\%$ vs $0,006 \pm 0,004$, $p=0,018$) y Victivallaceae ($0,061 \pm 0,024\%$ vs $0,022 \pm 0,007\%$, $p=0,034$). Por el contrario, en los sujetos no obesos encontramos una abundancia relativa superior en las familias Turicibacteriaceae ($0,014 \pm 0,005\%$ vs $0,000 \pm 0,000\%$, $p=0,002$) y Alcaligenaceae ($1,875 \pm 0,279\%$ vs $0,759 \pm 0,211\%$, $p=0,037$).

Tabla 10.2.2. Cuantificación familias y comparativa entre sujetos infectados por *H.pylori*

		Pre-Tto H. pylori OBESOS (n = 9)	Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	
<i>FILOS</i>	<i>FAMILIAS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Firmicutes	Turicibacteriaceae	$0,000 \pm 0,000$	$0,014 \pm 0,005$	0,002
	Christensenellaceae	$0,508 \pm 0,121$	$0,125 \pm 0,035$	0,012
	EtOH8	$0,015 \pm 0,007$	$0,006 \pm 0,004$	0,018
Bacteroidetes	Prevotellaceae	$6,153 \pm 3,899$	$13,95 \pm 2,97$	0,114
Lentisphaerae	Victivallaceae	$0,061 \pm 0,024$	$0,022 \pm 0,007$	0,034
Proteobacteria	Alcaligenaceae	$0,759 \pm 0,211$	$1,875 \pm 0,279$	0,037

10.2.3. Sujetos Obesos. Cuantificación FAMILIAS

Tras el tratamiento antibiótico erradicador los sujetos obesos experimentaron cambios en su microbiota intestinal (Tabla 10.2.3) principalmente en los filos Actinobacteria, Bacteroidetes y Firmicutes. Observamos cómo tras el tratamiento antibiótico erradicador se redujo la abundancia relativa en las familias Bifidobacteriaceae ($0,502 \pm 0,277\%$ vs $0,063 \pm 0,049\%$, $p=0,012$) y Christensenellaceae ($0,508 \pm 0,121\%$ vs $0,056 \pm 0,024\%$, $p=0,036$). Asimismo, se objetivaron tendencia a la disminución tras el tratamiento antibiótico erradicador con una abundancia numéricamente inferior y con tendencia a la significación estadística en las familias Odoribacteriaceae ($1,560 \pm 0,313\%$ vs $0,726 \pm 0,267\%$, $p=0,071$), Streptococcaceae ($0,350 \pm 0,202\%$ vs $0,059 \pm 0,020\%$, $p=0,088$) y EtOH8 ($0,015 \pm 0,007\%$ vs $0,002 \pm 0,002\%$, $p=0,088$).

Tabla 10.2.3. Cuantificación familias presentes y comparativa entre sujetos OBESOS

		Pre-Tto H. pylori OBESOS (n = 9)	Post-Tto H. pylori OBESOS (n = 6)	
<i>FILOS</i>	<i>FAMILIAS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	$0,502 \pm 0,277$	$0,063 \pm 0,049$	0,012
Bacteroidetes	Odoribacteriaceae	$1,560 \pm 0,313$	$0,726 \pm 0,267$	0,071
Firmicutes	Streptococcaceae	$0,350 \pm 0,202$	$0,059 \pm 0,020$	0,088
	Christensenellaceae	$0,508 \pm 0,121$	$0,056 \pm 0,024$	0,036
	EtOH8	$0,015 \pm 0,007$	$0,002 \pm 0,002$	0,088

10.2.4. Sujetos no Obesos. Cuantificación FAMILIAS

Tras el tratamiento antibiótico erradicador los sujetos no obesos experimentaron cambios en su microbiota intestinal principalmente en los filos Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria y Tenericutes. (Tabla 10.2.4)

Observamos cómo tras el tratamiento antibiótico erradicador se redujo la abundancia relativa en las familias Micrococaceae ($0,009 \pm 0,006\%$ vs $0,001 \pm 0,0005\%$, $p=0,020$), Bifidobacteriaceae ($0,433 \pm 0,105\%$ vs $0,134 \pm 0,077\%$, $p<0,001$), Gemellaceae ($0,023 \pm 0,009\%$ vs $0,004 \pm 0,001$, $p=0,044$), Carnobacteriaceae ($0,015 \pm 0,003\%$ vs $0,003 \pm 0,001\%$, $p=0,008$), Streptococcaceae ($0,573 \pm 0,150\%$ vs $0,122 \pm 0,036\%$, $p=0,002$), Turicibacteriaceae ($0,014 \pm 0,005\%$ vs $0,010 \pm 0,005\%$, $p=0,013$), Campylobacteriaceae ($0,004 \pm 0,001\%$ vs $0,001 \pm 0,0003\%$, $p=0,004$) y Anaeroplasmataceae ($0,011 \pm 0,008\%$ vs $0,0000 \pm 0,000\%$, $p=0,044$).

Por el contrario la familia Bacteroidaceae experimentó un incremento significativo de su abundancia relativa ($29,631 \pm 2,71\%$ vs $40,740 \pm 3,187\%$, $p=0,014$) tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Además, se objetivó tendencia a la disminución tras el tratamiento antibiótico erradicador encontrando una abundancia relativa numéricamente inferior y tendencia a la significación estadística en la comunidad de Rs045 ($0,0005 \pm 0,00\%$ vs $0,0000 \pm 0,000\%$, $p=0,083$), mientras que la familia Eubacteriaceae experimentó una tendencia a aumentar su población encontrando una abundancia relativa numéricamente superior y tendencia a la significación estadística ($0,0001 \pm 0,00\%$ vs $0,001 \pm 0,0003\%$, $p=0,078$).

Tabla 10.2.4 Cuantificación familias presentes y comparativa entre sujetos NO OBESOS

		Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	Post-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 30)	
<i>FILOS</i>	<i>FAMILIAS</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria	Micrococcaceae	0,009 ± 0,006	0,001 ± 0,0005	0,020
	Bifidobacteriaceae	0,433 ± 0,105	0,134 ± 0,077	<0,001
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	29,631 ± 2,71	40,740 ± 3,187	0,014
Firmicutes	Gemellaceae	0,023 ± 0,009	0,004 ± 0,001	0,044
	Carnobacteriaceae	0,015 ± 0,003	0,003 ± 0,001	0,008
	Streptococcaceae	0,573 ± 0,150	0,122 ± 0,036	0,002
	Turicibacteriaceae	0,014 ± 0,005	0,010 ± 0,005	0,013
	Eubacteriaceae	0,0001 ± 0,00	0,001 ± 0,0003	0,078
Proteobacteria	Campylobacteraceae	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0003	0,004
	Rs045	0,0005 ± 0,00	0,0000 ± 0,000	0,083
Tenericutes	Anaeroplasmataceae	0,011 ± 0,008	0,0000 ± 0,000	0,044

10.3. GÉNEROS Y ESPECIES

10.3.1. Cuantificación de géneros/especies presentes en los grupos de estudio.

Respecto al nivel género, *Bacteroides* constituyó el grupo dominante con una abundancia relativa mayor del 30%, seguido de *Prevotella* y *Parabacteroides* con una abundancia relativa mayor del 5%. Asimismo, *Paraprevotella*, *Lachospira*, *Oscillospira*, *Dialister*, *Phascolarctobacterium*, *Ruminococcus*, *Sutterella*, *Akkermansia* y *Acidaminococcus* contribuyeron en proporciones menores, entre el 1 y el 5%. A nivel de especie, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Prevotella copri*, *Parabacteroides distasonis* y *Bacteroides uniformis* fueron los más abundantes con una abundancia relativa mayor del 1%.

Respecto al filo Actinobacteria, se encontró que la erradicación en los pacientes infectados por *H. pylori* condujo a una disminución estadísticamente significativa en la abundancia relativa del género *Bifidobacterium*, *Rothia* y *Collinsella*, y especialmente en las especies *Bifidobacterium longum* y *adolescentis*, así como *Rothia mucilaginosa* y *Collinsella aerofaciens*.

Los filos Firmicutes y Proteobacteria también experimentaron cambios en los pacientes infectados por *H. pylori* después del tratamiento antibiótico erradicador, mostrando una disminución estadísticamente significativa en la abundancia relativa de los géneros *Streptococcus* (especialmente en la especie *Streptococcus anginosus*), *Granulicatella*, *Turicibacter*, *SMB43*, *Anaerostipes*, *Oribacterium*, *Roseburia*, *Oribacterium* y *Acidaminococcus* en Firmicutes; así como *Desulfovibrio* y *Campylobacter* en Proteobacterias.

En cambio, el filo Bacteroidetes experimentó cambios en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador, mostrando principalmente incrementos estadísticamente significativos en el género *Bacteroides* y descenso estadísticamente significativos en el género *Dysgonomonas*.

Inicialmente, se pueden apreciar diferencias estadísticamente significativas y mayor abundancia relativa en los géneros y especies *Rothia*, *Rothia mucilaginosa*, *Granulicatella*, *Lachnobacterium*, *Streptococcus*, *Veillonella* y *Desulfovibrio D1-68* en los individuos infectados por *H. pylori* respecto al grupo control, las cuales desaparecen tras recibir el tratamiento antibiótico, mientras que los géneros *Paraprevotella* y *Christensenella* presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, tanto antes como después del

tratamiento antibiótico erradicador, sin sufrir cambios relevantes en su abundancia relativa por el mismo.

Por otro lado, tras el tratamiento erradicador también surgen algunos cambios en la microbiota intestinal de los individuos infectados por *H. pylori* generando diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control con una abundancia relativa menor en los individuos expuestos al antibiótico en los siguientes géneros y especies: *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium adolescentis*, *longum* y *pseudolongum*, así como *Turicibacter*, *SMB53*, *Oribacterium*, *Lachnospira*, *Oxalobacter*, *Oxalobacter formigenes* y *Campylobacter*; así como una abundancia relativa mayor en los individuos expuestos al antibiótico en los siguientes géneros y especies: *Bacteroides*, *Bacteroides eggerthii* y *Oscillospira*.

La tabla 10.3.1 muestra la cuantificación de los géneros y especies presentes en los grupos de estudio y las diferencias existentes entre los mismos.

Tabla 10.3.1. Cuantificación de géneros y especies y comparativa en los grupos de estudio

FILOS	GÉNEROS/ ESPECIES	Pre- erradicación H. pylori (1) (n = 40)	Post- erradicación H. pylori (2) (n = 36)	Grupo Control (3) (n = 20)	(1-3)	(1-2)	(2-3)
		Media ± SEM	Media ± SEM	Media ± SEM	P	P	P
Actinobacteria	Rothia	0,007 ± 0,004	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,001	0,019	0,019	0,562
	s. mucilaginoso	0,006 ± 0,004	0,001 ± 0,0004	0,001 ± 0,0004	0,024	0,014	0,699
	Bifidobacterium	0,448 ± 0,101	0,121 ± 0,065	0,721 ± 0,251	0,233	<0,001*	<0,001*
	s. adolescentis	0,215 ± 0,069	0,020 ± 0,010	0,258 ± 0,068	0,278	<0,001*	<0,001*
	s. longum	0,096 ± 0,031	0,023 ± 0,008	0,177 ± 0,071	0,054	<0,001*	<0,001*
	s. pseudolongum	0,009 ± 0,008	0,001 ± 0,001	0,003 ± 0,002	0,441	0,128	0,038
	Collinsella	0,181 ± 0,061	0,072 ± 0,016	0,110 ± 0,039	0,490	0,042	0,199
s. aerofaciens	0,181 ± 0,061	0,072 ± 0,016	0,110 ± 0,039	0,505	0,041	0,199	
Bacteroidetes	Bacteroides	31,018 ± 2,506	39,822 ± 2,914	26,832 ± 3,454	0,304	0,026	0,011
	s. eggerthii	0,703 ± 0,270	0,843 ± 0,244	0,294 ± 0,121	0,110	0,343	0,034
	Paraprevotella	1,528 ± 0,217	1,676 ± 0,382	0,827 ± 0,262	0,015	0,289	0,143
	Dysgonomonas	0,251 ± 0,250	0,000 ± 0,000	0,0002 ± 0,0002	0,343	0,029	0,180
Firmicutes	Granulicatella	0,014 ± 0,003	0,004 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,005	0,005	0,304
	Lachnobacterium	0,329 ± 0,136	0,139 ± 0,081	0,153 ± 0,134	0,047	0,136	0,481
	Streptococcus	0,521 ± 0,125	0,111 ± 0,030	0,161 ± 0,044	0,029	0,001*	0,771
	s. anginosus	0,009 ± 0,005	0,0002 ± 0,0002	0,0009 ± 0,0008	0,164	0,006	0,255
	Turicibacter	0,011 ± 0,004	0,008 ± 0,004	0,027 ± 0,018	0,185	0,033	0,001*
	Christensenella	0,003 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,006 ± 0,002	0,011	0,791	0,028
	Oscillospira	1,018 ± 0,105	1,275 ± 0,130	1,983 ± 0,251	0,000*	0,215	0,012
	Megamonas	0,230 ± 0,106	0,961 ± 0,618	0,050 ± 0,050	0,039	0,530	0,117

FILOS	GÉNEROS/ ESPECIES	Pre- erradicación H. pylori (1) (n = 40)	Post- erradicación H. pylori (2) (n = 36)	Grupo Control (3) (n = 20)	(1-3)	(1-2)	(2-3)
		Media ± SEM	Media ± SEM	Media ± SEM	P	P	P
Firmicutes	Veillonella	0,488 ± 0,319	0,160 ± 0,083	0,159 ± 0,112	0,031	0,126	0,207
	1-68	0,004 ± 0,003	0,001 ± 0,001	0,003 ± 0,001	0,849	0,633	0,081
	SMB53	0,001 ± 0,0002	0,0003 ± 0,0003	0,002 ± 0,001	0,205	0,034	0,004
	Anaerostipes	0,119 ± 0,054	0,041 ± 0,013	0,073 ± 0,035	0,695	0,036	0,201
	Oribacterium	0,002 ± 0,001	0,000 ± 0,000	0,001 ± 0,0003	0,432	0,003	0,018
	Roseburia	0,122 ± 0,019	0,083 ± 0,017	0,117 ± 0,034	0,689	0,048	0,252
	Acidaminococcus	2,196 ± 1,061	0,905 ± 0,359	0,591 ± 0,271	0,166	0,013	0,317
	Lachnospira	2,340 ± 0,637	1,283 ± 0,275	2,998 ± 0,853	0,230	0,435	0,024
Proteobacteria	Desulfovibrio	0,193 ± 0,055	0,086 ± 0,033	0,309 ± 0,115	0,921	0,016	0,061
	s. D168	0,041 ± 0,029	0,022 ± 0,021	0,0000 ± 00000	0,049	0,232	0,189
	Oxalobacter	0,027 ± 0,006	0,024 ± 0,010	0,057 ± 0,018	0,060	0,091	0,002*
	s. formigenes	0,027 ± 0,006	0,0241 ± 0,010	0,057 ± 0,018	0,060	0,074	0,001
	Campylobacter	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0005	0,005 ± 0,003	0,767	0,004	0,028

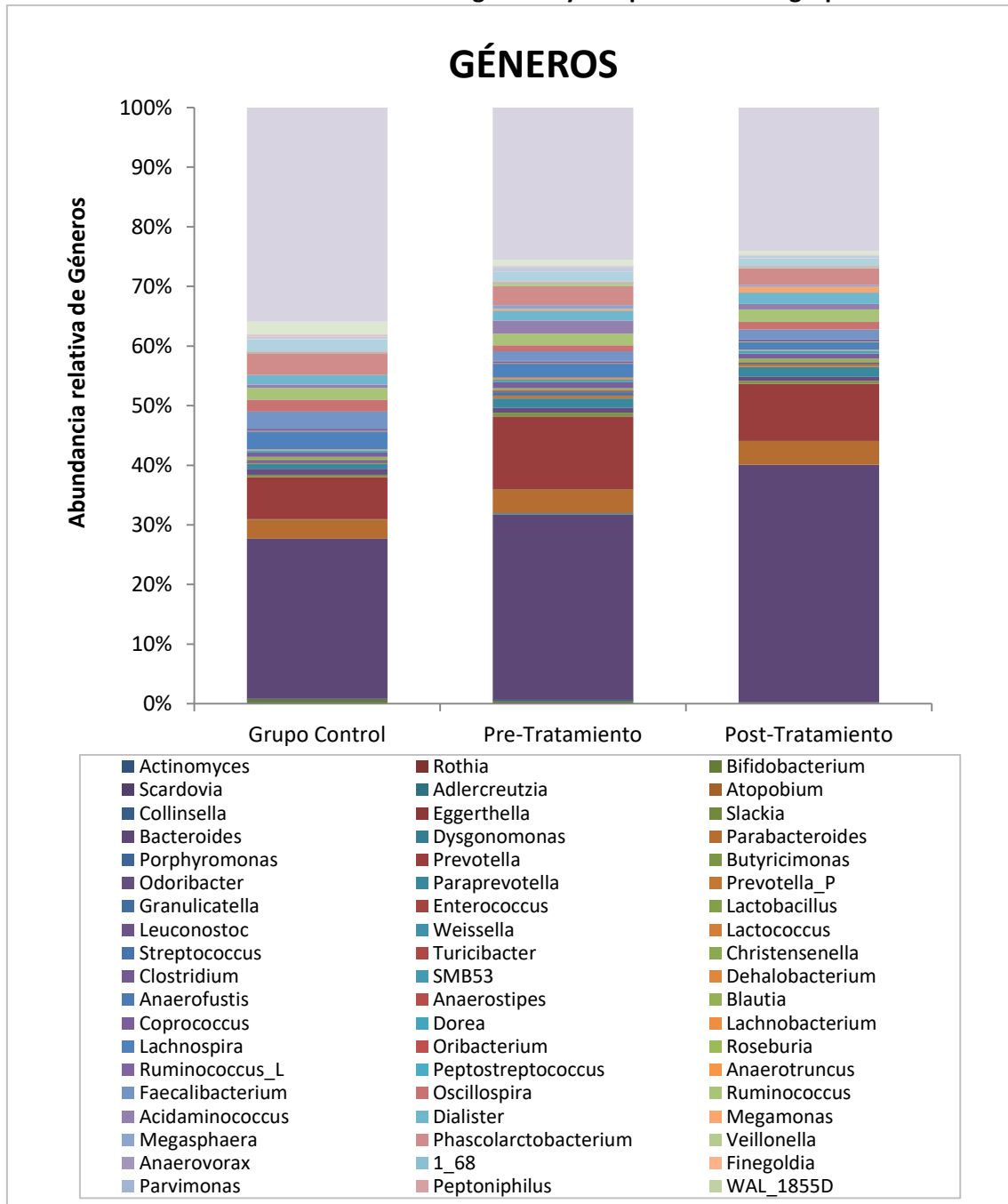
*p < 0,05 con FDR (False Discovery rate).

Algunos de los cambios observados eran tan sumamente fuertes que incluso tras ser corregidas por modelo de comparaciones múltiples (FDR) estas asociaciones se seguían manteniendo, por lo que podemos estar totalmente seguros de las diferencias observadas.

La evaluación obtenida mediante el G-test mostró cambios estadísticamente significativos en el nivel género de los individuos infectados por *H. pylori* tras su erradicación encontrando mayor presencia de *Bacteroides*, *Megamonas*, *Oscillospira*, *Blautia* y *Dialister*; y menor presencia de *Dysgonomonas*, *Streptococcus*, *Lachnospira*, *Acidaminococcus*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Lachnobacterium*, *Collinsella*, *Anaerostipes*, *Desulfovibrio*, *Butyricimonas*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Haemophilus*, *Akkermansia*, *Bilophila*, *Sutterella* y *Eubacterium*. Además, los sujetos del grupo control mostraron mayor presencia de *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Oscillospira*, *Sutterella*, *Desulfovibrio*, *Phascolarctobacterium*, *Citrobacter* y *Clostridium*; y menor presencia de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Paraprevotella*, *Megamonas*, *Megasphaera*, *Parabacteroides*, *Acidaminococcus* respecto a los sujetos infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$). Asimismo, en individuos sanos se objetivó una menor presencia de *Dysgonomonas*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Bilophila*, *Haemophilus*, *Lachnobacterium*, *Butyricimonas*, *Coprococcus*, *Eubacterium* y *Pyramidobacter* en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* previo al tratamiento antibiótico (FDR $p < 0,01$) y una mayor presencia de *Odoribacter* y menor presencia de *Blautia*, *Dialister*, *Serratia* y *Dorea* en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$).

Asimismo, el análisis obtenido a partir del G-test mostró cambios estadísticamente significativos a nivel de especie en los individuos infectados por *H. pylori* tras su erradicación con mayor presencia de *Bacteroides uniformis*, *fragilis* y *coprophilus* y *Blautia producta*; y menor presencia de *Prevotella copri* y *stercorea*, *Bifidobacterium adolescentis* y *longum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Akkermansia muciniphila*, *Collinsella aerofaciens* y *Eubacterium biforme*. Del mismo modo, los sujetos del grupo control mostraron mayor presencia de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium longum*, *Prevotella stercorea* y *Bacteroides ovatus*; y menor presencia de *Bacteroides coprophilus*, *eggerthii* y *uniformis*, *Prevotella copri*, *Parabacteroides distasonis* y *Desulfovibrio D168* respecto a los sujetos infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$). Asimismo en individuos sanos se objetivó una menor presencia de *Blautia producta* y *Bacteroides plebeius* en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* previo al tratamiento antibiótico (FDR $p < 0,01$) y una mayor presencia de *Bacteroides fragilis* y menor presencia de *Pyramidobacter piscolens*, *Haemophilus parainfluenzae* y *Eubacterium biforme* en relación con los sujetos infectados por *H. pylori* tras recibir el tratamiento antibiótico erradicador (FDR $p < 0,01$).

Gráfica 10.3.1.1 Abundancia relativa de géneros y comparativa entre grupos de estudio



10.3.2. Comparativa obesos-no obesos. Cuantificación GÉNERO/ESPECIES

Al comparar las comunidades microbianas presentes en sujetos obesos y no obesos infectados por *H. pylori* observamos diferencias en relación a los géneros y especies que componen su microbiota. Las diferencias principales se producen en los filos Firmicutes, y Proteobacteria. (Tabla 10.3.2)

Encontramos una abundancia relativa mayor en los sujetos obesos infectados por *H. pylori* en el género *Desulfovibrio* ($0,515 \pm 0,165\%$ vs $0,100 \pm 0,042\%$, $p=0,003$) mientras que los géneros *Turicibacter* ($0,000 \pm 0,000\%$ vs $0,014 \pm 0,005\%$, $p=0,002$) y *Sutterella* ($0,759 \pm 0,211\%$ vs $1,875 \pm 0,279\%$, $p=0,037$) poseen una abundancia relativa mayor en los sujetos no obesos infectados por *H. pylori*.

En el género *Lactobacillus* observamos la tendencia a una abundancia relativa superior en los sujetos no obesos, encontrando cifras numéricamente superiores y con tendencia a la significación estadística ($0,007 \pm 0,004\%$ vs $0,008 \pm 0,006\%$, $p=0,064$). Asimismo, en su especie *Lactobacillus iners* encontramos una abundancia absoluta media mayor en sujetos no obesos, mientras que las especies *Lactobacillus reuteri* y *zeae* su abundancia absoluta media es mayor en sujetos obesos, sin alcanzar la significación estadística en ningún caso.

Además, tanto en el género *Faecalibacterium* como su especie *Faecalibacterium prausnitzii* observamos una abundancia media mayor en sujetos obesos infectados por *H. pylori*, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 10.3.2. Cuantificación género/especies. Comparativa sujetos infectados por H.pylori

		Pre-Tto H. pylori OBESOS (n = 9)	Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	
<i>FILOS</i>	<i>GÉNERO/ ESPECIES</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Firmicutes	Turicibacter	0,000 ± 0,000	0,014 ± 0,005	0,002
	Lactobacillus	0,007 ± 0,004	0,008 ± 0,006	0,064
	L. iners	0,000 ± 0,000	0,001 ± 0,0005	0,679
	L. reuteri	0,006 ± 0,004	0,001 ± 0,0004	0,223
	L. zeae	0,0014 ± 0,001	0,0001 ± 0,000	0,177
	Faecalibacterium	2,337 ± 0,943	1,445 ± 0,221	0,306
	F. prausnitzii	2,337 ± 0,943	1,446 ± 0,221	0,306
Proteobacteria	Sutterella	0,759 ± 0,211	1,875 ± 0,279	0,037
	Desulfovibrio	0,515 ± 0,165	0,100 ± 0,042	0,003

10.3.3. Sujetos Obesos. Cuantificación GÉNEROS/ESPECIES

Tras el tratamiento antibiótico erradicador los sujetos obesos experimentaron cambios en su microbiota intestinal principalmente en los filos Actinobacteria, Bacteroidetes y Firmicutes y Proteobacteria. (Tabla 10.3.3)

Observamos cómo tras el tratamiento antibiótico erradicador se redujo la abundancia relativa en los géneros *Bifidobacterium* ($0,501 \pm 0,277\%$ vs $0,061 \pm 0,048\%$, $p=0,026$) y *Desulfovibrio* ($0,515 \pm 0,165\%$ vs $0,027 \pm 0,026\%$, $p=0,012$); así como sus especies *Bifidobacterium adolescentis*, *pseudolongum* y *longum*, experimentando en este último caso un descenso significativo en su abundancia ($p=0,008$). Asimismo, se produjo en los sujetos obesos un descenso significativo tras el tratamiento antibiótico erradicador en la especie *Blautia obeum* ($p=0,036$). Por el contrario tras el tratamiento antibiótico erradicador se produjo un incremento significativo en la abundancia relativa del género *Ruminococcus* ($0,331 \pm 0,069\%$ vs $0,570 \pm 0,150\%$, $p=0,018$).

Además, se objetivó una tendencia a la disminución tras el tratamiento antibiótico erradicador con una abundancia numéricamente inferior y tendencia a la significación estadística en los géneros *Odoribacter* ($0,965 \pm 0,235\%$ vs $0,388 \pm 0,175\%$, $p=0,088$), *Streptococcus* ($0,347 \pm 0,202\%$ vs $0,058 \pm 0,019\%$, $p=0,088$) y *Holdemania* ($0,015 \pm 0,004\%$ vs $0,004 \pm 0,003\%$, $p=0,088$).

Sin embargo, se objetivó una tendencia al incremento tras el tratamiento antibiótico erradicador encontrando una abundancia numéricamente superior y tendencia a la significación estadística en el género *Blautia* ($0,396 \pm 0,058\%$ vs $0,700 \pm 0,350\%$, $p=0,071$) y en la especie *Bacteroides coprophilus* ($p=0,066$).

Tabla 10.3.3. Cuantificación géneros/especies presentes. Comparativa entre sujetos OBESOS

		Pre-Tto H. pylori OBESOS (n = 9)	Post-Tto H. pylori OBESOS (n = 6)	
<i>FILOS</i>	<i>GÉNEROS/ ESPECIES</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria	Bifidobacterium	0,501 ± 0,277	0,061 ± 0,048	0,026
	B. adolescentis	0,188 ± 0,113	0,026 ± 0,023	0,224
	B. longum	0,195 ± 0,110	0,006 ± 0,005	0,008
	B. pseudolongum	0,040 ± 0,037	0,0000 ± 0,000	0,529
Bacteroidetes	Bacteroides	35,79 ± 6,13	35,23 ± 7,56	0,864
	B. coprophilus	0,0004 ± 0,000	0,042 ± 0,040	0,066
	Odoribacter	0,965 ± 0,235	0,388 ± 0,175	0,088
Firmicutes	Blautia	0,396 ± 0,058	0,700 ± 0,350	0,071
	B. obeum	0,017 ± 0,003	0,006 ± 0,002	0,036
	Streptococcus	0,347 ± 0,202	0,058 ± 0,019	0,088
	Ruminococcus	0,331 ± 0,069	0,570 ± 0,150	0,018
	Holdemania	0,015 ± 0,004	0,004 ± 0,003	0,088
Proteobacteria	Desulfovibrio	0,515 ± 0,165	0,027 ± 0,026	0,012

10.3.4. Sujetos no Obesos. Cuantificación GÉNEROS/ESPECIES.

Tras el tratamiento antibiótico erradicador los sujetos no obesos experimentaron cambios en su microbiota intestinal principalmente en los filos Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria.

Observamos cómo tras el tratamiento antibiótico erradicador se redujo la abundancia relativa en los sujetos no obesos de los géneros *Rothia* ($0,009 \pm 0,006\%$ vs $0,001 \pm 0,0005\%$, $p=0,020$), *Bifidobacterium* ($0,433 \pm 0,105\%$ vs $0,133 \pm 0,077\%$, $p<0,001$), *Dysgonomonas* ($0,324 \pm 0,323\%$ vs $0,0000 \pm 0,000\%$, $p=0,023$), *Granulicatella* ($0,015 \pm 0,003\%$ vs $0,003 \pm 0,001\%$, $p=0,008$), *Lachnobacterium* ($0,402 \pm 0,173\%$ vs $0,056 \pm 0,024\%$, $p=0,045$), *Streptococcus* ($0,571 \pm 0,150\%$ vs $0,122 \pm 0,036\%$, $p=0,002$), *Turicibacter* ($0,014 \pm 0,005\%$ vs $0,010 \pm 0,005\%$, $p=0,013$), *Oribacterium* ($0,002 \pm 0,0007\%$ vs $0,0000 \pm 0,000\%$, $p=0,003$), *Acidaminococcus* ($2,468 \pm 1,350\%$ vs $0,452 \pm 0,218\%$, $p=0,003$), *Campylobacter* ($0,004 \pm 0,001\%$ vs $0,001 \pm 0,0003\%$, $p=0,004$). Asimismo, también observamos un descenso significativo tras el tratamiento antibiótico erradicador de sujetos no obesos en la abundancia de las especies *Rothia mucilaginosa* ($p=0,014$), *Bifidobacterium adolescentis* ($p<0,001$) y *longum* ($p=0,006$), y *Streptococcus anginosus* ($p=0,013$). Por el contrario, objetivamos tras el tratamiento antibiótico erradicador como en los sujetos no obesos se incrementó la abundancia relativa del género *Bacteroides* ($29,63 \pm 2,71\%$ vs $40,74 \pm 3,19\%$, $p=0,014$)

Además, se objetivó una tendencia a la disminución tras el tratamiento antibiótico erradicador con una abundancia numéricamente inferior y tendencia a la significación estadística en los géneros *Collinsella* ($0,154 \pm 0,069\%$ vs $0,063 \pm 0,014\%$, $p=0,077$), *SMB53* ($0,001 \pm 0,0003\%$ vs $0,0004 \pm 0,000\%$, $p=0,062$), *Coprococcus* ($1,183 \pm 0,237\%$ vs $0,818 \pm 0,188\%$, $p=0,067$), y *Roseburia* ($0,125 \pm 0,022\%$ vs $0,082 \pm 0,018\%$, $p=0,072$).

Asimismo, también experimentaron una tendencia a disminuir sus poblaciones tras el tratamiento antibiótico erradicador en sujetos no obesos las especies *Collinsella aerofaciens* ($p=0,077$) y *Coprococcus eutactus* ($p=0,069$).

Mientras que objetivamos una tendencia a incrementar tras el tratamiento antibiótico erradicador en sujetos no obesos de los géneros *Oscillospira* ($1,043 \pm 0,132\%$ vs $1,248 \pm 0,132\%$, $p=0,068$) y *Anaerofustis* ($0,0001 \pm 0,00\%$ vs $0,001 \pm 0,0003\%$, $p=0,078$).

Tabla 10.3.4 Cuantificación géneros/especies presentes. Comparativa en sujetos NO OBESOS

		Pre-Tto H.	Post-Tto H.	
		pylori NO	pylori NO	
		OBESOS	OBESOS	
		(n = 31)	(n = 30)	
FILOS	GÉNEROS/ ESPECIES	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Actinobacteria	Rothia	0,009 ± 0,006	0,001 ± 0,0005	0,020
	R. mucilaginosa	0,007 ± 0,005	0,0008 ± 0,0004	0,014
	Bifidobacterium	0,433 ± 0,105	0,133 ± 0,077	<0,001
	B. adolescentis	0,222 ± 0,083	0,019 ± 0,011	<0,001
	B. longum	0,068 ± 0,023	0,022 ± 0,009	0,006
	Collinsella	0,154 ± 0,069	0,063 ± 0,014	0,077
	C. aerofaciens	0,153 ± 0,069	0,063 ± 0,014	0,077
Bacteroidetes	Bacteroides	29,63 ± 2,71	40,74 ± 3,19	0,014
	Dysgonomonas	0,324 ± 0,323	0,0000 ± 0,000	0,023
Firmicutes	Granulicatella	0,015 ± 0,003	0,003 ± 0,001	0,008
	Lachnobacterium	0,402 ± 0,173	0,056 ± 0,024	0,045
	Streptococcus	0,571 ± 0,150	0,122 ± 0,036	0,002
	S. anginosus	0,001 ± 0,006	0,0003 ± 0,0003	0,013
	Turicibacter	0,014 ± 0,005	0,010 ± 0,005	0,013
	Oscillospira	1,043 ± 0,132	1,248 ± 0,132	0,068
	SMB53	0,001 ± 0,0003	0,0004 ± 0,000	0,062
	Coprococcus	1,183 ± 0,237	0,818 ± 0,188	0,067
	C. eutactus	0,170 ± 0,055	0,087 ± 0,052	0,069
	Oribacterium	0,002 ± 0,0007	0,0000 ± 0,000	0,003

		Pre-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 31)	Post-Tto H. pylori NO OBESOS (n = 30)	
<i>FILOS</i>	<i>GÉNEROS/ ESPECIES</i>	ABUNDANCIA RELATIVA	ABUNDANCIA RELATIVA	P
		<i>Media ± SEM</i>	<i>Media ± SEM</i>	
Firmicutes	Roseburia	0,125 ± 0,022	0,082 ± 0,018	0,072
	Anaerofustis	0,0001 ± 0,00	0,001 ± 0,0003	0,078
	Acidaminococcus	2,468 ± 1,350	0,452 ± 0,218	0,003
Proteobacteria	Campylobacter	0,004 ± 0,001	0,001 ± 0,0003	0,004

11. CORRELACIONES MICROBIOTA Y VARIABLES CLÍNICO-ANALÍTICAS

11.1. Pacientes infectados por *H. pylori*

11.1.1. Características clínicas

La tabla 11.1.1 expone las correlaciones que se establecen entre variables clínicas estudiadas con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 11.1.1: Correlación lineal simple entre variables clínicas y OTUs.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	IMC	Perim Abd	Perim Cint	TAS	TAD	Edad
Actinobacteria	Micrococcaceae	NS	NS	$r=-0,395^*$ $p=0,012$	NS	NS	NS
	Rothia	NS	NS	NS	NS	$r=-0,395^*$ $p=0,012$	NS
	R. mucilaginoso	NS	NS	$r=-0,420^{**}$ $p=0,007$	NS	NS	NS
Bacteroidetes	Dysgonomonas	$r=-0,326^*$ $p=0,040$	NS	NS	NS	NS	NS
	B. uniformis	NS	NS	NS	NS	$r=0,420^{**}$ $p=0,007$	NS
Firmicutes	S. anginosus	NS	NS	NS	NS	$r=0,326^*$ $p=0,040$	NS
	Turicibacteraceae	$r=-0,562^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,523^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,378^*$ $p=0,016$	NS	NS	NS
	Turicibacter	$r=-0,562^{**}$ $p<0,001$	$r=-0,523^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,378^*$ $p=0,016$	NS	NS	NS
	Enterococcaceae	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,395^*$ $p=0,012$
	Anaerostipes	NS	$r=-0,318^*$ $p=0,046$	NS	$r=-0,455^{**}$ $p=0,003$	$r=-0,348^*$ $p=0,028$	NS
	Lachnospira	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,454^{**}$ $p=0,003$
	Blautia	$r=0,317^*$ $p=0,046$	NS	$r=0,352^*$ $p=0,026$	NS	NS	NS
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,329^*$ $p=0,038$
	Alcaligenaceae	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,330^*$ $p=0,038$
	Sutterella	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,330^*$ $p=0,038$
	Desulfovibrio	$r=0,467^{**}$ $p=0,002$	$r=0,428^{**}$ $p=0,006$	$r=0,391^*$ $p=0,013$	NS	NS	NS
Verrucomicrobia	Verrucomicrobia	NS	NS	NS	$r=0,350^*$ $p=0,027$	NS	NS
	Verrucomicrobiaceae	NS	NS	NS	$r=0,346^*$ $p=0,029$	NS	NS
	Akkermansia	NS	NS	NS	$r=0,346^*$ $p=0,029$	NS	NS
	A.muciniphila	NS	NS	NS	$r=0,346^*$ $p=0,029$	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.1.2. Metabolismo Hidrocarbonado

Las tabla 11.1.2.1 y 11.1.2.2 exponen las correlaciones que se establecen entre los parámetros analizados en relación al metabolismo hidrocarbonado con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 11.1.2.1. Correlación lineal simple entre OTUs con Estatus glucémico.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ESPECIE	HbA1c	Glu basal	Glu 30'	Glu 60'	Glu 120'	AUC Glu	Péptido C
Actinobacteria	Micrococcaceae	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,360^*$ $p=0,023$
	Rothia	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,360^*$ $p=0,023$
	R. mucilaginoso	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,385^*$ $p=0,014$
Bacteroidetes	Paraprevotellaceae	NS	NS	$r=0,375^*$ $p=0,017$	NS	NS	$r=0,321^*$ $p=0,046$	NS
	Paraprevotella	NS	NS	$r=0,339^*$ $p=0,032$	$r=0,316^*$ $p=0,047$	NS	$r=0,497^*$ $p=0,049$	NS
	P. stercorea	NS	NS	$r=-0,424^{**}$ $p=0,006$	NS	NS	NS	NS
	Dysgonomonas	$r=-0,411^{**}$ $p=0,008$	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,333^*$ $p=0,035$
	B. fragilis	NS	NS	$r=0,333^*$ $p=0,035$	$r=0,316^*$ $p=0,047$	NS	$r=0,320^*$ $p=0,047$	NS
Firmicutes	Turicibacteraceae	NS	NS	NS	NS	$r=-0,357^*$ $p=0,026$	NS	NS
	Turicibacter	NS	NS	NS	NS	$r=-0,357^*$ $p=0,026$	NS	NS
	Megamonas	$r=-0,406^{**}$ $p=0,009$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Anaerostipes	NS	NS	NS	NS	$r=-0,437^{**}$ $p=0,005$	$r=-0,333^*$ $p=0,038$	NS
	Roseburia	$r=0,349^*$ $p=0,027$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Lachnospira	$r=0,417^{**}$ $p=0,007$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Blautia	$r=0,330^*$ $p=0,037$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Proteobacteria	Oxalobacteriaceae	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,323^*$ $p=0,042$
	Oxalobacter	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,324^*$ $p=0,042$
	O. formigenes	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,324^*$ $p=0,042$
	Pasteurellaceae	$r=0,380^*$ $p=0,016$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Haemophilus	$r=0,379^*$ $p=0,016$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	H. parainfluenzae	$r=0,380^*$ $p=0,016$	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 11.1.2.2. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de insulina y HOMA-IR.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Insulina basal	Insulina 30'	Insulina 60'	Insulina 120'	AUC Insulina	HOMA-IR
Actinobacteria	Micrococcaceae	$r=-0,433^{**}$ $p=0,005$	NS	NS	NS	NS	$r=-0,415^{**}$ $p=0,008$
	Rothia	$r=-0,433^{**}$ $p=0,005$	NS	NS	NS	NS	$r=-0,415^{**}$ $p=0,008$
	R. mucilaginoso	$r=-0,442^{**}$ $p=0,004$	NS	NS	NS	NS	$r=-0,435^{**}$ $p=0,005$
	B. longum	$r=0,321^{**}$ $p=0,044$	NS	NS	NS	NS	$r=0,314^*$ $p=0,048$
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	NS	$r=0,339^*$ $p=0,032$	NS	NS	$r=0,331^*$ $p=0,039$	NS
	Bacteroides	NS	$r=0,339^*$ $p=0,032$	NS	NS	$r=0,331^*$ $p=0,039$	NS
	B. fragilis	NS	NS	$r=0,346^*$ $p=0,029$	$r=0,383^*$ $p=0,016$	NS	NS
	Paraprevotella	NS	NS	$r=0,350^*$ $p=0,027$	NS	NS	NS
	Prevotella	NS	$r=-0,385^*$ $p=0,014$	NS	NS	NS	NS
	P. copri	NS	$r=-0,381^*$ $p=0,015$	NS	$r=-0,319^*$ $p=0,048$	NS	NS
	P. stercorea	NS	$r=-0,487^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,383^*$ $p=0,015$	NS	$r=0,318^*$ $p=0,048$	NS
Firmicutes	Gemellaceae	NS	$r=-0,386^*$ $p=0,014$	NS	NS	NS	NS
	Streptococcaceae	NS	NS	$r=-0,344^*$ $p=0,030$	NS	NS	NS
	Streptococcus	NS	NS	$r=-0,345^*$ $p=0,029$	NS	NS	NS
	Enterococcaceae	NS	$r=-0,316^*$ $p=0,047$	NS	NS	NS	NS
	Veillonella	NS	$r=-0,321^*$ $p=0,043$	NS	NS	NS	NS
	Roseburia	$r=0,315^*$ $p=0,047$	NS	NS	NS	NS	NS
	Oribacterium	NS	$r=-0,375^*$ $p=0,017$	$r=-0,369^*$ $p=0,019$	$r=-0,352^*$ $p=0,028$	$r=-0,416^{**}$ $p=0,008$	NS
	Blautia	$r=0,321^*$ $p=0,043$	NS	NS	NS	NS	$r=0,313^*$ $p=0,049$
	E. biforme	NS	$r=-0,387^*$ $p=0,014$	NS	NS	NS	NS
Proteobacteria	Campylobacteraceae	NS	$r=-0,328^*$ $p=0,039$	NS	NS	NS	NS
	Campylobacter	NS	$r=-0,328^*$ $p=0,039$	NS	NS	NS	NS
	Pasteurellaceae	NS	$r=-0,318^*$ $p=0,045$	NS	NS	NS	NS
	Desulfovibrio	$r=0,385^*$ $p=0,014$	NS	NS	NS	NS	$r=0,396^*$ $p=0,011$
	Haemophilus	NS	$r=-0,318^*$ $p=0,046$	NS	NS	NS	NS
	H. parainfluenzae	NS	$r=-0,318^*$ $p=0,045$	NS	NS	NS	NS

11.1.3. Metabolismo Lipídico y marcadores inflamatorios

La tabla 11.1.3 expone las correlaciones que se establecen entre las fracciones lipídicas y parámetros inflamatorios estudiados con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 10.1.3. Correlación lineal simple entre OTUs con metabolismo lipídico y PCR.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	TGs	CT	LDL-c	HDL-c	PCR
Actinobacteria	<i>B. pseudolongum</i>	NS	$r=0,374^*$ $p=0,017$	$r=0,328^*$ $p=0,039$	NS	NS
Bacteroidetes	Rikenellaceae	$r=-0,340^*$ $p=0,032$	NS	NS	NS	NS
	Paraprevotellaceae	NS	NS	$r=0,352^*$ $p=0,026$	NS	NS
	Paraprevotella	NS	NS	$r=0,334^*$ $p=0,035$	NS	NS
	<i>B. eggerthii</i>	NS	$r=-0,383^*$ $p=0,015$	$r=-0,316^*$ $p=0,047$	NS	NS
	<i>Oribacterium</i>	$r=0,332^*$ $p=0,036$	NS	NS	NS	NS
	<i>Lachnospira</i>	$r=0,376^*$ $p=0,017$	$r=0,403^*$ $p=0,010$	$r=0,352^*$ $p=0,026$	NS	NS
	1-68	NS	$r=-0,362^*$ $p=0,022$	NS	NS	NS
Firmicutes	<i>E. biforme</i>	$r=0,315^*$ $p=0,048$	NS	NS	NS	NS
Proteobacteria	Desulfovibrionaceae	NS	$r=-0,375^*$ $p=0,017$	$r=-0,381^*$ $p=0,015$	NS	NS
	<i>Bilophila</i>	NS	$r=-0,497^{**}$ $p=0,001$	$r=-0,496^{**}$ $p=0,001$	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.1.4. Hormonas reguladoras de la ingesta

La tabla 11.1.4.1 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de GLP-1 basal así como tras la SOG con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 11.1.4.1. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de GLP-1.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	GLP-1 basal	GLP-1 30'	GLP-1 60'	GLP-1 120'	AUC GLP-1
Actinobacteria	<i>B. adolescentis</i>	$r=0,336^*$ $p=0,034$	$r=0,332^*$ $p=0,037$	NS	NS	$r=0,329^*$ $p=0,041$
Bacteroidetes	<i>Dysgonomonas</i>	NS	NS	$r=-0,321^*$ $p=0,042$	NS	NS
Firmicutes	Turicibacteraceae	NS	$r=0,358^*$ $p=0,023$	NS	NS	NS
	<i>Turicibacter</i>	NS	$r=0,358^*$ $p=0,023$	NS	NS	NS
	<i>S. anginosus</i>	NS	NS	$r=0,359^*$ $p=0,023$	$r=0,338^*$ $p=0,035$	NS
	<i>Acidaminococcus</i>	NS	NS	NS	$r=0,453^{**}$ $p=0,004$	$r=0,329^*$ $p=0,041$
	<i>B producta</i>	$r=-0,439^{**}$ $p=0,005$	$r=-0,427^{**}$ $p=0,006$	$r=-0,330^*$ $p=0,038$	NS	$r=-0,387^*$ $p=0,015$
Proteobacteria	Oxalobacteraceae	NS	NS	$r=0,365^*$ $p=0,021$	NS	$r=0,327^*$ $p=0,042$
	<i>Oxalobacter</i>	NS	NS	$r=0,365^*$ $p=0,021$	NS	$r=0,328^*$ $p=0,042$
	<i>O. formigenes</i>	NS	NS	$r=0,365^*$ $p=0,021$	NS	$r=0,328^*$ $p=0,042$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

La tabla 11.1.4.2 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de ghrelina basal así como tras la SOG con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori*.

Tabla 11.1.4.2. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de Ghrelina.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
Actinobacteria	<i>B. adolescentis</i>	NS	NS	$r=-0,392^*$ $p=0,014$	NS
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	$r=0,504^{**}$ $p=0,001$	NS	NS	NS
	Bacteroides	$r=0,504^{**}$ $p=0,001$	NS	NS	NS
	<i>B. uniformis</i>	$r=0,327^*$ $p=0,039$	NS	NS	NS
	<i>B. fragilis</i>	$r=0,406^{**}$ $p=0,009$	NS	NS	NS
	<i>P. stercorea</i>	$r=-0,474^{**}$ $p=0,002$	NS	NS	NS
Firmicutes	Christensenellaceae	NS	$r=-0,368^*$ $p=0,019$	NS	NS
	Veillonellaceae	$r=-0,369^*$ $p=0,019$	NS	NS	NS
	Oribacterium	NS	NS	NS	$r=0,319^*$ $p=0,048$
	Lachnobacterium	NS	NS	$r=-0,445^{**}$ $p=0,005$	NS
	Roseburia	NS	NS	$r=-0,343^*$ $p=0,033$	NS
	Megasphaera	NS	NS	$r=-0,439^{**}$ $p=0,005$	NS
	<i>B. producta</i>	NS	NS	$r=0,495^{**}$ $p=0,001$	NS
Proteobacteria	Alcaligenaceae	NS	$r=0,369^*$ $p=0,019$	NS	NS
	Sutterella	NS	$r=0,369^*$ $p=0,019$	NS	NS
	Oxalobacteraceae	$r=-0,364^*$ $p=0,021$	NS	NS	NS
	Oxalobacter	$r=-0,369^*$ $p=0,019$	NS	NS	NS
	<i>O. formigenes</i>	$r=-0,369^*$ $p=0,019$	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001;*La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.2. Pacientes infectados por *H. pylori* post-tratamiento

11.2.1. Características clínicas

La tabla 11.2.1 expone las correlaciones que se establecen entre las variables clínicas estudiadas con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador

Tabla 11.2.1 Correlación lineal simple entre OTUs características clínicas.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	IMC	Perim Abd	Perim Cint	TAS	TAD	Edad
Bacteroidetes	<i>B. eggerthii</i>	NS	NS	$r=0,417^*$ $p=0,013$	NS	NS	NS
Firmicutes	Gemellaceae	NS	NS	NS	$r=-0,414^*$ $p=0,013$	$r=-0,389^*$ $p=0,021$	NS
	Carnobacteriaceae	NS	NS	NS	$r=-0,416^*$ $p=0,013$	$r=-0,419^*$ $p=0,012$	NS
	Erysipelotrichaceae	$r=-0,427^{**}$ $p=0,009$	$r=-0,370^*$ $p=0,026$	$r=-0,413^*$ $p=0,012$	NS	NS	NS
	Streptococcaceae	NS	NS	NS	$r=-0,383^*$ $p=0,023$	$r=-0,489^{**}$ $p=0,003$	NS
	Streptococcus	NS	NS	NS	$r=-0,420^*$ $p=0,012$	$r=-0,477^{**}$ $p=0,004$	NS
	Turicibacteraceae	$r=-0,403^*$ $p=0,013$	$r=-0,445^{**}$ $p=0,006$	NS	$r=-0,491^{**}$ $p=0,002$	$r=-0,436^{**}$ $p=0,007$	NS
	Turicibacter	$r=-0,383^*$ $p=0,023$	$r=-0,430^*$ $p=0,010$	NS	$r=-0,511^{**}$ $p=0,002$	$r=-0,420^*$ $p=0,012$	NS
	Granulicatella	NS	NS	NS	$r=-0,380^*$ $p=0,024$	$r=-0,429^*$ $p=0,010$	NS
	Lachnobacterium	NS	$r=0,358^*$ $p=0,035$	NS	NS	NS	NS
	Blautia	NS	NS	NS	NS	$r=0,375^*$ $p=0,024$	NS
	Lachnospira	NS	NS	NS	NS	NS	$r=0,454^{**}$ $p=0,003$
	Eubacterium	$r=-0,356^*$ $p=0,033$	$r=-0,339^*$ $p=0,043$	$r=-0,380^*$ $p=0,022$	NS	NS	NS
	<i>E. bifforme</i>	$r=-0,381^*$ $p=0,022$	NS	NS	NS	NS	NS
	Proteobacteria	Pasteurellaceae	$r=-0,377^*$ $p=0,023$	$r=-0,391^*$ $p=0,018$	NS	$r=-0,334^*$ $p=0,047$	$r=-0,416^*$ $p=0,012$
Oxalobacteraceae		NS	NS	$r=0,335^*$ $p=0,049$	NS	NS	NS
<i>O. formigenes</i>		NS	NS	$r=0,335^*$ $p=0,049$	NS	NS	NS
Campylobacteraceae		NS	NS	NS	$r=-0,484^{**}$ $p=0,003$	$r=-0,341^*$ $p=0,045$	NS
Campylobacter		NS	NS	NS	NS	$r=-0,377^*$ $p=0,026$	NS
Haemophilus		$r=-0,377^*$ $p=0,023$	$r=-0,391^*$ $p=0,018$	NS	$r=-0,334^*$ $p=0,047$	$r=-0,416^*$ $p=0,012$	NS
<i>H. parainfluenzae</i>		$r=-0,376^*$ $p=0,024$	$r=-0,390^*$ $p=0,019$	NS	$r=-0,332^*$ $p=0,048$	$r=-0,414^*$ $p=0,012$	NS

11.2.2. Metabolismo Hidrocarbonado

Las tablas 11.2.2.1 y 11.2.2.2 exponen las correlaciones que se establecen entre los parámetros analizados en relación al metabolismo hidrocarbonado con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Tabla 11.2.2.1. Correlación lineal simple entre OTUs con estatus glucémico.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	HbA1c	Glu basal	Glu 30´	Glu 60´	Glu 120´	AUC Glu	Péptido C
Actinobacteria	Collinsella	NS	NS	r=-0,491** p=0,003	r=-0,335* p=0,049	r=-0,433** p=0,009	r=-0,411* p=0,014	NS
	C. aerofaciens	NS	NS	r=-0,482** p=0,003	r=-0,348* p=0,040	r=-0,437** p=0,009	r=-0,427* p=0,010	NS
Firmicutes	Firmicutes	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,374* p=0,027
	Christensenellaceae	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,479** p=0,004
	Christensenella	NS	NS	NS	NS	r=-0,420* p=0,012	NS	NS
	Ruminococcaceae	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,352* p=0,038
	Megasphaera	r=0,430* p=0,010	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	E. biforme	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,383* p=0,021
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	NS	NS	NS	NS	r=0,356* p=0,036	NS	NS
Tenericutes	Tenericutes	r=-0,391* p=0,020	r=-0,391* p=0,020	r=-0,341* p=0,045	NS	r=-0,411* p=0,014	r=-0,360* p=0,034	NS
Verrucomicrobia	Verrucomicrobia	r=0,385* p=0,022	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Verrucomicrobiaceae	r=0,366* p=0,031	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Akkermansia	r=0,366* p=0,031	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	A.muciniphila	r=0,366* p=0,031	NS	NS	NS	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

Tabla 11.2.2.2. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de insulina.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Insulina basal	Insulina 30´	Insulina 60´	Insulina 120´	AUC Insulina	HOMA-IR
Actinobacteria	Coriobacteriaceae	NS	NS	NS	r=-0,390* p=0,019	NS	NS
	Collinsella	r=-0,384* p=0,023	NS	NS	NS	r=-0,343* p=0,044	r=-0,369* p=0,029
	C. aerofaciens	r=-0,379* p=0,025	NS	NS	NS	r=-0,338* p=0,047	r=-0,362* p=0,033
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	r=0,460** p=0,005	NS	NS	NS	NS	NS
	Bacteroides	NS	NS	NS	r=0,465** p=0,005	NS	NS
	B. uniformis	NS	NS	NS	r=0,330* p=0,049	NS	NS
	Rikenellaceae	r=-0,362* p=0,028	NS	NS	NS	NS	r=-0,352* p=0,033
	Paraprevotella	NS	NS	r=0,327* p=0,048	NS	NS	NS
Firmicutes	Christensenellaceae	r=-0,442** p=0,008	r=-0,344* p=0,043	NS	r=-0,452** p=0,006	r=-0,350* p=0,039	r=-0,411* p=0,014
	Christensenella	r=-0,344* p=0,043	NS	NS	NS	NS	r=-0,381* p=0,024
	Veillonella	NS	NS	NS	r=0,386* p=0,022	NS	NS
	Anaerostipes	NS	NS	r=0,413* p=0,011	NS	NS	NS
	Acidaminococcus	NS	NS	NS	r=-0,382* p=0,023	NS	NS
	B. producta	NS	r=0,385* p=0,020	NS	NS	NS	NS
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	NS	NS	NS	r=0,348* p=0,041	NS	NS
Tenericutes	Tenericutes	NS	NS	NS	NS	NS	r=-0,353* p=0,037

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.2.3. Metabolismo Lipídico y marcadores inflamatorios

La tabla 11.2.3 expone las correlaciones que se establecen entre las fracciones lipídicas y patrones inflamatorios estudiados con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador

Tabla 11.2.3. Correlación lineal simple entre OTUs con metabolismo lipídico y PRC.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	TGs	CT	LDL-c	HDL-c	PCR
Actinobacteria	Actinobacteria	NS	NS	NS	NS	r=0,474** p=0,004
	Coriobacteriaceae	NS	NS	r=-0,381* p=0,022	NS	NS
	<i>B. longum</i>	NS	NS	NS	NS	r=0,361* p=0,033
	<i>B. coprophilus</i>	NS	r=0,425** p=0,009	r=0,387* p=0,020	NS	NS
	<i>Collinsella</i>	NS	NS	r=-0,385* p=0,022	NS	NS
	<i>C. aerofaciens</i>	NS	NS	r=-0,374* p=0,027	NS	NS
Bacteroidetes	Bacteroidetes	r=0,370* p=0,028	NS	NS	NS	NS
	Rikenellaceae	NS	NS	NS	r=0,331* p=0,045	NS
	<i>Butyricimonas</i>	NS	r=0,589** p<0,001	r=0,522** p=0,001	NS	NS
	<i>B. eggerthii</i>	NS	NS	NS	r=0,349* p=0,040	NS
Firmicutes	Firmicutes	r=-0,469** p=0,004	NS	NS	NS	NS
	Erysipelotrichaceae	NS	NS	NS	NS	r=-0,355* p=0,033
	Christensenellaceae	r=-0,402* p=0,017	NS	NS	NS	NS
	Ruminococcaceae	r=-0,397* p=0,018	NS	NS	NS	NS
Proteobacteria	Oxalobacteraceae	NS	NS	NS	NS	r=0,417* p=0,013
	<i>O. formigenes</i>	NS	NS	NS	NS	r=0,417* p=0,013
	Enterobacteriaceae	r=0,361* p=0,033	NS	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.2.4. Hormonas reguladoras de la ingesta

La tabla 11.2.4.1 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de GLP-1 con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador

Tabla 11.2.4.1. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de GLP-1.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ESPECIE	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Actinobacteria	Actinobacteria	r=0,462** p=0,005	r=0,496** p=0,002	r=0,407* p=0,015	r=0,368* p=0,030	r=0,456** p=0,006
	Bifidobacteriaceae	r=0,343* p=0,038	NS	r=0,374* p=0,022	NS	r=0,357* p=0,030
	Bifidobacterium	r=0,369* p=0,029	NS	NS	NS	NS
	B. longum	r=0,442** p=0,008	r=0,414* p=0,013	r=0,434** p=0,009	r=0,391* p=0,020	r=0,450** p=0,007
Bacteroidetes	Prevotella	r=-0,396* p=0,017	NS	r=-0,340* p=0,042	r=-0,375* p=0,024	r=-0,369* p=0,027
Firmicutes	Ruminococcaceae	NS	r=0,341* p=0,045	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

La tabla 11.2.4.2 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de ghrelina con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador

Tabla 11.2.4.2. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de Ghrelina.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´	AUC Ghrelina
Actinobacteria	Coriobacteriaceae	NS	NS	NS	r=0,350* p=0,036	NS
Bacteroidetes	Odoribacteraceae	NS	NS	r=-0,356* p=0,030	NS	NS
	Butyrivimonas	NS	NS	r=-0,369* p=0,027	NS	NS
	Prevotella	r=-0,429** p=0,009	NS	NS	NS	NS
	<i>B. coprophilus</i>	NS	NS	NS	r=-0,346* p=0,039	NS
Firmicutes	Turicibacteraceae	r=0,386* p=0,018	NS	NS	NS	NS
	Turicibacter	r=0,366* p=0,031	NS	NS	NS	NS
	Megamonas	r=0,382* p=0,023	NS	NS	NS	NS
	Anaerostipes	NS	r=0,424** p=0,009	NS	NS	r=0,427** p=0,008
	Blautia	NS	NS	NS	r=-0,470** p=0,004	NS
	Dialister	NS	NS	r=-0,366* p=0,026	NS	NS
	Eubacterium	NS	NS	NS	r=-0,333* p=0,047	NS
Proteobacteria	Desulfovibrio	r=0,405* p=0,014	NS	NS	NS	NS
	<i>D. D168</i>	r=0,385* p=0,023	NS	r=0,444** p=0,008	NS	r=0,382* p=0,024
	Enterobacteriaceae	NS	NS	NS	r=-0,562** p<0,001	r=-0,428* p=0,010
	Oxalobacteriaceae	NS	r=-0,418* p=0,012	r=-0,336* p=0,048	NS	r=-0,396* p=0,018
	<i>Oxalobacter</i>	NS	NS	r=-0,453** p=0,006	NS	r=-0,349* p=0,040
	<i>O. formigenes</i>	NS	r=-0,418* p=0,012	r=-0,336* p=0,048	NS	r=-0,396* p=0,018

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.3. Grupo control

11.3.1. Variables clínicas

La tabla 11.3.1 expone las correlaciones que se establecen entre las variables clínicas estudiadas con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos del grupo control.

Tabla 11.3.1 Correlación lineal simple entre OTUs con características clínicas.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ESPECIE	IMC	Perim Abd	Perim Cint	TAS	TAD	Edad
Actinobacteria	Collinsella	NS	NS	NS	r=0,516* p=0,020	NS	NS
	C. aerofaciens	NS	NS	NS	r=0,518* p=0,019	NS	NS
Firmicutes	Oribacterium	NS	NS	NS	NS	r=-0,462* p=0,040	NS
	Acidaminococcus	NS	NS	NS	r=0,677** p=0,001	r=0,459* p=0,042	NS
	Lachnospira	NS	NS	NS	r=-0,465* p=0,039	NS	NS
Proteobacteria	Oxalobacteraceae	NS	NS	NS	NS	r=0,462* p=0,040	NS
	Oxalobacter	NS	NS	NS	NS	r=0,451* p=0,046	NS
	O. formigenes	NS	NS	NS	NS	r=0,451* p=0,046	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.3.2. Metabolismo Hidrocarbonado

Las tablas 11.3.2.1 y 11.3.2.2 exponen las correlaciones que se establecen entre las variables en relación al metabolismo hidrocarbonado estudiadas con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos del grupo control.

Tabla 11.3.2.1 Correlación lineal simple entre OTUs con estatus glucémico.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ESPECIE	HbA1c	Glu basal	Glu 30'	Glu 60'	AUC Glu	Péptido C
Actinobacteria	Micrococcaceae	NS	NS	$r=-0,474^*$ $p=0,035$	NS	NS	NS
	Rothia	NS	NS	$r=-0,474^*$ $p=0,035$	NS	NS	NS
Bacteroidetes	Bacteroidetes	NS	$r=0,542^*$ $p=0,014$	$r=0,673^{**}$ $p=0,001$	NS	NS	NS
	Paraprevotellaceae	NS	NS	$r=0,447^*$ $p=0,048$	NS	NS	NS
Firmicutes	Firmicutes	NS	$r=-0,506^*$ $p=0,023$	$r=-0,491^*$ $p=0,028$	NS	NS	NS
	Gemellaceae	NS	NS	$r=-0,651^{**}$ $p=0,002$	$r=-0,610^{**}$ $p=0,004$	$r=-0,598^{**}$ $p=0,005$	NS
	Streptococcaceae	NS	NS	$r=-0,551^*$ $p=0,012$	NS	$r=-0,458^*$ $p=0,042$	NS
	Streptococcus	NS	NS	$r=-0,551^*$ $p=0,012$	NS	$r=-0,458^*$ $p=0,042$	NS
	S. anginosus	$r=-0,468^*$ $p=0,038$	NS	NS	NS	NS	NS
	Megamonas	NS	NS	$r=-0,446^*$ $p=0,048$	NS	NS	NS
	Veillonella	$r=-0,482^*$ $p=0,032$	NS	NS	NS	NS	NS
	Acidaminococcus	NS	NS	$r=0,473^*$ $p=0,035$	NS	NS	NS
Proteobacteria	Desulfovibrio	NS	NS	NS	NS	NS	$r=-0,535^*$ $p=0,015$
	D168	$r=0,582^*$ $p=0,012$	$r=0,470^*$ $p=0,036$	NS	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

Tabla 11.3.2.2 Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de insulina y HOMA-IR.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Insulina basal	Insulina 30'	Insulina 60'	Insulina 120'	AUC Insulina	HOMA-IR
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	NS	$r=0,465^*$ $p=0,039$	NS	NS	NS	NS
	Bifidobacterium	NS	$r=0,465^*$ $p=0,039$	NS	NS	NS	NS
Bacteroidetes	Paraprevotellaceae	NS	NS	NS	$r=0,508^*$ $p=0,022$	NS	NS
	Paraprevotella	NS	NS	NS	$r=0,469^*$ $p=0,037$	NS	NS
	B. eggerthii	NS	$r=-0,449^*$ $p=0,047$	NS	NS	NS	NS
Firmicutes	Firmicutes	NS	NS	$r=-0,475^*$ $p=0,034$	NS	NS	NS
	Carnobacteriaceae	$r=-0,505^*$ $p=0,023$	NS	NS	NS	$r=-0,468^*$ $p=0,037$	$r=-0,471^*$ $p=0,036$
	Granulicatella	$r=-0,505^*$ $p=0,023$	NS	NS	NS	$r=-0,468^*$ $p=0,037$	$r=-0,471^*$ $p=0,036$
	Oribacterium	NS	NS	$r=-0,476^*$ $p=0,034$	NS	$r=-0,545^*$ $p=0,013$	NS
Proteobacteria	Desulfovibrio	$r=-0,529^*$ $p=0,017$	NS	$r=-0,477^*$ $p=0,033$	NS	NS	$r=-0,537^*$ $p=0,015$
	Enterobacteriaceae	NS	$r=0,502^*$ $p=0,024$	NS	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.3.3. Metabolismo Lipídico y marcadores inflamatorios

La tabla 11.3.3 expone las correlaciones que se establecen entre las fracciones lipídicas y parámetros inflamatorios analizados con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos del grupo control.

Tabla 11.3.3 Correlación lineal simple entre OTUs con metabolismo lipídico y PCR.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	TGs	CT	LDL-c	HDL-c	PCR
Actinobacteria	Actinobacteria	NS	$r=0,468^*$ $p=0,038$	NS	NS	NS
	<i>B. adolescentis</i>	NS	$r=0,476^*$ $p=0,034$	$r=0,459^*$ $p=0,042$	NS	NS
Bacteroidetes	<i>Dysgonomonas</i>	NS	NS	NS	NS	$r=0,497^*$ $p=0,026$
	<i>B. eggerthii</i>	NS	NS	NS	$r=0,498^*$ $p=0,026$	NS
Firmicutes	Carnobacteriaceae	NS	$r=-0,508^*$ $p=0,022$	$r=-0,527^*$ $p=0,017$	NS	NS
	Christensenellaceae	NS	$r=0,493^*$ $p=0,027$	NS	$r=0,512^*$ $p=0,021$	NS
	Peptococcaceae	$r=-0,458^*$ $p=0,042$	NS	NS	NS	NS
	<i>Granulicatella</i>	NS	$r=-0,508^*$ $p=0,022$	$r=-0,527^*$ $p=0,017$	NS	NS
	<i>Oribacterium</i>	NS	NS	$r=-0,449^*$ $p=0,047$	NS	NS
	<i>Roseburia</i>	NS	$r=-0,551^*$ $p=0,012$	$r=-0,498^*$ $p=0,025$	NS	NS
Proteobacteria	Oxalobacteraceae	NS	$r=0,485^*$ $p=0,030$	NS	NS	NS
	<i>Oxalobacter</i>	NS	$r=0,483^*$ $p=0,031$	NS	NS	NS
	<i>O. formigenes</i>	NS	$r=0,483^*$ $p=0,031$	NS	NS	NS.
Tenericutes	Tenericutes	NS	NS	NS	NS	$r=-0,487^*$ $p=0,029$

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.3.4. Hormonas reguladoras de la ingesta

La tabla 11.3.4.1 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de GLP-1 con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos del grupo control.

Tabla 11.3.4.1 Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de GLP-1

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	GLP-1 basal	GLP-1 30´	GLP-1 60´	GLP-1 120´	AUC GLP-1
Actinobacteria	Micrococcaceae	r=0,515* p=0,020	NS	NS	NS	NS
	Rothia	r=0,515* p=0,020	NS	NS	NS	NS
Bacteroidetes	Bacteroidetes	NS	NS	r=-0,456* p=0,043	NS	NS
	Bacteroidaceae	NS	NS	r=-0,512* p=0,021	NS	NS
	Bacteroides	NS	NS	r=0,350* p=0,021	NS	NS
Firmicutes	Firmicutes	NS	NS	r=0,457* p=0,043	NS	NS
	Peptococcaceae	NS	r=0,449* p=0,047	r=0,514* p=0,020	NS	NS
	Ruminococcaceae	NS	NS	r=0,621** p=0,004	r=0,475* p=0,034	r=0,474* p=0,035
	Megamonas	r=0,509* p=0,022	r=0,582** p=0,007	r=0,580** p=0,007	r=0,453** p=0,004	r=0,570** p=0,009
	Oribacterium	r=0,460* p=0,041	NS	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

La tabla 11.3.4.2 expone las correlaciones que se establecen entre los niveles de ghrelina con las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos del grupo control.

Tabla 11.3.4.2. Correlación lineal simple entre OTUs con niveles de Ghrelina.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	Ghrelina basal	Ghrelina 30´	Ghrelina 60´	Ghrelina 120´
Actinobacteria	B. longum	NS	r=0,562* p=0,010	NS	NS
Firmicutes	Turicibacteraceae	NS	NS	r=0,500* p=0,025	NS
	Turicibacter	NS	NS	r=0,500* p=0,025	NS
	Lachnobacterium	NS	r=-0,444* p=0,049	NS	NS
	S. anginosus	NS	NS	NS	r=-0,521* p=0,019
Proteobacteria	Campylobacteraceae	r=0,449* p=0,047	NS	NS	NS
	Campylobacter	r=0,449* p=0,047	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.4. Correlaciones. Cambios experimentados en pacientes infectados por *H. pylori* tras tratamiento antibiótico: variables analíticas y Microbiota

La tabla 11.4.1 expone las correlaciones que se establecen entre los cambios experimentados en relación al metabolismo hidrocarbonado con las perturbaciones sufridas por las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Tabla 11.4.1. Correlación lineal simple entre Diferencial población bacteriana y porcentaje de cambio variables analíticas estatus glucémico.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO/ ESPECIE	% cambio AUC Glu	% Cambio HbA1c	% Cambio AUC insulina	% Cambio HOMA-IR
Diferencial Actinobacteria	Coriobacteriaceae	NS	NS	$r=-0,400^*$ $p=0,017$	NS
	Collinsella	NS	NS	$r=-0,397^*$ $p=0,018$	NS
	<i>C. aerofaciens</i>	NS	NS	$r=-0,403^*$ $p=0,016$	NS
Diferencial Bacteroidetes	Rikenellaceae	$r=-0,469^{**}$ $p=0,004$	NS	NS	NS
	Odoribacterraceae	NS	NS	NS	$r=-0,423^*$ $p=0,010$
	Butyricimonas	$r=-0,397^*$ $p=0,017$	NS	NS	$r=-0,348^*$ $p=0,037$
	Dysgonomonas	NS	NS	$r=0,334^*$ $p=0,049$	NS
	<i>B. fragilis</i>	NS	$r=-0,360^*$ $p=0,034$	NS	NS
Diferencial Firmicutes	Megamonas	NS	$r=-0,383^*$ $p=0,023$	NS	NS
	Acidaminococcus	NS	NS	NS	$r=0,432^{**}$ $p=0,009$
	Anaerostipes	NS	NS	NS	$r=0,437^{**}$ $p=0,007$
	<i>E. biforme</i>	$r=-0,337^*$ $p=0,044$	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

La tabla 11.4.2 expone las correlaciones que se establecen entre cambios experimentados en relación al metabolismo lipídico, niveles de GLP-1 y ghrelina con las perturbaciones sufridas por las diferentes familias, géneros y especies de la microbiota de los sujetos infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Tabla 11.4.2. Correlación lineal simple entre Diferencial población bacteriana y porcentaje de cambio variables analíticas metabolismo lipídico y hormonas reguladoras de la ingesta.

FILOS	FAMILIA/GÉNERO /ESPECIE	% Cambio LDL-c	% Cambio HDL-c	% Cambio AUC GLP-1	% Cambio GLP-1 60'	% Cambio AUC Ghrelina
Diferencial Actinobacteria	Coriobacteriaceae	NS	NS	NS	r=0,372* p=0,026	NS
	B. adolescentis	NS	NS	r=0,354* p=0,034	NS	NS
Diferencial Bacteroidetes	Dysgonomonas	NS	NS	r=-0,331* p=0,048	NS	NS
	P. stercorea	NS	r=-0,346* p=0,038	NS	NS	r=-0,347* p=0,041
	P. copri	NS	r=0,338* p=0,044	NS	NS	NS
	B. fragilis	NS	r=-0,334* p=0,047	NS	NS	NS
Diferencial Firmicutes	Lachnospiraceae	NS	NS	NS	NS	r=-0,435** p=0,009
	Lachnobacterium	NS	r=0,339* p=0,043	r=-0,332* p=0,048	NS	NS
	Veillonella	r=-0,363* p=0,029	NS	NS	NS	NS
	Blautia	NS	NS	NS	NS	r=-0,564** p<0,001
Proteobacteria	Desulfovibrio	r=0,424* p=0,010	r=0,450** p=0,006	NS	NS	NS

**La correlación es significativa en el nivel 0,001; *La correlación es significativa en el nivel 0,05

11.5. Análisis multivariante. Cambios experimentados en pacientes infectados por *H. pylori* tras tratamiento antibiótico: variables analíticas y microbiota.

En la tabla 11.5.1 se representa el análisis de regresión multivariante, objetivándose que los cambios en las comunidad de Rikenellaceae ($p=0,046$) y Butyricimonas ($p=0,016$) predicen en un 8,6 y 13,3% respectivamente la proporción de cambio del área bajo la curva de glucosa en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador; siendo esta relación independiente de variables confundentes como edad, sexo e IMC, y manteniéndose después de corregir por las mismas ($p=0,042$ y $p=0,002$, respectivamente).

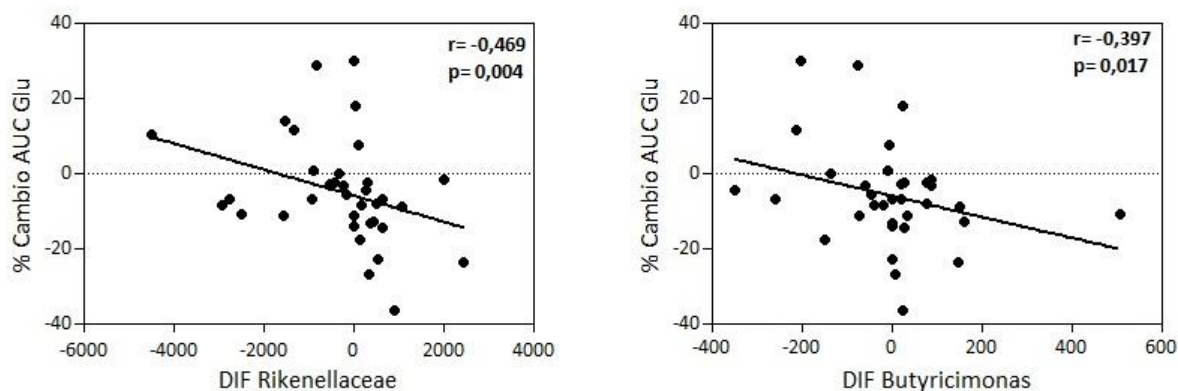
Tabla 11.5.1. Regresión lineal múltiple según estatus glucémico. Variable Dependiente Porcentaje de cambio AUC Glucosa.

OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Rikenellaceae	0,086	-0,334	0,046*	0,104	-0,342	0,041*	0,131	-0,334	0,042*
Dif. Butyricimonas	0,133	-0,397	0,016*	0,229	-0,503	0,003*	0,273	-0,510	0,002*
Dif. E. biforme	-0,029	-0,006	0,971	-0,021	-0,053	0,765	0,007	-0,031	0,861

Tabla 11.5.1: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio AUC glucosa). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

En la Gráfica 11.5.1 se representa como el cambio en la población de Rikenellaceae y Butyricimonas se relacionan con el descenso en los niveles del área bajo la curva de glucosa después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.1. Correlación lineal según estatus glucémico. Porcentaje de cambio AUC Glucosa respecto al cambio en la abundancia de Rikenellaceae y Butyricimonas.



La tabla 11.5.2. muestra los modelos de regresión múltiple en los que las variables estudiadas no mostraron significación estadística como predictoras de los cambios acontecidos en la HbA1c.

Tabla 11.5.2. Regresión lineal múltiple según estatus glucémico. Variable Dependiente Porcentaje de HbA1c.

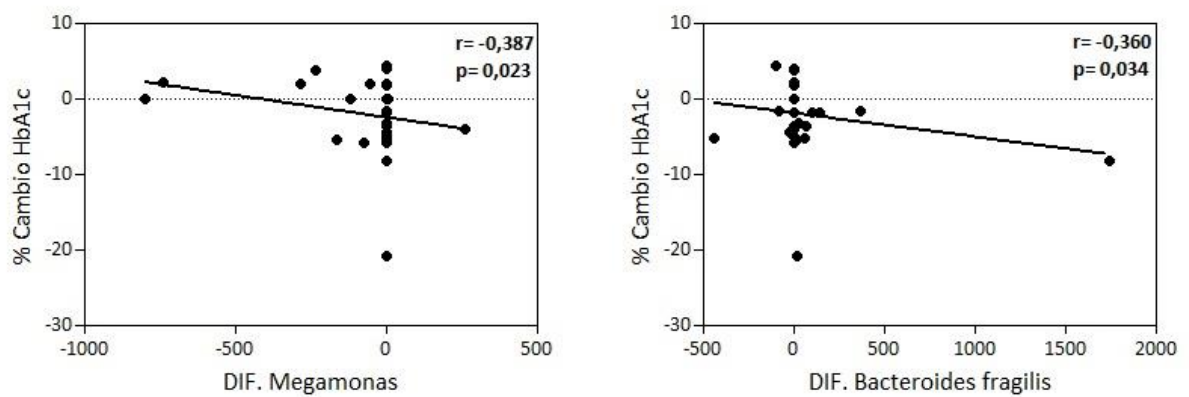
OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	P	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Megamonas	-0,004	-0,161	0,357	-0,034	-0,142	0,430	-0,064	-0,145	0,430
Dif. B. fragilis	0,016	-0,212	0,222	0,008	-0,244	0,169	-0,021	-0,245	0,173

Tabla 11.5.3: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio HbA1c). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

Sin embargo encontramos correlaciones lineales bivariadas estadísticamente significativas e inversas entre los cambios acontecidos en las poblaciones de Megamonas y Bacteroides fragilis respecto a los cambios que sufre la HbA1c.

En la Gráfica 11.5.2 se representa como el cambio en la población de Megamonas y B. fragilis se relacionan con el descenso que experimenta la HbA1c, después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.2. Correlación lineal según estatus glucémico. Porcentaje de cambio de HbA1c respecto al cambio en la abundancia de Megamonas y B. fragilis.



La tabla 11.5.3. muestra los modelos de regresión múltiple en los que las variables estudiadas no mostraron significación estadística como predictoras de los cambios acontecidos en el área bajo la curva de insulina.

Tabla 11.5.3. Regresión lineal múltiple según insulinemia. Variable Dependiente Porcentaje de cambio AUC Insulina.

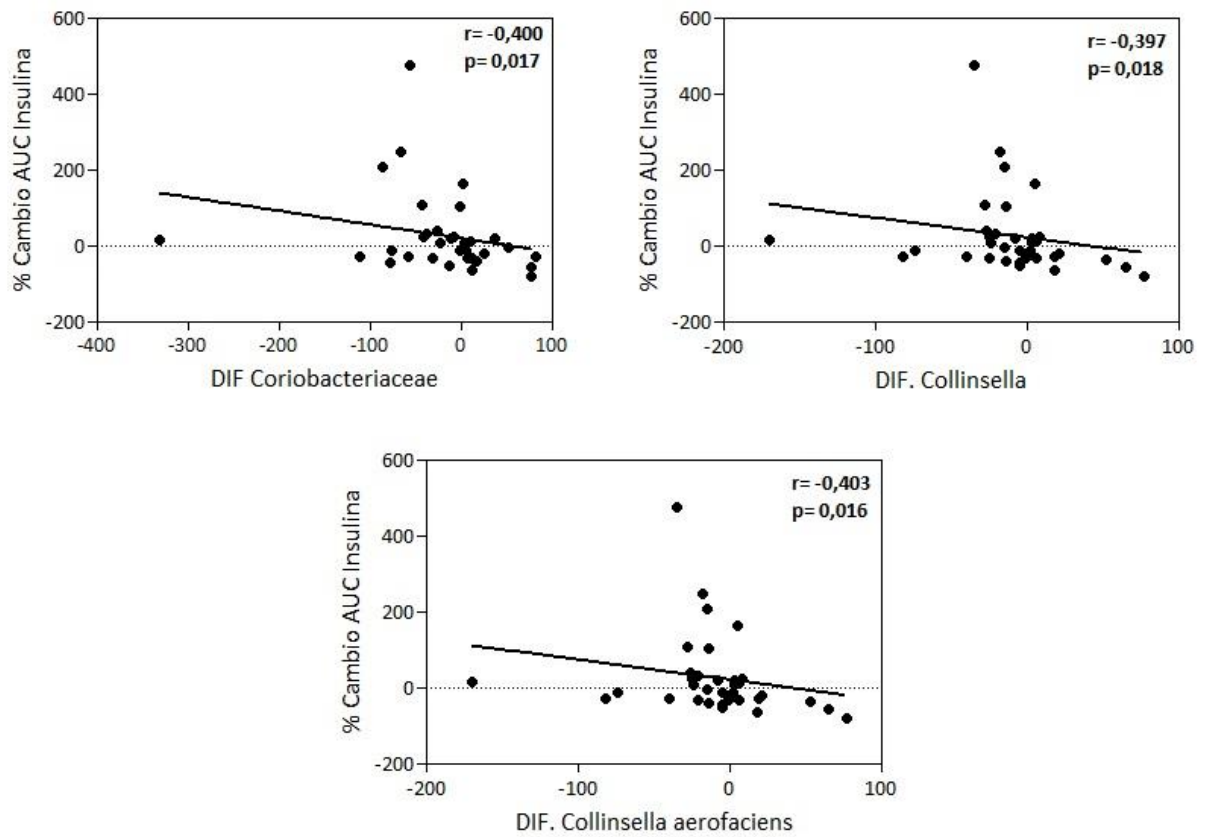
OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. <i>Dysgonomonas</i>	-0,027	0,059	0,735	-0,030	0,106	0,564	-0,003	0,138	0,453
Dif. <i>Coriobacteriaceae</i>	-0,024	-0,080	0,649	-0,034	-0,087	0,630	-0,017	-0,073	0,687
Dif. <i>Collinsella</i>	-0,030	-0,018	0,916	-0,038	-0,060	0,744	-0,020	-0,053	0,773
Dif. <i>C. aerofaciens</i>	-0,030	-0,019	0,913	-0,038	-0,061	0,740	-0,020	-0,054	0,768

Tabla 11.5.3: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio AUC insulina). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

Sin embargo encontramos correlaciones lineales bivariadas estadísticamente significativas e inversas entre los cambios acontecidos en las poblaciones de *Coriobacteriaceae*, *Collinsella* y *Collinsella aerofaciens* implicados en los cambios del área bajo la curva de insulina.

En la Gráfica 11.5.3 se representan correlaciones inversas y estadísticamente significativas, que se establecieron entre el cambio en las poblaciones de Coriobacteriaceae, Collinsella y Collinsella aerofaciens con la modificación en los niveles del área bajo la curva de insulina tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.3. Correlación lineal según insulinemia.
Porcentaje de cambio de AUC de insulina respecto al cambio en la abundancia de Coriobacteriaceae, Collinsella y C. aerofaciens



En la tabla 11.5.4 se representa el análisis de regresión multivariante, objetivándose que los cambios en las comunidad de Odoribacteriaceae ($p < 0,001$) y Butyricimonas ($p < 0,001$) predicen en un 31,6% y 42,6% respectivamente la proporción de cambios experimentados en el índice HOMA-IR en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador; siendo esta relación independiente de variables confundentes como edad, sexo e IMC, y manteniéndose después de corregir por las mismas ($p = 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

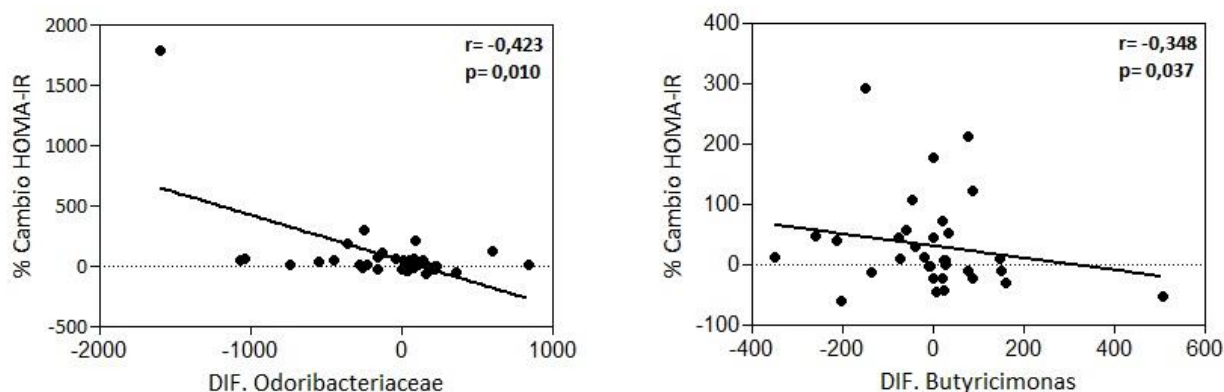
Tabla 11.5.4. Regresión lineal múltiple según resistencia insulínica. Variable Dependiente Porcentaje de cambio HOMA-IR.

OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Odoribacteriaceae	0,316	-0,579	<0,001*	0,303	-0,534	0,001*	0,287	-0,531	0,001*
Dif. Acidaminococcus	0,023	0,226	0,185	0,063	0,218	0,202	0,059	0,255	0,150
Dif. Anaerostipes	-0,028	-0,020	0,904	0,018	0,058	0,734	0,001	0,054	0,756
Dif. Butyricimonas	0,426	-0,665	<0,001*	0,410	-0,631	<0,001*	0,398	-0,628	<0,001*

Tabla 11.5.4: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio HOMA-IR). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

En la Gráfica 11.5.4 se representa la relación existente entre el incremento en la población de Odoribacteriaceae y Butyricimonas respecto a los cambios en el índice HOMA-IR, es decir, la resistencia insulínica, después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.4. Correlación lineal según resistencia insulínica. Porcentaje de cambio HOMA-IR respecto al cambio en la abundancia de Odoribacteriaceae y Butyricimonas.



En la tabla 11.5.5 se representa el análisis de regresión multivariante, objetivándose que el cambio en la comunidad de Veillonella ($p=0,037$) predice en un 9,6% la proporción de cambios experimentados en el LDL-c en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador; siendo esta relación independiente de variables confundentes como edad, sexo, y manteniéndose después de corregir por las mismas ($p=0,044$), mostrando tendencia a la significación estadística tras corregir con IMC ($p=0,066$).

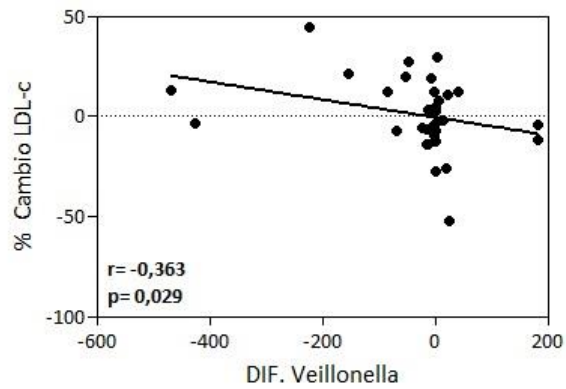
Tabla 11.5.5. Regresión lineal múltiple según metabolismo lipídico. Variable Dependiente Porcentaje de cambio LDL-c.

OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Desulfovibrio	0,066	0,305	0,071	0,042	0,280	0,103	0,051	0,209	0,248
Dif. Veillonella	0,096	-0,348	0,037*	0,083	-0,360	0,044*	0,112	-0,325	0,066

Tabla 11.5.5: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio LDL-c). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

En la Gráfica 11.5.5 se representa como los cambios en la población de Veillonella se relacionan con el descenso en el LDL-c, consiguiéndose un perfil lipídico más favorable después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.5. Correlación lineal según metabolismo lipídico. Porcentaje de cambio LDL-c respecto al cambio en la abundancia de Veillonella.



En la tabla 11.5.6 se representa el análisis de regresión multivariante, objetivándose que el cambio en la comunidad de Desulfovibrio ($p=0,247$) predice en un 11,6% la proporción de cambios experimentados en el HDL-c en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador; siendo esta relación independiente de variables confundentes como edad, sexo, e IMC, manteniéndose después de corregir por las mismas ($p=0,022$).

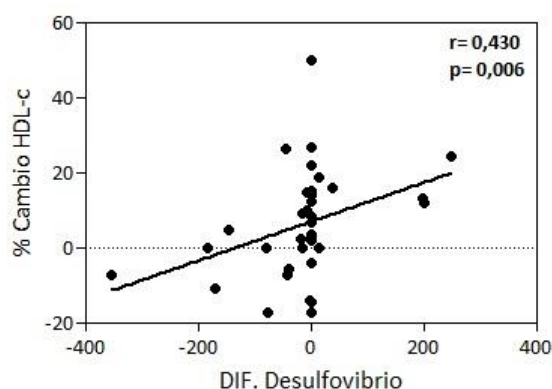
Tabla 11.5.6. Regresión lineal múltiple según metabolismo lipídico. Variable Dependiente Porcentaje de cambio HDL-c.

OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Desulfovibrio	0,116	0,376	0,024*	0,071	0,378	0,028*	0,060	0,427	0,022*
Dif. B. fragilis	-0,012	-0,129	0,453	-0,066	-0,122	0,494	-0,100	-0,123	0,499
Dif. P. copri	0,024	0,227	0,182	0,006	0,303	0,103	-0,023	0,312	0,103
Dif. P. stercorea	-0,017	-0,108	0,530	-0,069	-0,108	0,548	-0,103	-0,111	0,545
Dif. Lachnobacterium	0,000	0,168	0,328	-0,043	0,195	0,284	-0,077	0,196	0,292

Tabla 11.5.6: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio HDL-c). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

En la Gráfica 11.5.6 se representa como el cambio en la población de Desulfovibrio se relaciona con el incremento que experimenta HDL-c, consiguiéndose un perfil lipídico más favorable después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.6. Correlación lineal según metabolismo lipídico. Porcentaje de cambio HDL-c respecto al cambio en la abundancia de Desulfovibrio.



En la tabla 11.5.7 se representa el análisis de regresión multivariante, objetivándose que el cambio en la comunidad de Lachnospiraceae ($p=0,020$) predice en un 12,7% la proporción de cambios experimentados en el área bajo la curva de ghrelina en los pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador; siendo esta relación independiente de variables confundentes como edad, sexo e IMC, y manteniéndose después de corregir por las mismas ($p=0,024$).

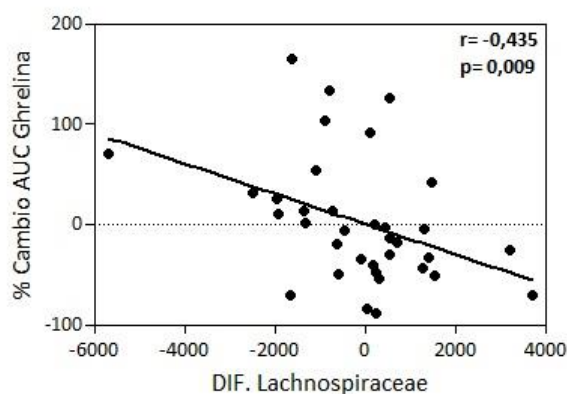
Tabla 11.5.7. Regresión lineal múltiple según hormonas reguladoras de la ingesta. Variable Dependiente Porcentaje de cambio AUC Ghrelina.

OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. Lachnospiraceae	0,127	-0,391	0,020*	0,142	-0,391	0,020*	0,121	-0,383	0,024*
Dif. Blautia	0,051	-0,280	0,103	0,056	-0,277	0,111	0,040	-0,276	0,116
Dif. P. stercorea	0,064	-0,303	0,077	0,067	-0,296	0,088	0,067	-0,321	0,068

Tabla 11.5.7: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio AUC Ghrelina). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

En la Gráfica 11.5.7 se representa como el cambio en la población de Lachnospiraceae se relaciona con el descenso en el área bajo la curva de la ghrelina después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.7. Correlación lineal múltiple según hormonas reguladoras de la ingesta. Porcentaje de cambio AUC ghrelina respecto al cambio en la abundancia de Lachnospiraceae.



La tabla 11.5.8 se muestran modelos de regresión múltiple en los que las variables estudiadas no mostraron significación estadística como predictoras de los cambios acontecidos en el área bajo la curva de GLP-1.

Tabla 11.5.8. Regresión lineal múltiple según hormonas reguladoras de la ingesta. Variable Dependiente Porcentaje de cambio AUC GLP-1.

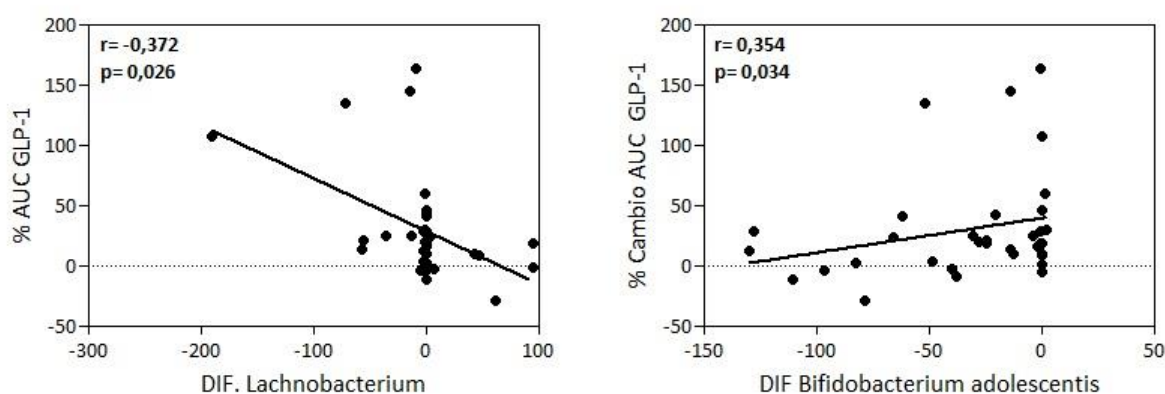
OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. <i>Dysgonomonas</i>	-0,029	-0,008	0,961	-0,034	-0,019	0,915	-0,055	-0,004	0,981
Dif. <i>Lachnobacterium</i>	-0,028	0,036	0,837	-0,035	-0,011	0,949	-0,055	-0,003	0,987
Dif. <i>B. adolescentis</i>	0,020	0,218	0,201	0,020	0,226	0,189	0,002	0,227	0,192

Tabla 11.5.8: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio AUC insulina). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

Sin embargo encontramos correlaciones lineales bivariadas inversas y estadísticamente significativas entre los cambios acaecidos en la población de *Lachnobacterium* respecto a las modificaciones en el área bajo la curva de GLP-1. Así, como los cambios en la población de *Bifidobacterium adolescentis* se relacionó positiva y estadísticamente significativa respecto a las modificaciones acontecidas en el área bajo la curva de GLP-1 tras el tratamiento antibiótico erradicador.

En la Gráfica 11.5.8 se representa como los cambios en la población de *Lachnobacterium* y *Bifidobacterium* adolescentes se relaciona con el incremento en el área bajo la curva de GLP-1 después del tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.8. Correlación lineal según hormonas reguladoras de la ingesta. Porcentaje de cambio AUC GLP-1 respecto al cambio en la abundancia de *Lachnobacterium* y *B. adolescentis*.



La tabla 11.5.9 muestra los modelos de regresión múltiple en los que la variable estudiada no mostró significación estadística como predictora de los cambios acontecidos en los niveles de GLP-1 a los 60 minutos de la SOG.

Tabla 11.5.9. Regresión lineal múltiple según hormonas reguladoras de la ingesta. Variable Dependiente Porcentaje de cambio GLP-1 a los 60 minutos.

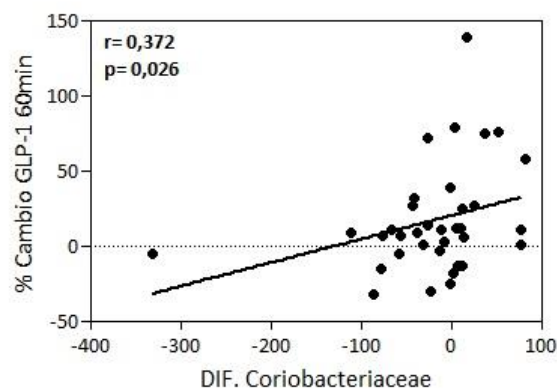
OTUs	MODELO 1 (Bacteria)			MODELO 2 (Bacteria + edad + sexo)			MODELO 3 (Bacteria + edad + sexo + IMC)		
	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p	R ² ajustada	Beta	p
Dif. <i>Coriobacteriaceae</i>	0,013	0,202	0,238	0,178	0,228	0,158	0,154	0,224	0,172

Tabla 11.5.9: Modelo de regresión múltiple con variable dependiente (porcentaje de cambio GLP-1 a los 60 minutos). Modelo 1: variable independiente OTU; Modelo 2: variable independiente: OTU, corregido por edad y sexo; Modelo 3: variable independiente: OTU, corregido por edad, sexo e IMC.

Sin embargo, encontramos correlaciones lineales bivariadas positivas y estadísticamente significativas entre los cambios acontecidos en la población de Coriobacteriaceae respecto a los cambios en los niveles de GLP-1 en el minuto 60 tras la SOG.

En la Gráfica 11.5.9 se representa como el incremento en la población de Coriobacteriaceae se relaciona con el incremento en los niveles de GLP-1 en el minuto 60 tras la SOG tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Gráfica 11.5.9. Correlación lineal según hormonas reguladoras de la ingesta. Porcentaje de cambio GLP-1 60' tras una SOG respecto al cambio en la abundancia Coriobacteriaceae.



11.6. BIODIVERSIDAD:

Se obtuvieron un total de 13.747.554 secuencias de alta calidad, reconociéndose un total de 59.614 OTUs (Operational taxonomic unit) diferentes en el total de las muestras analizadas. Las muestras se homogenizaron a 34.208 secuencias por muestra, lo que correspondía al 85% de la muestra con el número más bajo de lecturas de calidad obtenidas en el conjunto de datos. Por otra parte, con el fin de aumentar el poder estadístico, las bacterias que no se encontraron en al menos cinco muestras diferentes, se excluyeron del análisis. Estas secuencias se asignaron a 12 filos, 49 familias, 75 géneros y 42 especies diferentes.

11.6.1. Biodiversidad alfa:

La diversidad ecológica de las poblaciones de estudio se estimó mediante las diversidades alfa y beta. La diversidad microbiana dentro de una comunidad se denomina DIVERSIDAD ALFA, informándonos de la diversidad intrínseca o heterogeneidad dentro de una determinada comunidad. Para su determinación se emplean diferentes métodos, basados en la cuantificación del número de especies presentes, o bien, basados en la estructura de la comunidad observando la distribución proporcional de cada especie. Las que se han empleado en el análisis de nuestros grupos de estudio son las siguientes:

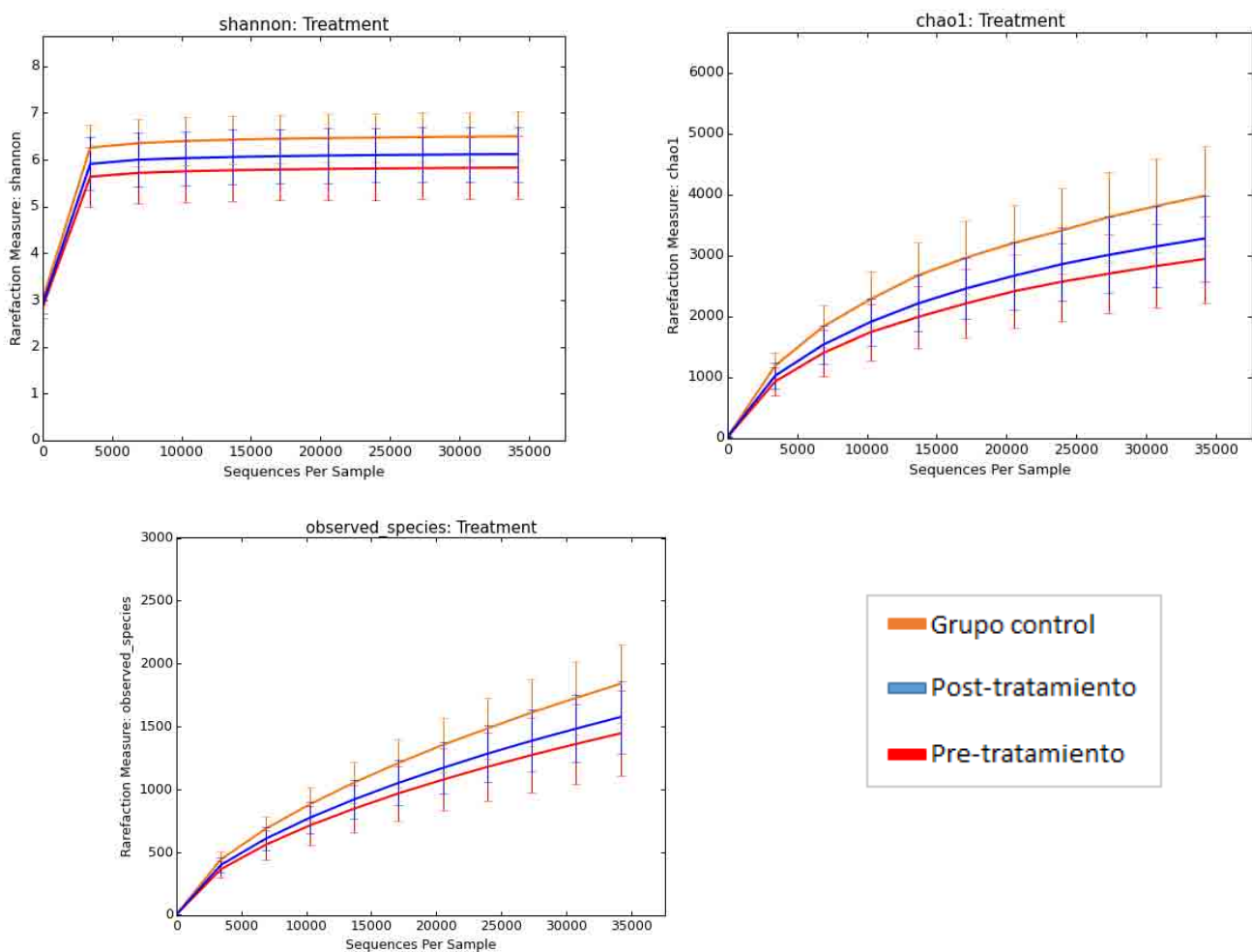
*Especies observadas: nos muestra la riqueza específica, y se basa únicamente en el número de OTUs diferentes, sin tomar en cuenta la importancia de las mismas, es decir, la distribución.

*Chao1 (o riqueza): estima el número de especies en una comunidad basado en el número de especies raras en la muestra.

*Shannon (o diversidad): valora la diversidad de una muestra a partir de la diversidad observada en fragmentos. Expresa la uniformidad de los valores de importancia a través de todos los OTUs de todas las especies de una muestra.

Para la estimación de estos índices, se utilizaron las curvas de rarefacción como se muestra en las gráficas 11.6.1, las cuales permiten realizar comparaciones del número de especies entre comunidades cuando el tamaño de las muestras no es igual. Además, estas curvas nos permiten decidir si el tamaño muestral ha sido el adecuado. De esta manera, vemos como las curvas de rarefacción nos indican que si bien el aumento del tamaño muestral podría haber arrojado nuevos OTUs ya que el índice menos restrictivo, las especies observadas, aunque muestra un desaceleramiento en la curva, no llega a alcanzar una meseta. Sin embargo, conforme se van empleando métodos más restrictivos para el estudio de las comunidades microbianas, esta meseta se alcanza claramente como es en última instancia el índice Shannon. Por lo que asumimos que el tamaño muestral es suficiente para el estudio de la diversidad en estas muestras.

Gráfica 11.6.1. Curvas de rarefacción entre los grupos de estudio



La evaluación de la diversidad alfa utilizando curvas de rarefacción reveló diferencias claras entre los grupos de estudio.

Como se esperaba, los sujetos del grupo control mostraron mayor diversidad y riqueza, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los individuos infectados por *H. pylori*, tanto antes como tras la toma del tratamiento antibiótico erradicador. En los pacientes infectados por *H. pylori* el tratamiento erradicador afectó claramente la riqueza ($P=0,041$), lo que indica una disminución en el número de bacterias registradas, y aunque la uniformidad no fue estadísticamente afectada, quedó cerca de ser dañada ($P=0,061$).

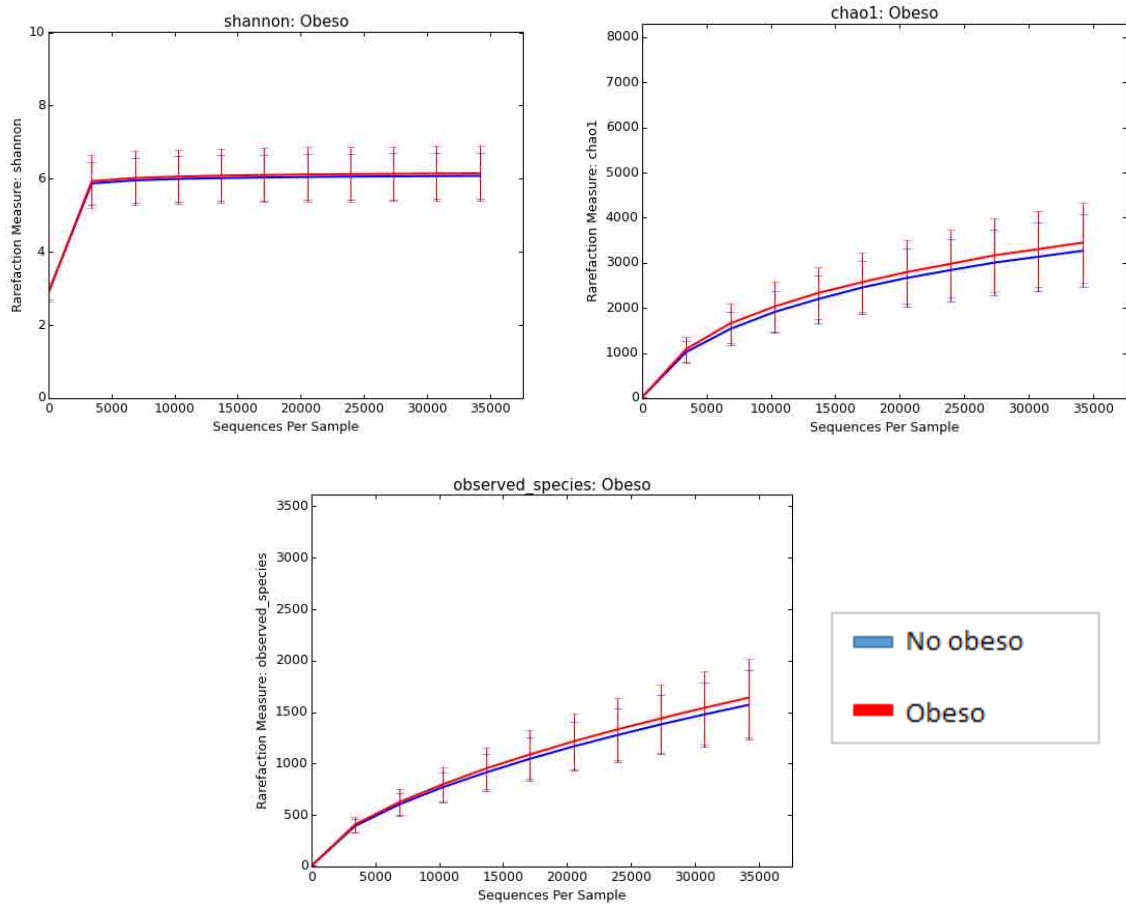
Tabla 11.6.1 Estimación de la biodiversidad α entre los grupos de estudio

	Pre-Tto <i>H. pylori</i> (1) (n = 40)	Post-Tto <i>H. pylori</i> (2) (n = 36)	Grupo Control (3) (n = 20)	(1-3)	(1-2)	(2-3)
				P	P	P
Chao1	3280,5 ± 707,0	2941,2 ± 710,7	3979,5 ± 808,1	0,002	0,041	0,001
Shannon	6,1 ± 0,6	5,8 ± 0,7	6,5 ± 0,5	0,017	0,061	0,001
Observed species	1576,3 ± 287,4	1446,4 ± 338,0	1839,9 ± 313,4	0,002	0,069	0,001

11.6.2. Biodiversidad alfa: subgrupos obesos-no obesos de pacientes *H. pylori* +:

Para la estimación de estos índices, se utilizaron las curvas de rarefacción como se muestra en las gráficas 11.6.2, las cuales permiten realizar comparaciones del número de especies entre comunidades cuando el tamaño de las muestras no es igual.

Gráfica 11.6.2. Curvas de rarefacción entre obesos-no obesos



La evaluación de la diversidad alfa utilizando curvas de rarefacción no encontró diferencias claras entre los subgrupos de sujetos obesos y no obesos infectados por *H. pylori*.

Tabla 11.6.2 Estimación de la biodiversidad α entre obesos-no obesos *H. pylori* +

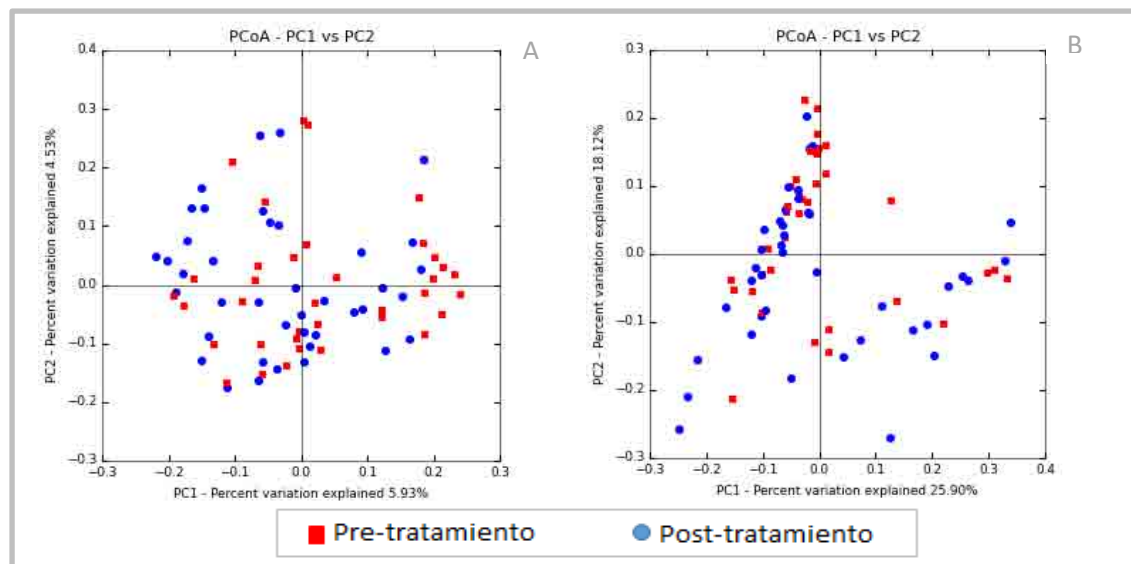
	OBESOS (n = 9)	NO OBESOS (n = 31)	P
Chao1	3446,6 ± 894,5	3267 ± 804,0	0,411
Shannon	6,1 ± 0,8	6,1 ± 0,6	0,706
Observed species	1639,8 ± 380,2	1570,2 ± 334,7	0,422

11.6.3. Biodiversidad beta:

La diversidad microbiana o tasa de diferencia entre dos muestras, se denomina DIVERSIDAD BETA y mide la diferencia de composición entre comunidades. La diversidad beta está basada en proporciones o diferencias y su evaluación se basa en índices o coeficientes de similitud o disimilitud entre las muestras a partir de datos cualitativos (presencia/ausencia de especies) o cuantitativos (abundancia proporcional de cada especie medida a través de número de individuos).

El análisis de coordenadas principales de las distancias UniFrac no ponderadas y ponderadas se utilizó para determinar la similitud entre las muestras de los distintos grupos de estudio. El test de similaridad (ANOSIM) de los resultados de la secuenciación confirmó que las comunidades fecales de pacientes infectados por *H. pylori* previamente y tras el tratamiento antibiótico erradicador difieren entre ellas cualitativamente ($p=0,001$): Gráfica 11.6.3.1 (A): estudios no ponderados. Sin embargo, desde un punto de vista cuantitativo, introduciendo el factor abundancia, no se observaron diferencias significativas ($p>0,05$): Gráfica 11.6.3.1 (B): estudio ponderado.

Gráfica 11.6.3.1 Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales pacientes *H. pylori* Pre y Post-tratamiento antibiótico.

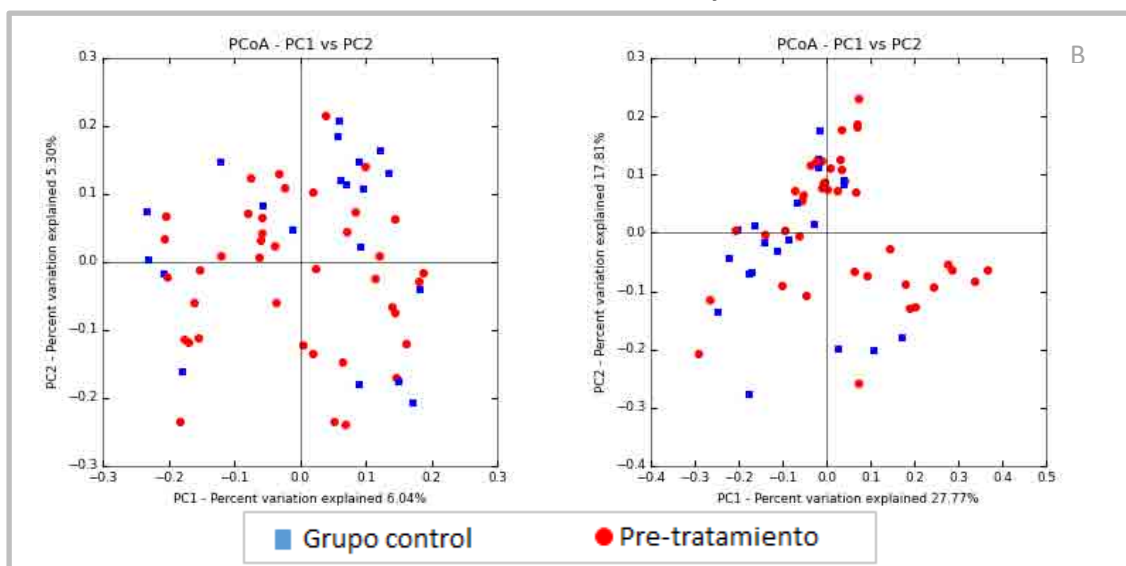


Gráfica 11.6.3.1: Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales por análisis de coordenadas principales (PCoA) utilizando diagramas de análisis de distancias UniFrac no ponderadas (A) y ponderadas (B) pacientes infectados por *H. pylori* pre y post-tratamiento antibiótico. Cada punto corresponde a una comunidad codificada según el grupo de pacientes. El porcentaje de variación explicado por las coordenadas principales trazadas se indica en los ejes.

El test de similaridad (ANOSIM) de los resultados de la secuenciación confirmó que las comunidades fecales de pacientes infectados por *H. pylori* tanto previo como tras el tratamiento antibiótico erradicador difieren cualitativamente ($p=0,01$) respecto al grupo control, como se representa en las Gráfica 11.6.3.2. y 11.6.3.3 (A): estudios no ponderados.

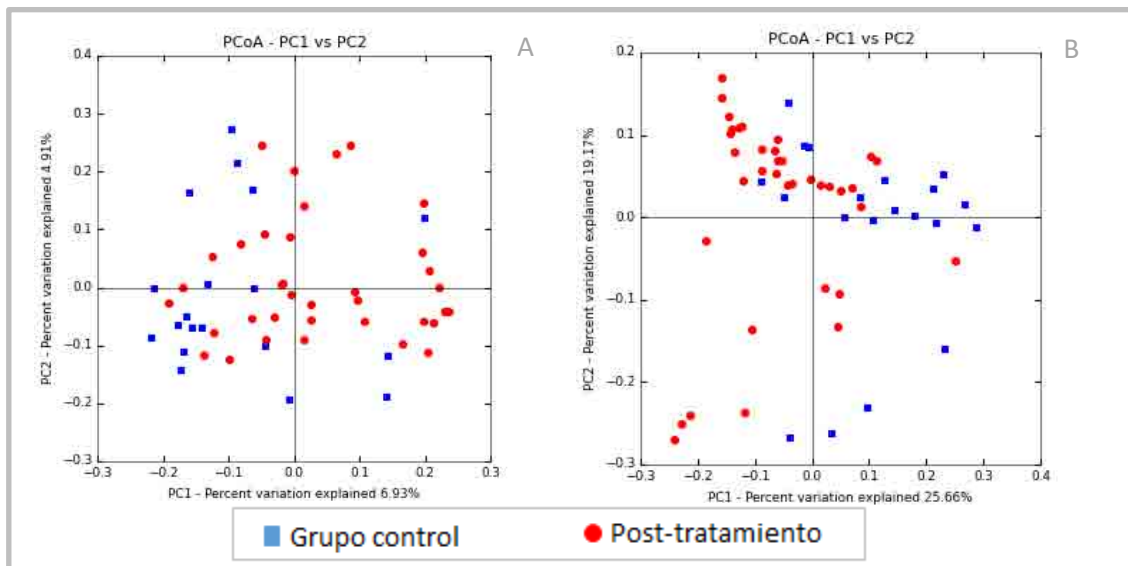
No obstante, desde un punto de vista cuantitativo, introduciendo el factor abundancia, no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes infectados por *H. pylori* previamente a recibir el tratamiento antibiótico erradicador ($p>0,05$): Gráfica 11.6.3.2. (B): estudio ponderado. Sin embargo, encontramos diferencias significativas en las comunidades fecales entre el grupo control y los individuos infectados por *H. pylori* tras haber recibido el tratamiento antibiótico erradicador ($p=0,01$): Gráfica 11.6.3.3 (B): estudio ponderado; lo que indica una clara influencia del tratamiento antibiótico para *H. pylori* sobre la ecología fecal de los pacientes.

Gráfica 11.6.3.2. Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales pacientes *H. pylori* Previo al tratamiento antibiótico y controles.



Gráfica 11.6.3.2: Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales por análisis de coordenadas principales (PCoA) utilizando diagramas de análisis de distancias UniFrac no ponderadas (A) y ponderadas (B) pacientes infectados por *H. pylori* previo al tratamiento antibiótico y controles. Cada punto corresponde a una comunidad codificada según el grupo de pacientes. El porcentaje de variación explicado por las coordenadas principales trazadas se indica en los ejes.

Gráfica 11.6.3.3. Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales pacientes *H. pylori* Post-tratamiento antibiótico y controles.



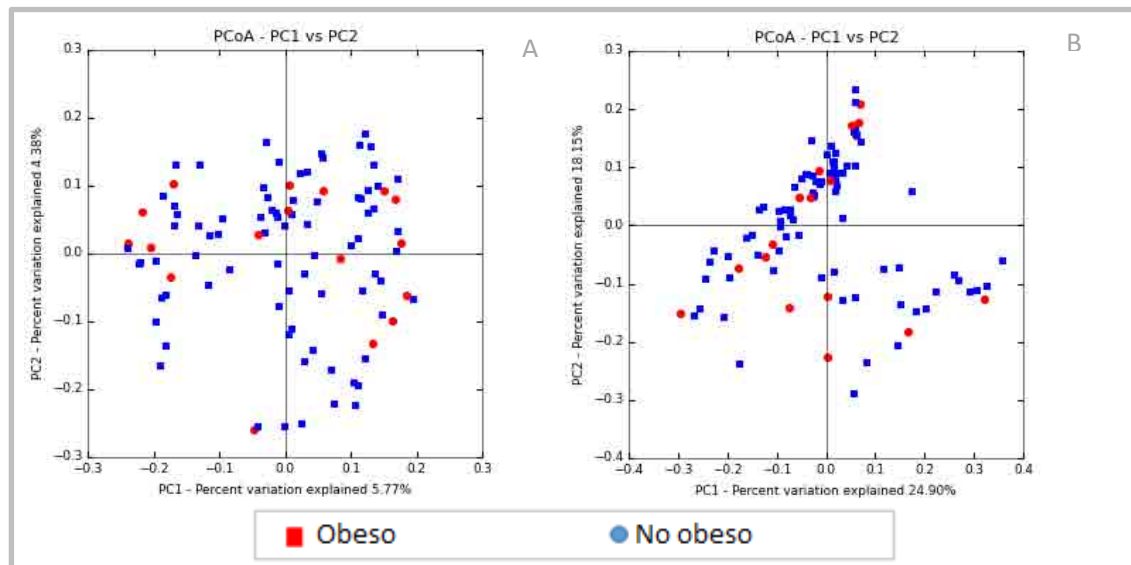
Gráfica 11.6.3.3: Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales por análisis de coordenadas principales (PCoA) utilizando diagramas de análisis de distancias UniFrac no ponderadas (A) y ponderadas (B) pacientes infectados por *H. pylori* post-tratamiento antibiótico y controles. Cada punto corresponde a una comunidad codificada según el grupo de pacientes. El porcentaje de variación explicado por las coordenadas principales trazadas se indica en los ejes.

11.6.4. Biodiversidad beta: subgrupos obesos-no obesos de pacientes *H. pylori* +:

El análisis de coordenadas principales de las distancias UniFrac no ponderadas y ponderadas se utilizó para determinar la similitud entre las muestras de los subgrupos obesos y no obesos infectados por *H. pylori*.

El test de similaridad (ANOSIM) de los resultados de la secuenciación no detectó diferencias entre las comunidades fecales de pacientes infectados por *H. pylori* obesos y no obesos ni cualitativamente ($p=0,700$): Gráfica 11.6.4 (A): estudios no ponderados, ni cuantitativamente ($p=0,270$): Gráfica 11.6.4 (B): estudio no ponderado.

Gráfica 11.6.4 Agrupamiento comunidades bacterianas fecales pacientes obesos-no obesos.

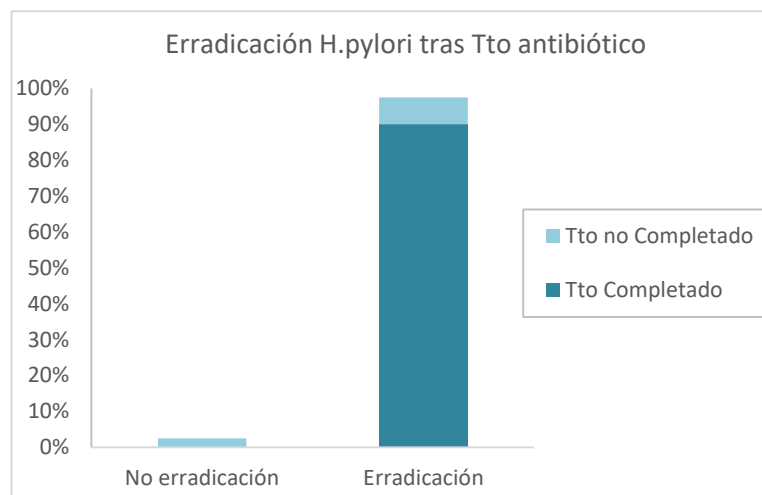


Gráfica 11.6.4: Agrupamiento de comunidades bacterianas fecales por análisis de coordenadas principales (PCoA) utilizando diagramas de análisis de distancias UniFrac no ponderadas (A) y ponderadas (B) pacientes infectados por *H. pylori* obesos y no obesos. Cada punto corresponde a una comunidad codificada según el grupo de pacientes. El porcentaje de variación explicada por las coordenadas principales trazadas se indica en los ejes.

12. RESULTADO TRAS TRATAMIENTO ERRADICADOR H. PYLORI

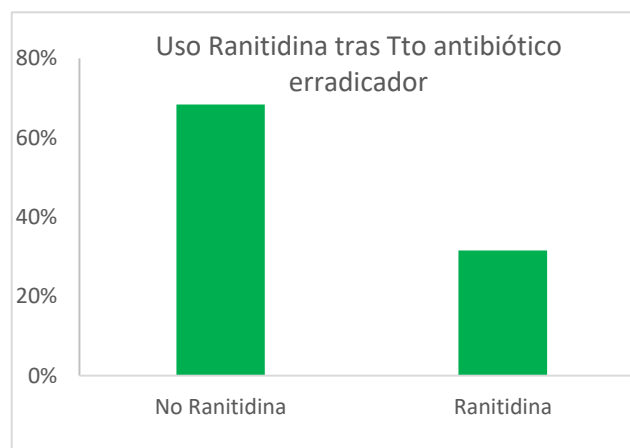
El 90% de los individuos infectados por *H. pylori* completaron adecuadamente el tratamiento antibiótico prescrito y el 97,5% de los sujetos consiguieron erradicar la bacteria adecuadamente, siendo confirmado a través de la determinación antigénica en el test de heces.

Gráfica 12.1 Tasas de erradicación *H. pylori* tras tratamiento antibiótico



Tras el tratamiento antibiótico erradicador en los sujetos infectados por *H. pylori* únicamente el 31,6% de los pacientes precisaron usar tratamiento con antiácido por la presencia de síntomas dispépticos.

Gráfica 12.2. Necesidad uso de Fármacos antiácidos tras tratamiento erradicador





DISCUSIÓN



1. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI CON LA MICROBIOTA INTESTINAL

Se han descrito en la literatura(167,242,259) cambios en la microbiota gástrica de aquellos sujetos con afectación importante de la mucosa secundaria a infección crónica por H. pylori. Mientras que los estudios que la relacionan con la microbiota intestinal son escasos(336–338). Un estudio reciente muestra cambios en las comunidades microbianas intestinales de pacientes infectados por H. pylori, encontrando que los filos predominantes son Bacteroidetes, Firmicutes y Actinobacteria, y finalmente Proteobacteria, con presencia en menor cuantía de Verrucomicrobia y Euryarchaeota(333). En nuestro estudio vemos como la infección por H. pylori aumentó la abundancia relativa de Bacteroidetes y disminuyó la de Firmicutes respecto al grupo control, constituyendo ambos, los filos predominantes en conformidad con lo expuesto en la literatura(333,339). A los 2 meses tras el tratamiento antibiótico erradicador nosotros encontramos incremento significativo en la abundancia relativa de Bacteroidetes con descenso de Firmicutes respecto al grupo control, mientras que *Yap* y *cols*(333), detectaron a los 6 meses de la erradicación de la infección por H. pylori, el descenso de la abundancia relativa de Bacteroidetes (hasta en un 15%) con incremento del filo Firmicutes. Sin embargo, tras 18 meses de la erradicación la abundancia relativa de Bacteroidetes y Firmicutes se restauró respecto a sus niveles previos al tratamiento erradicador. Asimismo, Actinobacteria experimentó una disminución inicial con recuperación a los 12-18 meses posteriores a la erradicación. En nuestro estudio, los filos Actinobacteria y Proteobacteria experimentaron un descenso significativo a los 2 meses tras el tratamiento antibiótico erradicador de acuerdo a los estudios publicados(333,340). Asimismo, nosotros observamos que dentro de cada filo, el efecto de H. pylori y el antibiótico genera cambios tanto a nivel de familias, géneros y especies, siendo este trabajo el primero en el que se exponen detalladamente los cambios que se producen en la microbiota intestinal de individuos infectados por H. pylori pre y post-tratamiento antibiótico erradicador respecto a individuos sanos.

2. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI Y MICROBIOTA INTESTINAL CON LA OBESIDAD Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Respecto a la infección por H. pylori, no existe evidencia clara del vínculo entre la obesidad y la infección por H. pylori. Según algunos estudios la obesidad está asociada a una mayor incidencia de infección por H. pylori debido a una reducción de la motilidad gástrica y la erradicación de la infección podría conducir a pérdida de peso, en cambio otros estudios no encuentran ninguna asociación entre IMC y la infección por H. pylori(309,334). Otros por el contrario, han descrito un incremento de peso tras la erradicación de H. pylori debido a la mejoría de síntomas dispépticos, y posiblemente en relación a los cambios producidos en los niveles de ghrelina y leptina(341,342). Incluso se ha atribuido a la desaparición de la infección por H. pylori un papel determinante en el desarrollo de la obesidad, debido al paralelo incremento de la obesidad junto al descenso en la prevalencia de H. pylori(319). Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significativas en relación al IMC y resto de variables antropométricas medidas (peso, circunferencia abdominal y de cintura) entre los pacientes infectados por H. pylori con el grupo control ni tras haber recibido el tratamiento antibiótico erradicador. Asimismo, hallamos obesidad (un IMC mayor de 30) en el 22,5% de los pacientes infectados por H. pylori frente a un 15% en el grupo control.

La microbiota está siendo cada vez más reconocida como una pieza clave que conecta genes y ambiente en el desarrollo de la obesidad. Existen estudios en los que la obesidad se asocia a profundos cambios en la composición y función metabólica de la microbiota(331,334,335).

Las primeras evidencias sobre la relación de la microbiota intestinal en la regulación de la homeostasis energética y adiposidad vienen de manos de *Gordon y cols*(343), y *Bäckhed y cols*(344) quienes objetivaron como tras la colonización microbiana de ratones libres de gérmenes se producía un incremento del peso y grasa corporal. *Gordon y cols*(343), objetivó que ratones libres de gérmenes tenían un 40% de grasa corporal total menos que los ratones criados convencionalmente, a pesar de que el consumo de calorías de los primeros animales fue un 29% superior. Pero tras la colonización intestinal microbiana de los ratones libres de gérmenes, éstos incrementaron su grasa corporal total en un 57% en 2 semanas, junto con un aumento de la RI y los TGs hepáticos sin existir cambios en la ingesta energética. Además, *Bäckhed y cols*(344)

observó que el contenido de energía de las heces era similar en los ratones con microbiota intestinal como aquellos criados en ausencia de gérmenes, sugiriendo que la cosecha más eficiente de energía en la dieta no era el único factor responsable del aumento de masa grasa en los roedores con microbiota intestinal, encontrando además cambios en el medio hormonal (insulina, leptina...), expresión de genes reguladores de la lipogénesis, niveles de glucosa... Lo que apunta que los animales libres de gérmenes parecen estar protegidos contra las enfermedades metabólicas. Sin embargo, el experimento animal que más solidez le ha dado a la causalidad de microbiota y obesidad, ha sido el realizado por *Turnbaugh y cols*(345) donde se demostró que la transferencia de microbiota intestinal de individuos delgados y obesos a ratones libres de gérmenes podía transferirle su fenotipo, lo que refuerza la existencia de una relación causal entre microbiota y obesidad.

Por otro lado, *Ley y cols*(346) informó de una composición alterada de la microbiota en obesos humanos con una marcada disminución de la diversidad bacteriana, y de similares características a la encontrada en ratones obesos, con mayor proporción de Firmicutes y relativamente menos de Bacteroidetes. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la diversidad de los pacientes infectados por *H. pylori* obesos y no obesos, pudiendo encontrarse afectada en ambos grupos por la propia infección por *H. pylori*.

Otros muchos autores(162,218,247,347,348) han confirmado esta perturbación de la microbiota, en relación a sus 2 filos principales, encontrando en la mayoría de los estudios publicados hasta el momento un incremento de la ratio Firmicutes/Bacteroidetes en el microbioma de sujetos obesos, lo que se ha asociado al aumento del estado inflamatorio de bajo grado y el incremento en la capacidad para capturar la energía procedente de los alimentos por parte del filo Firmicutes frente a los Bacteroidetes que poseen menos genes para las enzimas implicadas en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono; aunque dentro del filo Bacteroidetes, el *Bacteroides thetaiotaomicron*(349) ha demostrado mejorar la absorción y el procesamiento de los nutrientes del huésped. Además, *Le Chatelier y cols*(350) objetivó que el incremento en la proporción de Bacteroidetes, se asociaba a mayores tasas de RI, niveles de TGs, colesterol y marcadores inflamatorios. Asimismo, todos estos estudios coinciden en la existencia de variaciones en la microbiota intestinal con una diversidad microbiana reducida, lo que se ha asociado con mayor adiposidad, RI y un fenotipo inflamatorio más pronunciado. En nuestro grupo de estudio, el 22.5% de los pacientes infectados por *H. pylori* eran obesos. De acuerdo con lo expuesto en la literatura, los individuos obesos de nuestro estudio presentan una abundancia relativa mayor de Firmicutes y menor de Bacteroidetes, sin alcanzar la

significación estadística al compararla con los individuos no obesos del mismo grupo. No obstante, podemos observar como la relación Bacteroidetes/Firmicutes en individuos obesos fue menor (1,77), respecto a los individuos sin obesidad (2,11), lo que es concordante con lo publicado en la mayoría de los estudios. Sin embargo, no en todos los estudios se describe este hallazgo(182,250,351,352). Un trabajo reciente concluye que la obesidad probablemente esté relacionada con un aumento en los filos Firmicutes y Actinobacteria, con reducción de los filos Bacteroidetes, Verrucomicrobia y la especie *Faecalibacterium prausnitzii*(353). A este respecto, autores como *Turnbaugh y cols* o *Furet y cols*(162,354) enuncian patrones variables en la composición microbiana en individuos obesos con una representación menor de Bacteroidetes y mayor de Actinobacteria(355), sin diferencias aparentes en Firmicutes respecto a individuos con normopeso. En nuestro grupo podemos observar que en los individuos obesos los niveles de Actinobacteria son discretamente mayores, y menores los de Bacteroidetes, sin hallar diferencias significativas respecto a los individuos no obesos. También se ha relacionado la obesidad con disminución en las cantidades de *Bifidobacterium* y *Ruminococcus*(242,356). Sin embargo, en nuestro grupo los pacientes obesos tuvieron niveles de ambos géneros discretamente mayores sin encontrar diferencias significativas entre individuos obesos y no obesos.

Dentro del género *Lactobacillus* no todas las especies tienen el mismo papel, existiendo especies bacterianas que se pueden relacionar con rasgos perjudiciales, como es el caso de *Lactobacillus reuteri* asociado con la obesidad(224,271). En nuestro estudio, los individuos obesos presentaron proporciones superiores de *Lactobacillus reuteri* respecto a los individuos no obesos sin alcanzar la significación estadística.

A nivel de género, la presencia de *Acinetobacter*, *Aliivibrio*, *Marinomonas*, *Pseudoalteromonas*, *Shewanella*, *Lachnospira*, *Citrobacter* y *Shigella*, así como las especies *Parabacteroides distasonis* y *E. coli* se han asociado positivamente con la obesidad. Sin embargo, la presencia de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Sutterella* y *Methanobrevibacter* se asociaron negativamente con la misma(271). Además, la alteración de la microbiota parece que precede a la alteración en el peso, objetivándose en el estudio realizado por *Kalliomäki y cols*(357) una mayor proporción de *Bifidobacterium* y menor número de *Staphylococcus aureus* en niños con normopeso frente a aquellos que desarrollaron sobrepeso con los años, proponiendo que *Staphylococcus aureus* puede actuar como un disparador de la inflamación de bajo grado. Otras especies bacterianas interesantes y que se han relacionado con enfermedades metabólicas son *Prevotellaceae*, un subgrupo del filo Bacteroidetes, que se ha objetivado estar ampliamente

extendido en los individuos obesos y *Faecalibacterium prausnitzii*, que muestra niveles mayores en niños obesos versus no obesos(224,242). Esto indica la importancia que pueden tener determinados géneros o especies que se encuentran en pequeñas proporciones para la patogénesis de la obesidad. No obstante, estas disparidades en los diferentes géneros y filos de la microbiota pone de relieve la importancia de considerar multitud de posibles factores de confusión como son la dieta, edad, grado de obesidad, geografía demográfica, metodología utilizada para el análisis de la microbiota intestinal... y la complejidad real de la vida humana en comparación con los modelos experimentales, donde los factores de confusión se pueden controlar con mayor precisión. Analizando en nuestro estudio los subgrupos de individuos obesos y no obeso dentro de aquellos infectados por *H. pylori*, encontramos proporciones mayores en el filo *Lentisphaerae* en obesos respecto a los no obesos, otras diferencias observadas fueron en las familias *Christensenellaceae*, *EtOH8* y *Victivallaceae*, siendo sus poblaciones superiores en individuos obesos respecto a los no obesos y proporciones inferiores en las familias *Turicibacteriaceae* y *Alcaligeneaceae* en sujetos obesos respecto a los no obesos. Otras diferencias fueron respecto a los géneros *Turicibacter* y *Sutterella*, siendo menores en individuos obesos respecto a los no obesos; y *Desulfovibrio* encontrando proporciones superiores en los individuos obesos. Salvo, el género *Sutterella*, que se hallan en la literatura descritas diferencias en el mismo sentido en los individuos obesos(271), no se han publicado diferencias entre individuos obesos y no obesos en el resto de OTUs encontrados en nuestro estudio. Cabe destacar que nuestros sujetos de estudio están infectados por la bacteria *H. pylori* lo que puede ser un factor de confusión y estar en relación con los cambios hallados, de ahí la complejidad real de los estudios en humanos en comparación con la experimentación en modelos animales, donde los factores de confusión se pueden controlar con mayor precisión.

Algunos estudios(271–274,358) han asociado la exposición a antibióticos con aumentos de IMC en diferentes circunstancias, entre las que se encuentran los pacientes infectados por *H. pylori*, si bien, no son capaces de discernir si este efecto sobre el IMC es debido a los efectos beneficiosos del tratamiento antibiótico en el tratamiento de la infección bacteriana, o son debidos a sus efectos sobre la microbiota, siendo plausible que ambos mecanismos estén presentes. Varios estudios epidemiológicos han apoyado el aumento del riesgo de sobrepeso en la infancia tardía con la exposición a terapia antibiótica en la primera infancia(275). Incluso han relacionado el progresivo aumento de obesidad poblacional con el uso creciente de antibióticos(254,255). Además, durante décadas, dosis subterapéuticas de antibióticos se han utilizado para promover el crecimiento de animales de granja, con incremento de masa grasa, relacionándose incluso el uso creciente de antibióticos con el aumento de la obesidad(256,257).

En contraste con estas observaciones, existen estudios que muestran como la exposición a antibióticos en los primeros años de vida en niños de madres con sobrepeso se ha asociado con un menor riesgo de sobrepeso en la infancia(276), lo que puede sugerir que la exposición a antibióticos en etapas tempranas de la vida puede perturbar la microbiota intestinal sana, pero también tiene el potencial de modificar una microbiota perturbada hacia un estado más saludable(239). Existe una gran controversia en la literatura en relación a los efectos metabólicos secundarios a la infección por *H. pylori*. Estudios realizados en población africana infectados por *H. pylori* correlacionan un mayor peso y disminución en los niveles de colesterol tras su erradicación(293). Por el contrario, la erradicación de *H. pylori* en una población estadounidense incrementó el peso y no condujo a cambios en los niveles de colesterol(341). Estos resultados sugieren que la composición en la microbiota intestinal podría predeterminar en gran medida la respuesta metabólica de los sujetos infectados. Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes infectados por *H. pylori* no experimentaron cambios en relación a su IMC ni resto de parámetros antropométricos estudiados tras completar el tratamiento antibiótico erradicador con éxito en el 97,5% de los casos; pudiendo deberse este efecto neutro sobre el peso a la importante capacidad de regulación e integración de los mecanismos fisiológicos subyacentes a la homeostasis energética, debidos a los cambios hormonales y en la microbiota generados por la terapia antimicrobiana, así como al corto periodo de tiempo transcurrido hasta ser evaluados tras el tratamiento.

3. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI Y MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO HIDROCARBONADO.

Aunque no hay evidencia suficiente para afirmar un papel relevante de la infección por *H. pylori* en el desarrollo de la DM2 la posibilidad no puede ser descartada y su relación sigue siendo controvertida en la actualidad. Desde que este nexo de unión fuera explorado por *Simon y cols*(290) en 1989 por primera vez, muchos otros trabajos han analizado este vínculo, con estudios que lo han apoyado (291–297,359) encontrando mayor susceptibilidad a la infección por *H. pylori* en pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, mientras otros han arrojado resultados contradictorios(298–300).

De otro lado, fue en 2012, cuando *Jean y cols*(301) demuestra en un estudio prospectivo como la infección por *H. pylori* aumenta las tasas de incidencia de DM2, siendo apoyado posteriormente por otros estudio(295,302). Incluso, se ha profundizado en dicho vínculo detectando niveles medios de HbA1c mayores en aquellos individuos que se veían infectados por cepas de *H. pylori* más virulentas(304). El mecanismo por el que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de diabetes no se ha dilucidado, sin embargo determinados procesos inflamatorios y la respuesta del sistema inmune podrían estar implicados, tanto perturbando a la célula β pancreática como generando RI. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas entre los sujetos infectados por *H. pylori* y grupo control respecto a los niveles de HbA1c, ni en los niveles de glucosa basal o tras una SOG.

Asimismo, existen datos limitados y contradictorios sobre el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre el metabolismo hidrocarbonado y la sensibilidad a la insulina; habiéndose descrito un efecto favorable de la erradicación por *H. pylori* sobre la homeostasis de la glucosa en recientes estudios(313,360,361). *Zojaji y cols*(312) mostraron mejoras en la HbA1c media en pacientes con DM2 tras erradicar la bacteria. *Dogan y cols*(360) también mostró cambios favorables en relación al metabolismo hidrocarbonado con mejoras en HbA1c, índice HOMA-IR, niveles de insulina tras el tratamiento antibiótico erradicador en sujetos no diabéticos. Otros estudios(313), informan de la disminución de la insulina en ayunas y por tanto mejora de la insulinoresistencia tras un tratamiento erradicador efectivo. Sin embargo, otros no muestran diferencias al respecto(314). En línea con lo encontrado en algunos trabajos publicados(309,312), nuestro estudio muestra que los pacientes infectados por *H. pylori* consiguen un descenso significativos de HbA1c, así como de los niveles de glucosa en los minutos 60 y 120 tras la SOG y área bajo la curva de glucosa tras el tratamiento antibiótico erradicador.

Algunos estudios publicados, representan la infección por *H. pylori* como un predictor independiente que contribuye a promover la RI(295,302,362). Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos cambios significativos en el índice HOMA-IR en el grupo de pacientes infectados por *H. pylori* tras el tratamiento antibiótico erradicador, tampoco en relación con el grupo control.

Esta mejora en el metabolismo hidrocarbonado experimentada tras el tratamiento antibiótico erradicador que hemos observado en nuestro estudio se ha relacionado con cambios específicos en la microbiota. Estudios recientes(225,363–365) han revelado que el microbioma intestinal podría ser un contribuyente importante para la aparición de trastornos en el metabolismo hidrocarbonado, a través del desarrollo de un grado moderado de disbiosis

microbiana. Entre otros estudios(344,366), *Cani y cols*(367) han demostrado que la microbiota intestinal juega un papel importante en la aparición de la RI y la DM2 mediante la activación de la inflamación de bajo grado. Se han publicado cambios en la composición de la microbiota intestinal, principalmente disminución en la proporción de Firmicutes e incremento de patógenos oportunistas como *Clostridium* y *Bacteroides caccae* en pacientes con DM2(192,226). Mientras, *Zhang y cols*(368) hallaron que la proporción de Firmicutes y Clostridia fue mayor en el grupo de pacientes con DM2 en comparación con sujetos no diabéticos, encontrando además un aumento significativo de los niveles de Betaproteobacteria en los pacientes con DM2 o pre-diabetes en comparación con el grupo control.

Los diferentes estudios publicados al respecto sobre las variaciones encontradas en los pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado frente a individuos sanos exponen el aumento de patógenos oportunistas (*E coli*, *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* y niveles menores de ciertas especies de *Clostridium*) junto a la reducción de determinados bacterias como son *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*(225,226) tratándose estas últimas, de bacterias productoras universales de butirato y que se correlacionan con efectos antiinflamatorios. Otro grupo de bacterias implicadas en la producción de butirato son los grupos Eubacterium rectale-Clostridium coccoides. Más diferencias encontradas entre los individuos con alteración en el metabolismo hidrocarbonado han sido publicadas(192,226,369,370) como los cambios en la cantidad de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides caccae*, junto a la presencia de menor proporción en el filo Firmicutes y mayor en Bacteroidetes y Proteobacterias, en relación con la expresión de genes de la microbiota implicados en el estrés oxidativo y la inflamación. Incluso estas diferencias han sido exploradas en modelos animales, encontrando cambios en relación a las familias Lachnospiraceae y Ruminococcaceae, los géneros Enterococcus, Nitrospira, Helicobacter y Oscilobacter y la especie *Clostridium leptum* así como incremento en la ratio Bacteroidetes/Firmicutes en los roedores con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado frente a los que no.

Existen hasta el momento resultados contradictorios cuando se intenta evaluar la asociación de microbiota intestinal y diabetes, debido a que son muchos los factores que pueden influir en estos resultados: raza, hábitos alimenticios, ubicación geográfica, métodos de investigación... Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de trastornos hidrocarbonados, entre los que destacan endotoxemia metabólica y cambios en la permeabilidad intestinal, interrelación con ácidos

biliares, cambios en la proporción de tejido adiposo marrón, modificaciones en la secreción de incretinas y la producción de butirato. En nuestro estudio, las mejoras en la homeostasis hidrocarbonada tras el tratamiento antibiótico erradicador se han producido paralelamente a cambios significativos experimentados tanto a nivel de filos, familias, géneros y especies, sin haber sido descritas previamente en la literatura estos cambios observados en relación con mejoras en el metabolismo hidrocarbonado. Así, hemos encontrado correlaciones significativas entre: 1) el porcentaje de cambio en el área bajo la curva de insulina, negativas con cambios en las poblaciones de Coriobacteriaceae, Collinsella y Collinsella aerofaciens (filo Actinobacteria) y positiva con los cambios en la población de Dysgonomonas (filo Bacteroidetes); 2) el porcentaje de cambio en el índice HOMA-IR, negativas con cambios en las poblaciones de Odoribacteraceae y Butyricimonas (filo Bacteroidetes) y positivas con los cambios en las poblaciones de Acidaminococcus y Anaerostipes (filo Firmicutes); 3) el porcentaje de cambio en la HbA1c, negativas con cambios en las poblaciones de Bifidobacterium fragilis (filo Bacteroidetes) y Megamonas (filo Firmicutes); 4) porcentaje de cambio del área bajo la curva de glucosa, negativas con los cambios en las poblaciones de Rikenellaceae, Butyricimonas (filo Bacteroidetes) y Eubacterium bifforme (filo Firmicutes). Además, hemos encontrado descenso significativo en los filos Actinobacteria y Tenericutes, así como mayor presencia de Bacteroidetes y menor de Actinobacteria, Firmicutes, Verrucomicrobia y Proteobacteria en los individuos que experimentaron mejoras en la homeostasis hidrocarbonada en nuestro estudio.

4. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI Y MICROBIOTA INTESTINAL CON EL METABOLISMO LIPÍDICO

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación significativa entre la infección por H. pylori con un perfil lipídico aterogénico, hallándose en pacientes con infección por H. pylori mayor concentración de colesterol total y TGs, con niveles reducidos de HDL-c frente a los individuos no infectados(309,320,321). Si bien, esta relación es controvertida, no encontrándose diferencias en otros trabajos que afirman la neutralidad metabólica de la infección por H. pylori en términos de perfil lipídico (322). De acuerdo con lo publicado en algunos trabajos, en nuestro estudio encontramos mayores niveles de LDL-c en pacientes infectados por H. pylori respecto al grupo control.

En relación a la erradicación de *H. pylori*, algunos trabajos informan de un incremento de la lipemia tras la erradicación de la infección por *H. pylori*, en posible relación al alivio de síntomas dispépticos y mejoría de la calidad de vida de los pacientes tras la resolución de la infección(323). Sin embargo, estudios más exhaustivos advierten que el incremento del colesterol total es a expensas del aumento de HDL-c tras la erradicación, lo que sugiere un cambio favorable del perfil metabólico(324). En línea con lo expuesto en este último estudio, encontramos en el grupo de pacientes infectados por *H. pylori* incremento de los niveles de HDL-c tras el tratamiento antibiótico erradicador, lográndose así un perfil lipídico más favorable. Al analizar la posible influencia de la obesidad, no encontramos diferencias significativas. Los mecanismos etiológicos propuestos asociados a las alteraciones en el perfil lipídico en pacientes infectados por *H. pylori* se relacionan con la acción de citoquinas proinflamatorias a través de modificaciones en la actividad de la lipoproteínlipasa del tejido adiposo y a nivel hepático mediante la producción y catabolismo de lipoproteínas(320).

Por otra parte, determinadas bacterias se han relacionado con variaciones sanguíneas de lípidos en un estudio reciente(371), entre otras la familia Lachnospiraceae fue asociada especialmente con menores niveles de LDL-c, mientras que Pasteurellaceae, y Collinsella mostraron una asociación más fuerte con niveles más bajos de TGs. Asimismo, el filo Tenericutes y el género *Butyricimonas* fueron asociados con niveles más bajos de TGs y más altos de HDL-c. En consonancia con lo publicado, nuestro estudio revela cambios significativos en todas estas bacterias tras el tratamiento antibiótico erradicador, los cuales ocurren paralelamente con mejoras en el perfil lipídico de los pacientes. Además, se encontraron correlaciones significativas entre: 1) el porcentaje de cambio en los niveles de HDL-c, negativas con los cambios experimentados en la población de *Prevotella stercorea* y *Bacteroides fragilis* (filo Bacteroidetes) y positivas con los cambios en las poblaciones de *Prevotella copri* (filo Bacteroidetes), *Lachnobacterium* (filo Firmicutes) y *Desulfovibrio* (filo Proteobacteria); 2) el porcentaje de cambio en los niveles de LDL-c, negativa con los cambios en la población de *Veillonella* (filo Firmicutes) y positiva con los cambios en la población de *Desulfovibrio* (filo Proteobacteria). Entre los mecanismos etiopatogénicos propuestos sobre cómo la microbiota puede influir en el metabolismo lipídico se encuentran principalmente que estas bacterias estaría involucradas en el metabolismo de AGCCs y en la actividad de los ácidos biliares(371).

5. RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI Y MICROBIOTA INTESTINAL CON LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA

En relación a la homeostasis energética y ganancia ponderal muchas son las moléculas que intervienen. La ghrelina constituye un importante factor orexígeno que interviene en el control central y periférico de la ingesta, y su fuente principal de producción son las células enteroendocrinas de las glándulas oxínticas del estómago. Su liberación está influenciada de forma acusada por la ingesta, existiendo niveles elevados previos a la misma y caída acusada postprandial(108). En nuestro estudio observamos como los niveles de ghrelina presentan oscilaciones con la ingesta, mostrando aumento manifiesto de sus niveles antes de una SOG con disminución importante de los mismos tras ella, de acuerdo con lo publicado en la literatura.

Además, la secreción de esta hormona también está influenciada por el IMC, encontrando niveles de ghrelina más bajos en obesos respecto a sujetos con normopeso(111,112). En este sentido, existen estudios en los que se han establecido correlaciones negativas entre ghrelina e IMC(372). De acuerdo a lo expuesto, en nuestro estudio encontramos correlaciones inversas entre parámetros antropométricos como IMC, perímetro abdominal y de cintura con los niveles de ghrelina tanto basal como tras la SOG. Estos hallazgos se observan en pacientes infectados por H. pylori tras el tratamiento antibiótico erradicador y en el grupo control. Sin embargo, no se hallaron correlaciones significativas entre parámetros antropométricos y niveles de ghrelina en los pacientes infectados por H. pylori previamente a recibir el tratamiento erradicador, lo que sugiere que la infección por H. pylori puede afectar fuertemente a los niveles de ghrelina, encontrando niveles menores de esta hormona en el grupo de pacientes afectados por la infección respecto al grupo control sin alcanzar la significación estadística. Además, dentro del grupo de pacientes infectados por H. pylori no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de individuos obesos y no obesos tanto en los niveles de ghrelina basal como tras la SOG, lo que puede ser debido a que los niveles de ghrelina en individuos no obesos infectados por H. pylori también se encuentren perturbados debido a la propia infección por H. pylori a través de una gastritis crónica asociada.

Existen trabajos que apoyan que la colonización gástrica de H. pylori afecta a la expresión de hormonas que intervienen en la regulación del apetito y la saciedad, como la ghrelina, y cuyas interacciones afectan al desarrollo de obesidad, RI y homeostasis de la glucosa(309). Concretamente, niveles bajos de ghrelina se han asociado con concentraciones de insulina en ayunas elevada, RI y DM2. Sin embargo, otros autores proponen que niveles altos de ghrelina

iniciales supondría un factor predictor de ganancia ponderal tras la erradicación de *H. pylori*(372). Si bien, la relación entre los niveles séricos de ghrelina y la infección por *H. pylori* es controvertida en la literatura. Desde que *Nwokolo y cols*(317) elaboró en 2003 un primer informe sobre la posible asociación entre ambos elementos, numerosos estudios han explorado esta relación posteriormente. La heterogeneidad de estos estudios ha mantenido la controversia debido a los diferentes factores de la infección por *H. pylori* que intervienen en la expresión de ghrelina gástrica, tales como duración y extensión de la infección, daño ocasionado en la mucosa gástrica y el grado de virulencia de la cepa de *H. pylori* implicada(318). No obstante, la evidencia disponible hasta el momento se inclina hacia la existencia de una marcada reducción en la concentración de ghrelina circulante en los individuos infectados por *H. pylori* en comparación con sujetos sanos, pudiendo deberse a que la infección perjudica la producción de ghrelina por la estrecha proximidad anatómica entre el sitio de infección de *H. pylori* y la localización de las células enteroendocrinas implicadas en la producción de esta hormona(318). En nuestro estudio, los sujetos infectados por *H. pylori* presentan niveles medios de ghrelina menores que los individuos sanos sin alcanzar la significación estadística. Asimismo, los niveles de ghrelina muestran oscilaciones en relación con la ingesta, con un aumento manifiesto antes de las comidas y disminución repentina tras las mismas, observándose estas fluctuaciones más pronunciadas en los sujetos sanos frente a los infectados por *H. pylori*(316).

Por otro lado, existen datos en la literatura que asocian cambios en la GH secundarios a los sufridos en los niveles de ghrelina. *Muller y cols*(373) expone como cambios en los niveles de ghrelina son seguidos por cambios similares en las concentraciones séricas de la GH, constituyendo la ghrelina una fuerza motriz en la secreción de ésta. Asimismo, se ha relacionado la infección por *H. pylori* como posible factor etiológico en el déficit de crecimiento de los niños que sufren la infección, determinándose que la infección por *H. pylori* altera la concentración de GH, disminuyendo la talla en niños; mediado por el descenso en los niveles de ghrelina(374). Sin embargo, *Perri y cols*(375), encontró que los niños infectados por *H. pylori* tenían menor altura que los no infectados correlacionándolo con baja ingesta de alimentos y mal nutrición en los niños que adquieren la infección sin observar relación con los niveles de ghrelina. Nuestro estudio revela niveles de GH significativamente mayores en los individuos infectados por *H. pylori* respecto al grupo control sin cambios significativos de sus niveles tras la erradicación de *H. pylori* ni diferencias significativas tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto al grupo control. Los niveles de IGF-1 no presentaron diferencias al comparar los diferentes grupos de estudio.

Con todo, la relación entre los niveles de ghrelina circulante y la erradicación de *H. pylori* es más compleja aún. Mientras algunos estudios demuestran incremento en los niveles de ghrelina gástrica tras la erradicación de la infección(309,319,341), existen estudios que afirman que la erradicación no tiene efecto sobre los mismos(376), o incluso que puede existir disminución en su concentración plasmática respecto a los niveles iniciales(377). Sin embargo, otros estudios revelan un aumento progresivo en los niveles de ghrelina con el seguimiento, logrando incremento significativo a los 6 meses del tratamiento erradicador, sin existir cambios en la expresión de ghrelina durante las primeras semanas post-erradicación(374). Estas discrepancias en la literatura, pueden deberse al tipo de cepa de *H. pylori* implicada (cepas más virulentas como CagA y VacA se asocian a menores niveles de ghrelina circulante), grado de gastritis inducida por la infección, patología subyacente, tiempo necesario para regenerar las células dañadas(318)... Además, como la ghrelina se sintetiza y secreta en la mucosa gástrica principalmente, se han relacionado los cambios en la concentración de ghrelina en plasma que acontecen en los pacientes infectados por *H. pylori* con los cambios de peso que se producen tras la erradicación de la bacteria, hipótesis que sostiene que el aumento en la producción de ghrelina gástrica después de la erradicación conduce a aumento de peso corporal(319). En nuestro grupo de estudio los niveles de ghrelina basal y área bajo la curva de ghrelina en los sujetos infectados por *H. pylori* disminuyen tras el tratamiento antibiótico erradicador respecto a sus niveles previos, manteniéndose fluctuaciones menos pronunciadas tras la SOG. Este descenso en los niveles de ghrelina podría ocurrir en una fase inicial de la erradicación debido al grado de gastritis residual de la mucosa dado que la determinación de ghrelina que realizamos es muy precoz (a los 2 meses de completar el tratamiento antibiótico erradicador) y que posteriormente pudiera producirse un incremento progresivo en sus niveles con la recuperación de la gastritis residual, según lo encontrado en algunos estudios(374), dado que la atrofia glandular gástrica se recupera poco a poco después de la erradicación de *H. pylori* y necesitando un periodo de recuperación incluso de hasta un año(372).

Existen estudios que apoyan el descenso de concentraciones de ghrelina en plasma en sujetos con aumento de peso tras la erradicación de *H. pylori*(372). Además, observamos en nuestros análisis correlaciones significativas entre los niveles iniciales de ghrelina, positivas con los niveles de ghrelina post-erradicación y negativa respecto al porcentaje de cambio experimentado por el área bajo la curva de ghrelina, sin encontrar correlaciones significativas entre los niveles iniciales de ghrelina con el diferencial de peso ni IMC. En consonancia con la literatura, tras los cambios observados en los niveles de ghrelina nuestros pacientes no experimentan incrementos de peso precozmente tras la erradicación de *H. pylori*.

Respecto a la posible influencia de la insulina sobre los niveles de ghrelina se han publicado resultados controvertidos. Los niveles de ambas hormonas parecen estar correlacionadas negativamente, ya que las dos exhiben cambios recíprocos durante el día(105). En línea con lo publicado, en nuestro estudio observamos correlaciones negativas en los pacientes infectados por *H. pylori* entre ghrelina e insulina en el minuto 120 tras la SOG, así como en el grupo control apareciendo correlaciones negativas tanto de insulina basal como a los 120 minutos tras la SOG con ghrelina basal, a los 30 y 60 minutos tras la SOG y con el área bajo la curva de ghrelina. No obstante, tras el tratamiento antibiótico erradicador, encontramos correlaciones estadísticamente significativas y positivas entre insulina basal y ghrelina en el minuto 30 tras la SOG. A la vista de nuestros resultados las correlaciones encontradas entre ghrelina e insulina podrían apoyar la participación de ghrelina en la preparación del organismo para metabolizar óptimamente el alimento y almacenar energía de forma más eficiente(105).

Como ya comentamos, GLP-1 es un potente estimulador de la secreción de insulina cuya secreción está regulada por diferentes vías de señalización, siendo la principal por estimulación directa debida al contacto de los nutrientes con la membrana apical de las células L entero-endocrinas del intestino delgado distal. El incremento de los niveles de GLP-1 a nivel intestinal que se produce tras la ingesta, provoca un aumento de la secreción de insulina postprandial y mejora la sensibilidad de insulina en los tejidos periféricos(114). En nuestro estudio se puede observar una tendencia al incremento de los niveles de GLP-1 tras la ingesta de la SOG en todos los grupos analizados. Además, encontramos correlaciones positivas post-tratamiento erradicador en los individuos infectados por *H. pylori* entre GLP-1 e insulina. Sin embargo, dichas correlaciones no existían durante la infección activa, lo que sugiere que la actividad de GLP-1 puede verse afectada en los sujetos con infección por *H. pylori*. En líneas generales, el grupo control también mostró correlaciones inversas de GLP-1 basal y tras la SOG con los niveles de glucosa e insulina tras la SOG, así como con el área bajo la curva de glucosa y péptido C.

Se han publicado datos de la implicación de GLP-1 en la regulación autonómica de la presión arterial(128). En este sentido, encontramos correlaciones estadísticamente significativas negativas, entre los niveles de GLP-1 tras la SOG y el área bajo la curva de GLP-1 con las cifras de TAD dentro del grupo control, sin hallarse correlaciones significativas en el grupo de pacientes infectados por *H. pylori*.

Klonoff y cols(128) encontraron que GLP-1 induce un perfil lipídico favorable, a través de la reducción plasmática de TGs y LDL-c, con tendencia al incremento de las cifras de HDL-c. A este respecto, nuestro análisis muestra correlaciones inversas entre los niveles de GLP-1 a los

30 minutos tras la SOG con los niveles de TGs y correlaciones positivas de GLP-1 basal con niveles de HDL-c en el grupo control, sin hallarse correlaciones significativas en los pacientes infectados por *H. pylori* tanto pre-tratamiento como post-tratamiento antibiótico erradicador, lo que podría reflejar una pérdida del efecto de GLP-1 sobre el metabolismo lipídico.

En relación a la erradicación de la infección por *H. pylori*, algunos autores han descrito un incremento de GLP-1 tras la ingesta después de la erradicación de la infección, sin mostrar cambios de los niveles de GLP-1 basal(341). A este respecto, encontramos resultados similares postprandiales tras el tratamiento erradicador con incrementos significativos en los minutos 30 y 60 tras la SOG y área bajo la curva de GLP-1, pero además nosotros sí observamos incremento significativo de los niveles de GLP-1 basal. Tras la erradicación, los niveles de GLP-1 de los casos se aproximan a los niveles del grupo control. Dada la implicación de GLP-1 en la regulación del peso(128), el aumento que observamos de GLP-1 en nuestro estudio podría explicar la ausencia de la ganancia ponderal tras el tratamiento antibiótico erradicador descrita por otros autores(341,342). Al analizar la posible influencia de la obesidad en los casos, detectamos que tras el tratamiento antibiótico erradicador los sujetos obesos incrementaron sólo GLP-1 basal frente a los individuos no obesos que incrementaron GLP-1 basal y en los minutos 30, 60 tras la SOG y área bajo la curva de GLP-1. Estas diferencias sugieren que la secreción de GLP-1 pudiera estar reducida en la obesidad, debido a la menor capacidad de respuesta de las células L entero-endocrinas a los carbohidratos, según postulan algunos autores(134). Otra hipótesis alternativa para la disminución del efecto incretina en obesos podría ser la reducción de la potencia insulínica de GLP-1, en cuyo caso no presenta diferencias en la secreción hormonal, sino que la reducción sería secundaria al deterioro de la capacidad de las células β para responder al GLP-1 probablemente debido a un defecto de detección(136). Nuestro análisis no mostró diferencias en los niveles de GLP-1 entre casos obesos y no obesos pre-tratamiento, pero sí mayores niveles de glucosa e insulina basales y tras SOG, así como HOMA-IR y péptido C en sujetos obesos, lo que apoyaría la hipótesis del deterioro en la capacidad de la célula β para responder a GLP-1.

Varios modelos animales han relacionado ghrelina con diferentes géneros y especies microbianas, lo que sugiere que la microbiota juega un papel importante en el control de la saciedad y de las hormonas reguladoras de la ingesta. *Parnell y cols*(378), encontraron correlaciones negativas de los niveles de ghrelina con la cantidad de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Blautia coccoides* y *Eubacterium rectale* y positivas con el número de *Bacteroides* y *Prevotella*. *Hooda y cols*(214), apoyan correlaciones positivas de los niveles de ghrelina con

Bifidobacteriaceae. Nuestro estudio revela correlaciones entre algunos OTUs con los niveles de ghrelina en sujetos infectados por *H. pylori* pre y post-tratamiento antibiótico erradicador y en el grupo control. Concretamente, los pacientes infectados por *H. pylori* mostraron correlaciones negativas de los niveles de ghrelina con *B. adolescentis* (filo Actinobacteria), *P. stercorea* (filo Bacteroidetes), Christensenellaceae, Veillonellaceae, Lachnobacterium, Roseburia, Megasphaera (filo Firmicutes) y Oxalobacteraceae, Oxalobacter y *O. formigenes* (filo Proteobacterias) y correlaciones positivas con Bacteroidaceae, Bacteroides, *B. uniformis*, *B. fragilis* (filo Bacteroidetes), Oribacterium y *B. productum* (filo Firmicutes), y Alcaligenaceae y Sutterella (filo Proteobacteria). Tras el tratamiento antibiótico erradicador se objetivan cambios apareciendo correlaciones significativas y negativas de ghrelina con Odoribacteraceae, Butyricimonas, Prevotella y *B. coprophilus* (filo Bacteroidetes), Blautia, Dialister, Eubacterium (filo Firmicutes), Oxalobacteriaceae, Oxalobacter, *O. formigenes* y Enterobacteriaceae (filo Proteobacteria) y correlaciones positivas con Coriobacteriaceae (filo Actinobacteria), Turicibacteraceae, Turicibacter, Megamonas, Anaerostipes (filo Firmicutes) y con Desulfovibrio y *D. D168* (filo Proteobacteria). Mientras que en el grupo control encontramos correlaciones de ghrelina negativas con Lachnobacterium y *S. anginosus* (filo Firmicutes) y positivas con *B. longum* (filo Actinobacteria), Turicibacteraceae, y Turicibacter (filo Firmicutes) y Campylobacteraceae y Campylobacter (filo Proteobacteria). También observamos correlaciones significativas con GLP-1 en todos los grupos. Hasta la fecha, no tengo conocimiento de que se hayan publicado resultados en humanos a este respecto.

Se han demostrado incrementos en la producción de GLP-1 en relación con el aumento de Bifidobacterium, debido a que el aumento de este género modula la inflamación en ratones obesos, aumentando la producción de hormonas incretínicas y reduciendo la permeabilidad intestinal(183,223). Tras el tratamiento antibiótico erradicador, objetivamos correlaciones significativas positivas entre los cambios experimentados en la población de Bifidobacterium adolescentis con el porcentaje de cambio del área bajo la curva de GLP-1.

6. RELACIÓN ENTRE PATRONES DIETÉTICOS Y MICROBIOTA INTESTINAL

Muchos son los estudios publicados sobre cambios en la microbiota debidos a patrones dietéticos diferentes. Autores como *Parnell y Reimer*(211) demostraron la modulación de la microbiota intestinal con la suplementación de fibras fermentables en la dieta y la actuación de sus metabolitos, los AGCCs, cuya presencia en el lumen colónico inducían selectivamente la proliferación de células entero-endocrinas L implicadas en la producción de GLP-1 y péptido YY, pudiendo influir en la homeostasis energética sistémica con pérdida de peso y mejoría de la glucemia y la insulina. De hecho, los AGCCs podrían suponer un vínculo entre la microbiota intestinal y los cambios inducidos en los niveles de péptidos intestinales que regulan el apetito. *Queipo-Ortuño y cols*(379) encontraron reducciones significativas en los niveles plasmáticos de PCR, presión arterial, TGs y HDL-c en individuos con consumo regular de los polifenoles del vino tinto, apreciándose cambios en la composición de la microbiota, con un incremento de *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* y del grupo *Blautia coccoides*–*Eubacterium rectale*; mientras que *Tzounis y cols*(380) relacionaron el incremento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* con reducciones en las concentraciones de PCR, mediante el uso de prebióticos.

También se han realizado estudios sobre la composición de la dieta en macronutrientes, *Duncan y cols*(381) estudiaron el impacto de una dieta baja en carbohidratos sobre la microbiota detectando un descenso en la comunidad microbiana de los géneros *Bifidobacterium*, *Roseburia*, y la especie *E. rectale*. Mientras que *Cani y cols*(184), mostraron en roedores alimentados con una dieta rica en grasas modificaciones de la microbiota con reducción de *Bifidobacterium*, *E. rectale* y *C. coccoides* en comparación con controles alimentado con dieta estándar, correlacionándose *Bifidobacterium* negativamente con los niveles de LPS y relacionándose la abundancia de este género con la reducción de los niveles de endotoxinas intestinales y mejoría de la función de la barrera de la mucosa intestinal. En contraste, *Santacruz y cols*(251) también estudió los cambios que sufría la microbiota intestinal de sujetos obesos sometidos a una dieta baja en calorías y tras ser sometidos a un programa de actividad física, observando aumento en las especies *Bacteroides fragilis* y grupos de *Lactobacillus* con disminución de las especies *Clostridium coccoides*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis*. En nuestro caso, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al patrón de dieta seguidos por los casos y controles; y no se recogió encuesta dietética al final del

estudio, una limitación del mismo que no nos permite relacionar cambios de la microbiota con posibles cambios dietéticos.

7. RELACIÓN ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL, TERAPIA ANTIBIÓTICA Y METABOLISMO

Aunque la microbiota es generalmente estable dentro de los individuos, con el tiempo su composición puede ser alterada debido a perturbaciones externas. La evidencia existente apunta hacia un cambio importante de la microbiota intestinal en las últimas décadas, aumentando la presencia de determinadas especies con descenso del resto, aunque el hallazgo más sorprendente es la pérdida de diversidad microbiana observada en los países desarrollados. Uno de los factores más importantes implicados en este hecho es el aumento del uso de antibióticos, objetivándose cambios importantes en la microbiota intestinal tras su uso, dado que el empleo de los agentes antimicrobianos no sólo afecta a agentes patógenos sino también a las comunidades microbianas comensales, perturbando de forma global la microbiota intestinal del individuo(258,382).

Diversos estudios se han publicado al respecto tanto en animales como en humanos, donde coinciden en cambios persistentes en la microbiota durante un periodo de tiempo más o menos largo tras el tratamiento, con restablecimiento posterior de la misma asemejándose finalmente a la comunidad microbiana de partida(258,262). Sin embargo se han descrito efectos persistentes con el uso de algunos antibióticos con un impacto a largo plazo sobre la microbiota, y donde la recuperación puede ser a veces incompleta(264,265,383).

Los antibióticos de amplio espectro utilizados como tratamiento erradicador del *H. pylori* además de conseguir la erradicación de esta bacteria son capaces de inducir cambios importantes en la microbiota intestinal, incrementando determinadas poblaciones bacterianas e inhibiendo una gran variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que forman parte de la comunidad microbiana comensal(384). Los datos publicados defienden que el empleo de antibióticos de amplio espectro pueden afectar incluso al 30% de la abundancia de las bacterias en una comunidad microbiana intestinal, causando caídas rápidas y significativas en la riqueza taxonómica, diversidad y uniformidad de la misma(260,264). Estas caídas en la diversidad son

usualmente relacionadas con disbiosis y un deterioro de la salud(225–227,246,247,363–365,385). La presencia de una baja riqueza bacteriana se ha relacionado en muchos estudios con una mayor adiposidad global, RI, dislipemia y un fenotipo inflamatorio más pronunciado(350,386). Además, se ha demostrado que las alteraciones microbianas inducidas por el uso de terapia antibiótica altera el metabolismo de los ácidos biliares y la sensibilidad a la insulina, tanto en humanos como modelos animales con roedores(387). Sin embargo, otros estudios(388) también han demostrado efectos beneficiosos del tratamiento antibiótico sobre las alteraciones metabólicas de ratones obesos, consiguiendo mejoría en la intolerancia hidrocarbonada, ganancia ponderal, endotoxemia metabólica y marcadores de inflamación y estrés oxidativo, lo que fue asociado a una menor diversidad microbiana. En esta línea, en nuestro estudio a pesar de encontrar una menor diversidad y riqueza microbiana tras el tratamiento antibiótico erradicador en los pacientes infectados por *H. pylori*, de acuerdo con la evidencia publicada hasta el momento, se han producido paralelamente cambios beneficiosos en la homeostasis hidrocarbonada, metabolismo lipídico y concentración de hormonas reguladoras de la ingesta como GLP-1 y ghrelina, por lo que una pérdida de diversidad no significa necesariamente un proceso de disbiosis. Además, hemos encontrado numerosos cambios dentro de los distintos filos, algunos de los cuales se relacionan específicamente con determinadas variables analíticas principales.

La magnitud de los cambios que un antibiótico puede generar sobre la microbiota intestinal está influenciada por diferentes factores, entre los que se incluyen, efecto antimicrobiano (bactericida o bacteriostático), su concentración en el lumen intestinal, su modo de acción, estructura de la microbiota y distribución de genes de resistencia a antibióticos en la población microbiana(260,261). Una vez que la pauta de tratamiento antibiótico ha finalizado, la microbiota puede presentar cierto grado de resiliencia, siendo capaz de volver a una composición similar a la original, pero el estado inicial a menudo no se recupera totalmente. De hecho, las alteraciones microbianas inducidas por antibióticos pueden permanecer después de largos períodos de tiempo, abarcando meses e incluso años. En nuestro estudio, podemos observar de acuerdo con lo expuesto en la literatura(389,390) como tras el tratamiento antibiótico erradicador se producen precozmente cambios secundarios en la microbiota (objetivados a los 2 meses de la erradicación), sin conocer el periodo de tiempo durante el que se mantendrá perturbada la misma. Un estudio reciente, muestra como el filo Actinobacteria permaneció disminuido en la comunidad bacteriana a los 6 meses tras el tratamiento erradicador de *H. pylori*, mostrando incremento de sus niveles entre los 12-18 meses después para asemejarse o conseguir niveles más altos que los iniciales(390). En nuestro estudio también

observamos cómo, en algunos casos, estos cambios experimentados en las comunidades bacterianas consiguieron niveles superiores o similares al grupo control, este es el caso entre otros del filo Tenericutes, las familias Micrococcaceae, Gemellaceae, Streptococcaceae, géneros como *Rothia*, *Collinsella*, *Dysgonomonas*, *Rikenellaceae*, *Butyricimonas*, *Megamonas*, *Granulicatella*, *Lachnobacterium*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Anaerostipes*, *Acidaminococcus* y las especies *C. aerofaciens*, *R. mucilaginosa* y *S. anginosus*. Sin embargo, a pesar de los cambios experimentados en la comunidad microbiana algunas poblaciones bacterianas continúa asemejándose a su situación previa lejos de las características del grupo control, pudiendo quedar marcada la microbiota intestinal por el efecto inducido por la infección por *H. pylori*, siendo el caso de familias como *Paraprevotellaceae*, *Christensenellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Oxalobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae* y géneros como *Paraprevotella*, *Christensenella*, y *Oscillospira*.

Muchos son los estudios publicados acerca del efecto bactericida sobre la microbiota intestinal, *Claesson y cols(178)* en su estudio sobre el impacto global de la administración de antibióticos sobre la composición microbiana intestinal reveló una mayor proporción de *Bacteroidetes* mientras que especies anaerobias del colon, tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Proteobacteria* se reducen drásticamente. Otros estudios(186) sobre el uso de antibioterapia en pacientes hospitalizados encontraron incrementos de especies como *Enterococcus faecalis* con reducción significativa de *Bifidobacterium*. De acuerdo con lo publicado en la literatura, en nuestro estudio hallamos incremento significativo en el filo *Bacteroidetes* y descenso del género *Bifidobacterium* tras el tratamiento antibiótico erradicador.

No obstante, de forma individual los distintos antibióticos generan efectos específicos en la microbiota en función del tipo e incluso la dosis administrada, por ejemplo, el tratamiento con Amoxicilina, uno de los antibióticos que nosotros usamos, se ha visto que erradica esencialmente el género *Lactobacillus* del intestino delgado y reduce la densidad de bacterias aerobias y anaerobias colónicas(186,258). Sin embargo, nosotros no encontramos cambios en el género *Lactobacillus*, si bien se producen descensos significativos en la abundancia de bacterias aerobias y anaerobias colónicas. *Adamsson y cols(266)* encontraron que la triple terapia tanto con Claritromicina como con Amoxicilina (junto a Omeprazol y Metronidazol) aumentaban el número de *Enterococcus* y *Enterobacteriaceae*, con disminución de la microbiota anaeróbica. En nuestro estudio no encontramos cambios significativos respecto a la familia

Enterobacteriaceae y el género *Enterococcus*, sin embargo sí se produce una disminución significativa en la comunidad anaeróbica microbiana intestinal.

Aunque la mayoría de los estudios clínicos se centran principalmente en la composición y diversidad microbiana intestinal, un estudio reciente informa que la duración del tratamiento antibiótico puede ser un factor importante que afecta a la actividad y estabilidad del metabolismo de hidratos de carbono, mostrando aquellos individuos sometidos a tratamiento antibiótico mayor capacidad anabólica de los carbohidratos presentes en la dieta respecto a los pacientes que no reciben tratamiento antibiótico(267). Lo que no deja claro es si esta perturbación en la composición de la microbiota intestinal inducida por el uso de antibióticos en sujetos con trastornos metabólicos se asocia con mejoras en las enfermedades metabólicas como se ha observado en estudios animales. *Membrez y cols*(268), demostró que la modulación de la microbiota intestinal en roedores mediante el uso de tratamiento antibiótico (Norfloxacin y Ampicilina) desempeña un importante efecto sobre el metabolismo hidrocarbonado, mejora el control glucémico y la sensibilidad a la insulina (reduciendo los niveles de glucemia en ayunas y tras una SOG) a través de múltiples vías. Es posible que la presencia de ciertas bacterias en el intestino pudiera exacerbar la inflamación sistémica de bajo grado tan relacionada con enfermedades metabólicas como la obesidad o la DM2.

Existen estudios que asocian la composición de la microbiota intestinal y la homeostasis de la glucosa(225,226,370,391). Sin embargo, nuestro trabajo relaciona por primera vez, cambios específicos en la microbiota intestinal de individuos no diabéticos afectados de infección por *H. pylori* y su erradicación con mejoras metabólicas. Concretamente objetivamos tras el tratamiento erradicador descensos a nivel de HbA1c y mejoría de la homeostasis de la glucosa, con disminución de la glucosa en los minutos 60 y 120 tras la SOG y área bajo la curva de glucosa. Al relacionar los cambios que se producen en comunidades concretas microbianas con los producidos en el metabolismo hidrocarbonado, encontramos que cambios específicos producidos tanto en la población de Rikenellaceae como *Butyricimonas* explicarían en un 8,6% y 13,3%, respectivamente, la disminución producida en la homeostasis de glucosa (área bajo la curva de glucosa) después del tratamiento antibiótico erradicador de *H. pylori*. En este sentido existen trabajos en la literatura sobre especies de la familia Rikenellaceae como son *Alistipes indistinctus*(392) y *Acetobacteroides hydrogenigenes*(393) capaces de fermentar la glucosa produciendo metabolitos como ácido succínico, ácido acético y etilo e hidrógeno respectivamente. Estos constituyen ejemplos dentro de la familia Rikenellaceae que además de ser capaces de degradar la glucosa pudiendo participar de este modo en su descenso en plasma,

generan en su transcurso metabolitos como el acetato involucrados en la regulación del metabolismo lipídico e hidrocarbonado hepático (lipogénesis y gluconeogénesis), mejorando globalmente la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, y contribuyendo a disminuir la permeabilidad intestinal(237,239).

Del mismo modo, miembros del género *Butyricimonas* y *B. fragilis* englobados en el enterotipo 1, también han sido identificados en la literatura como bacterias productoras de ácido butírico e isobutírico, como productos finales de degradación de la glucosa(394). El ácido butírico es uno de los AGCCs más abundantes en el intestino e importantes debido a su efecto trófico sobre la mucosa, su papel regulador del crecimiento y/o diferenciación celular, e incluso se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y de disminuir la permeabilidad intestinal con descenso de la endotoxemia(205,206,395). Además, el butirato participa tanto en la homeostasis energética aumentando la sensación de saciedad, y regulando el apetito y la ingesta de energía(208) como en la homeostasis hidrocarbonada favoreciendo la secreción de GLP-1 y péptido YY en las células L, pudiendo influir en la respuesta de la glucemia y la insulina con mejoría de la RI(211,215,396,397). Además, estudios animales han demostrado que el ácido butírico activa la expresión de genes implicados en la gluconeogénesis intestinal a través de un mecanismo dependiente del AMP-c, contribuyendo a la regulación de la glucemia y RI(398). Recientemente, este hecho se ha confirmado en sujetos con DM2(225,226), donde se observó un grado moderado de disbiosis de la microbiota con una reducción en el número de bacterias productoras universales de butirato como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii*, lo que pone de manifiesto que la pérdida o ganancia de especies bacterianas no es tan importante como la pérdida o ganancia de las funciones que desempeñan. Asimismo, resultados combinados de estudios de obesidad en humanos y animales sugieren que la reducción de la producción de butirato por la microbiota contribuye al desarrollo de RI, planteando una asociación entre la DM2 y la reducción de la producción de butirato(183).

Además, en nuestro estudio observamos cómo tras el tratamiento antibiótico erradicador los cambios en las poblaciones de *Bacteroides fragilis* y *Megamonas* se correlacionó con la disminución de la HbA1c después de la erradicación por *H.pylori*. Existen publicaciones al respecto(399), que informan de la capacidad de determinadas especies del género *Megamonas* para degradar glucosa generando metabolitos como ácido propiónico, acético y pequeñas cantidades de ácido láctico y succínico. El ácido propiónico induce la gluconeogénesis intestinal, mejorando la producción periférica de glucosa y la sensibilidad a la insulina(398). Asimismo, un estudio reciente relaciona el género *Megamonas* con una tolerancia normal a la glucosa,

encontrando una abundancia mayor respecto al grupo de individuos con DM2 y pre-diabetes(368). Además, encontramos un incremento del género *Bacteroides*, correlacionándose específicamente el incremento de *Bacteroides fragilis* con mejoras en HbA1c. Un estudio recientemente publicado expone que la existencia de mayor concentración de glucosa se puede predecir por la reducción en la proporción de anaerobios, particularmente *Bacteroides*(400). Entre las características de *Bacteroides fragilis* encontramos que también puede consumir algunos exopolisacáridos producidos por Bifidobacterias, con la liberación concomitante de AGCCs, y sus beneficios metabólicos asociados(401). La mayoría de las vías subyacentes a los efectos de los AGCCs siguen siendo desconocidas. Sin embargo, varios estudios han sugerido que los efectos de los AGCCs son mediados por miembros de una familia de receptores acoplados a proteínas G recientemente identificados, siendo estos los receptores 43 y 41 acoplados a proteína G (GPR43 y GPR41, respectivamente)(402). La unión de los AGCCs a los receptores GPR43 y GPR41 aumentan los niveles plasmáticos de GLP-1 y péptido YY, lo que conduce a mejoras en la homeostasis de la glucosa y reduce el apetito(216,403).

Siguiendo con la homeostasis hidrogenada, hemos encontrado correlaciones significativas entre los cambios generados en la secreción de insulina con determinados grupos de bacterias. Descensos en el género *Dysgonomonas* generan descensos en los niveles de insulina. Sin embargo, incrementos en las poblaciones de la familia *Coriobacteriaceae*, y dentro de esta especialmente el género *Collinsella* y su especie *Collinsella aerofaciens* generan descensos en los niveles de insulina. Respecto a *Dysgonomonas*, algunas de sus especies como *D. alginatileptica* y *D. capnocytophagoides* son capaces de fermentar glucosa, generando como principales productos de degradación acetato, propionato, lactato y succinato, AGCCs con efectos beneficiosos sobre el metabolismo ya expuestos(404). Por otro lado, la familia *Coriobacteriaceae* son constituyentes ampliamente extendidos en la microbiota intestinal humana y que poseen importantes interacciones con el anfitrión, algunos de sus miembros se han visto involucrados en el metabolismo de ácidos biliares(405), lo que parece tener un papel insulinosensibilizador importante interviniendo en la homeostasis de la glucosa(238,239). Además, un estudio reciente realizado en mujeres con DM2 ha informado del descenso en la familia *Coriobacteriaceae* en sus muestras fecales(225). En relación al género *Collinsella*, se han descrito especies como *Collinsella tanakaei* capaces de fermentar la glucosa, dando como principales productos de degradación acetato, lactato y formiato(406). Asimismo, existen estudios donde el género *Collinsella* se correlacionó con los niveles de insulina(407). Por último, en la especie *Collinsella aerofaciens* ha sido identificado un gen que codifica una enzima deshidrogenasa capaz de catalizar tanto la oxidación del ácido ursodexosólico para formar

ácido 7-ceto-litocólico como la reducción del ácido 7-ceto-litocólico formando ácido desoxicólico, siendo esta enzima un biocatalizador útil para producir ácido desoxicólico a partir de precursores en condiciones adecuadas(408). Tanto en estudios animales como en humanos(409–411), se ha demostrado que el ácido ursodexosicólico posee una actividad antioxidante y antiinflamatoria mejorando la sensibilidad a la insulina y por tanto, la homeostasis glucémica.

Dentro del estatus glucémico hemos hallado una asociación entre los cambios generados en el índice HOMA-IR con los generados específicamente en la familia Odoribacteraceae y el género *Butyricimonas*, que explicarían las modificaciones en el índice HOMA-IR tras el tratamiento antibiótico erradicador en un 31,6% y 42,6% respectivamente. En este sentido, existen estudios que han relacionado la sensibilidad a la insulina con niveles crecientes de bacterias productoras de butirato(412), habiéndose publicado también como la suplementación oral de la dieta con butirato puede revertir la RI(413) e incrementar el gasto energético en modelos animales(414). Existen trabajos donde especies de Odoribacteriaceae como *Odoribacter splanchnicus* se ha correlacionado negativamente con la adiposidad(415). Otros estudios en modelos animales encuentran, presencia del género *Odoribacter* tras haber sido expuestos prenatalmente a Metformina con perfiles metabólicos divergentes en función del sexo siendo positivos en machos y negativos en hembras(416).

En relación con el metabolismo lipídico, también observamos cambios en comunidades microbianas específicas en relación a las variaciones del LDL-c y HDL-c, concretamente las modificaciones en el género *Veillonella* explicarían el 9,6% de los cambios en el LDL-c mientras que las del género *Desulfovibrio* explicarían el 11,6% de los sufridos en el HDL-c. La microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la homeostasis lipídica, pudiendo explicar prácticamente un 25% en las variaciones de LDL-c, independientemente de la genética, edad, y sexo, según exponen algunos estudios(371). Cabe destacar que, el género *Veillonella* no ha sido previamente identificado entre los grupos bacterianos implicados en las variaciones del perfil lipídico, aunque existen estudios donde se ha identificado *Veillonella* en la mayor parte de las placas de aterosclerosis(417) y algunas de sus especies podría tener actividad β -glucuronidasa(418). Descensos del género *Desulfovibrio* han sido objetivados en relación con un perfil lipídico más favorable en roedores expuestos a la ingesta de un extracto natural de *Rhizoma coptidis*(419), pero, este género no ha sido asociado específicamente en la literatura con modificaciones a nivel del HDL-c, encontrando en nuestro análisis una relación directa.

Finalmente, también se han encontrado variaciones en comunidades bacterianas específicas en relación con las hormonas reguladoras de la ingesta. Las modificaciones generadas a nivel de ghrelina se explican en un 12,7% por cambios acontecidos en la familia Lachnospiraceae. En la literatura no se ha relacionado específicamente esta familia bacteriana con los niveles de ghrelina, sin embargo existen trabajos donde se correlacionó fuertemente con los niveles de adipokinas(407). Lachnospiraceae entre otros filotipos se ha correlacionado de forma estrecha con la obesidad(420). Algunos autores han establecido que la mejora de la disbiosis asociada a la obesidad por cambios de la microbiota intestinal parece asociarse con la familia Lachnospiraceae como indicador bacteriano(421), frente a otros estudios en animales que han relacionado la familia Lachnospiraceae con estados inflamatorios secundarios a una dieta alta en grasas y con el aumento de la señalización de la vía β -catenina(422), habiéndose asociado la hiperactivación de esta vía con la carcinogénesis(423).

También hemos encontramos correlaciones entre los cambios experimentados por el área bajo la curva de GLP-1, negativas con cambios sufridos en los géneros *Dysgonomonas* y *Lachnobacterium*, y positivas con los cambios sufridos en la especie *Bifidobacterium adolescentis*, así como entre la variación de GLP-1 a los 60 minutos tras la SOG con los cambios sufridos en la familia Coriobacteriaceae. Dentro del género *Lachnobacterium*, algunas de sus especies como *L. bovis* son capaces de fermentar glucosa, generando como principales productos de degradación ácido láctico, ácido acético y ácido butírico(424). *Bifidobacterium adolescentis*, posee la capacidad de degradar carbohidratos dado que tiene actividad α -galactosidasa, β -fructofuranosidasa, β -galactosidasa(425). Además *Bifidobacterium adolescentis* es capaz de utilizar AGCCs como acetato para la producción de butirato(426). En el estudio de la microbiota de pacientes con DM2 se ha observado un menor número de *Bifidobacterium adolescentis*(427). La suplementación de la dieta con *Bifidobacterium adolescentis* mejora la sensibilidad a la insulina en el síndrome metabólico, además de ayudar a reducir el peso y la grasa visceral(428). Como hemos expuesto especies del género *Dysgonomonas* y de la familia Coriobacteriaceae son capaces de fermentar carbohidratos generando AGCCs los cuales mediante su unión a los receptores GP41 y GP43 de las células L favorecen la secreción de GLP-1(402).





LIMITACIONES DEL ESTUDIO



Hemos detectado las siguientes limitaciones:

1. Población muestral de reducido tamaño, si bien los pocos trabajos publicados en la literatura constan de tamaños muestrales similares.
2. Dificultad para diferenciar si los cambios encontrados se deben a la erradicación de la infección por *H. pylori* o por los efectos del uso de antibiótico sobre la microbiota ya que existían dificultades éticas de incluir un grupo de estudio sin *H. pylori* que recibiera tratamiento antibiótico.
3. Reducido periodo de tiempo de evolución post-tratamiento erradicador. Probablemente, los resultados sufrirían modificaciones, al menos en parte, al ser evaluados tras un seguimiento más dilatado.
4. Falta de encuesta dietética al final del estudio.





CONCLUSIONES



1. La erradicación de la infección por *H. pylori* disminuye el área bajo la curva de ghrelina tras la sobrecarga oral de glucosa, sobre todo en sujetos obesos e incrementa los niveles de GLP-1, sobre todo en sujetos no obesos.
2. Los cambios que produce la erradicación de la infección por *H. pylori* en las incretinas se relacionan con modificaciones provocadas en la microbiota, por lo que podría existir una relación estrecha entre incretinas y microbiota.
3. Los sujetos obesos infectados por *H. pylori* igual que en otros estudios tienen una relación Bacteroidetes/Firmicutes menor respecto a individuos sin obesidad.
4. La comunidad microbiana intestinal de pacientes infectados por *H. pylori* es diferente respecto a individuos sanos.
5. El uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro (tratamiento erradicador) reduce la abundancia de la comunidad microbiana intestinal y su diversidad, permaneciendo estos cambios en la microbiota al menos 2 meses después de finalizado el tratamiento antibiótico. Además tras el tratamiento antibiótico la proporción de filos, familias y géneros en la microbiota se modifica acercándose en su mayoría a la distribución que tienen los sujetos sanos, sin embargo, no todos los cambios observados son en este sentido.
6. Tras el tratamiento antibiótico erradicador se producen cambios en el metabolismo hidrocarbonado con descenso de HbA1c, lo que se relaciona con los cambios en la comunidad de Bacteroidetes fragilis y Megamonas; y del área bajo la curva de glucosa en relación con los cambios sufridos por la familia Rikenellaceae y el género Butyricimonas.
7. Tras el tratamiento erradicador se produjo un perfil lipídico más favorable y este cambio se relacionó con cambios en los géneros Veillonella respecto al LDL-c y Desulfovibrio, respecto del HDL-c.
8. Este estudio demuestra que el tratamiento antibiótico erradicador de la infección por *H. pylori* modifica la microbiota intestinal y la producción de determinadas incretinas tras la ingesta, relacionándose estas modificaciones con cambios favorables registrados en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

9. Es necesario el desarrollo de futuros trabajos con amplias muestras poblacionales y seguimientos prolongados que permitan dilucidar el verdadero significado, implicación e interacción de las hormonas reguladoras de la ingesta y la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades metabólicas, así como su potencialidad en la prevención y tratamiento de las mismas.



BIBLIOGRAFÍA



1. Guaraldi F, Pasquali R. Medical Philately. Diabetes: from ancient Egypt to the 18th century. *J Assoc Physicians India*. 2010;58:457.
2. Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:6-7.
3. Manderbacka K, Peltonen R, Koskinen S, Martikainen P. The burden of diabetes mortality in Finland 1988-2007 - a brief report. *BMC Public Health*. 2011;11:747.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (Suppl 1):S8-16.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 (Suppl 1):S81-90.
7. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003; 26(1):61-9.
8. Sergio Valdés, Gemma Rojo-Martínez y Federico Soriguer. Evolución de la prevalencia de la diabetes en población adulta española. *Med Clínica*. 2000;115(9):534-9.
9. Pallarés-Carratalá V, Piñón-Sellés F, Diago-Torrent JL. Diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular mayores en una población del Mediterráneo español. *Estudio Burriana. Endocrinol Nutr*. 2006;53(3):158-67.
10. Goday A, Delgado E, Díaz-Cadorniga F, De Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002;49(4):113-26.
11. Valdés S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2258-63.
12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
13. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG, et al. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med*. 2014;11(5):e1001647.
14. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
15. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(6):679-92.

16. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, et al. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012;44(9):981-90.
17. Li J, Gong Y, Li C, Lu Y, Liu Y, Shao Y. Genetic basis of type 2 diabetes—recommendations based on meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):138–148.
18. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2155-63.
19. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2008;40(5):638-45.
20. Burke JP, Forsgren J, Palumbo PJ, Bailey KR, Desai J, Devlin H, et al. Association of birth weight and type 2 diabetes in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2512-3.
21. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20.
22. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):780-6.
23. Lawlor DA, Davey Smith G, Clark H, Leon DA. The associations of birthweight, gestational age and childhood BMI with type 2 diabetes: findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort. *Diabetologia.* 2006;49(11):2614-7.
24. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;133(3):176-82.
25. The InterAct Consortium. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia.* 2013;56(1):47-59.
26. InterAct Consortium, Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia.* 2013;56(7):1520-30.
27. Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z, Buijsse B, Arriola L, Balkau B, et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1082-92.
28. O'Connor LM, Lentjes MAH, Luben RN, Khaw K-T, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary. *Diabetologia.* 2014;57(5):909-17.
29. InterAct Consortium. Adherence to predefined dietary patterns and incident type 2 diabetes in European populations: EPIC-InterAct Study. *Diabetologia.* 2014;57(2):321-33.

30. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835, ix.
31. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.
32. Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraber H, et al. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes.* 1999;48(2):292-8.
33. Bahl JJ, Matsuda M, DeFronzo RA, Bressler R. In vitro and in vivo suppression of gluconeogenesis by inhibition of pyruvate carboxylase. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(1):67-74.
34. Massillon D, Barzilai N, Hawkins M, Prus-Wertheimer D, Rossetti L. Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion. *Diabetes.* 1997;46(1):153-7.
35. Cersosimo E, Triplitt C, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.
36. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1335-80.
37. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(2):85-96.
38. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 2011;378(9786):169-81.
39. Leahy JL, Pratley RE. What is type 2 diabetes mellitus? crucial role of maladaptive changes in beta cell and adipocyte biology. *Transl Endocrinol Metab.* 2011;2(1):9-42.
40. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA, San Antonio metabolism study. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia.* 2004;47(1):31-9.
41. Calles-Escandon J, Robbins DC. Loss of early phase of insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes.* 1987;36(10):1167-72.
42. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102-10.
43. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2005;36(3):197-209.
44. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(1):E7-12.
45. Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SFA, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet.* 2007;39(2):218-25.

46. Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29(3):351-66.
47. Oh YS. Mechanistic insights into pancreatic beta-cell mass regulation by glucose and free fatty acids. *Anat Cell Biol.* 2015;48(1):16-24.
48. Sharma RB, Alonso LC. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr Diab Rep.* 2014;14(6):492.
49. Dinarello CA. Blocking interleukin-1 β in acute and chronic autoinflammatory diseases. *J Intern Med.* 2011;269(1):16-28.
50. Garcia C, Feve B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab.* 2010;36(5):327-38.
51. Fernández MS. Human IAPP amyloidogenic properties and pancreatic β -cell death. *Cell Calcium.* 2014;56(5):416-27.
52. Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, Marselli L, Masini M, Boggi U, et al. The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients. *Diabetologia.* 2007;50(12):2486-94.
53. Burcelin R, Knauf C, Cani PD. Pancreatic alpha-cell dysfunction in diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34 Suppl 2:S49-55.
54. Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, Leonhardt W, Hanefeld M. Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2005;54(9):1168-73.
55. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.
56. Meier JJ, Ueberberg S, Korbas S, Schneider S. Diminished glucagon suppression after β -cell reduction is due to impaired α -cell function rather than an expansion of α -cell mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;300(4):E717-723.
57. Himsworth HP. Diabetes Mellitus: Its a differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *The Lancet.* 1936;1:127-34.
58. Ginsberg H, Kimmerling G, Olefsky JM, Reaven GM. Demonstration of insulin resistance in untreated adult onset diabetic subjects with fasting hyperglycemia. *J Clin Invest.* 1975;55(3):454-61.
59. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3574-8.
60. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell.* 2012;148(5):852-71.

61. Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes*. 2000;49(8):1367-73.
62. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1989;84(1):205-13.
63. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med*. 2006;119(5 Suppl 1):S10-16.
64. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med*. 2003;54:453-71.
65. Razak F, Anand SS. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. *N Engl J Med* 2004; 350: 664-71. 2004;
66. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14(3):173-94.
67. DeFronzo RA. Lilly lecture. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87.
68. Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2003;46(10):1297-312.
69. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):7-18.
70. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(36):15430-5.
71. Fabbrini E, Tamboli RA, Magkos F, Marks-Shulman PA, Eckhauser AW, Richards WO, et al. Surgical removal of omental fat does not improve insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in obese adults. *Gastroenterology*. 2010;139(2):448-55.
72. Jornayvaz FR, Birkenfeld AL, Jurczak MJ, Kanda S, Guigni BA, Jiang DC, et al. Hepatic insulin resistance in mice with hepatic overexpression of diacylglycerol acyltransferase 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(14):5748-52.
73. Liu P, Ying Y, Zhao Y, Mundy DI, Zhu M, Anderson RGW. Chinese hamster ovary K2 cell lipid droplets appear to be metabolic organelles involved in membrane traffic. *J Biol Chem*. 2004;279(5):3787-92.
74. Bezy O, Tran TT, Pihlajamäki J, Suzuki R, Emanuelli B, Winnay J, et al. PKC δ regulates hepatic insulin sensitivity and hepatic steatosis in mice and humans. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2504-17.

75. Turner N, Robker RL. Developmental programming of obesity and insulin resistance: does mitochondrial dysfunction in oocytes play a role? *Mol Hum Reprod.* 2015;21(1):23-30.
76. Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, Giacco A, Liverini G, Iossa S. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Front Physiol.* 2014;5:512.
77. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813-23.
78. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996;271(5249):665-8.
79. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-14.
80. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2003;10(3):311-23.
81. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000;105(3):311-20.
82. Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006;116(1):115-24.
83. Ruan H, Miles PDG, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51(11):3176-88.
84. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):447-55.
85. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJM, Frölich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RGJ, et al. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes.* 2002;51(4):1088-92.
86. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li Z-W, Long JM, et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2005;11(2):191-8.
87. Bézaire V, Mairal A, Anesia R, Lefort C, Langin D. Chronic TNF α and cAMP pre-treatment of human adipocytes alter HSL, ATGL and perilipin to regulate basal and stimulated lipolysis. *FEBS Lett.* 2009;583(18):3045-9.
88. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.

89. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008;6(3):343-68.
90. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582(1):97-105.
91. Laskin DL, Weinberger B, Laskin JD. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages. *J Leukoc Biol.* 2001;70(2):163-70.
92. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(5):E961-967.
93. Lee M-W, Chanda D, Yang J, Oh H, Kim SS, Yoon Y-S, et al. Regulation of hepatic gluconeogenesis by an ER-bound transcription factor, CREBH. *Cell Metab.* 2010;11(4):331-9.
94. Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, et al. Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell.* 2006;124(3):587-99.
95. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9492):1197-209.
96. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10026):1377-96.
97. Sims EA, Danforth E, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res.* 1973;29:457-96.
98. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88.
99. Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12.
100. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1509-17.
101. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
102. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab.* 2010;11(4):248-52.
103. Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J.* 2006;398(2):153-68.
104. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-60.

105. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015;4(6):437-60.
106. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell.* 2008;132(3):387-96.
107. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut.* 2005;54(1):18-24.
108. Seoane LM, Al-Massadi O, Caminos JE, Tovar SA, Dieguez C, Casanueva FF. Sensory stimuli directly acting at the central nervous system regulate gastric ghrelin secretion. an ex vivo organ culture study. *Endocrinology.* 2007;148(8):3998-4006.
109. Chan JL, Bullen J, Lee JH, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):335-43.
110. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology.* 2002;143(2):726-9.
111. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, et al. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1491-5.
112. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(1):240-4.
113. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol.* 2012;166(1):27-41.
114. Burcelin R, Cani PD, Knauf C. Glucagon-like peptide-1 and energy homeostasis. *J Nutr.* 2007;137(11):2534S-2538S.
115. Tornehave D, Kristensen P, Rømer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc.* 2008;56(9):841-51.
116. Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes.* 1994;43(4):535-9.
117. Deacon CF, Ahrén B. Physiology of Incretins in Health and Disease. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):293-306.
118. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(2):492-8.

119. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Johnson O, Seckl J, Holst JJ, et al. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1640-5.
120. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117(1):13-23.
121. Lim GE, Huang GJ, Flora N, LeRoith D, Rhodes CJ, Brubaker PL. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell. *Endocrinology*. 2009;150(2):580-91.
122. Cabou C, Vachoux C, Campistron G, Drucker DJ, Burcelin R. Brain GLP-1 signaling regulates femoral artery blood flow and insulin sensitivity through hypothalamic PKC- δ . *Diabetes*. 2011;60(9):2245-56.
123. Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the Gut-Brain, and Brain-Periphery Axes. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):418-31.
124. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1409-39.
125. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.
126. Holst JJ, Burcelin R, Nathanson E. Neuroprotective properties of GLP-1: theoretical and practical applications. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(3):547-58.
127. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med*. 2003;9(9):1173-9.
128. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-86.
129. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):198-207.
130. Knauf C. Brain glucagon-like peptide-1 increases insulin secretion and muscle insulin resistance to favor hepatic glycogen storage. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3554-63.
131. Dossat AM, Lilly N, Kay K, Williams DL. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011;31(41):14453-7.
132. Shirazi R, Palsdottir V, Collander J, Anesten F, Vogel H, Langlet F, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor induced suppression of food intake, and body weight is mediated by central IL-1 and IL-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(40):16199-204.
133. Poleni P-E, Akieda-Asai S, Koda S, Sakurai M, Bae C-R, Senba K, et al. Possible involvement of melanocortin-4-receptor and AMP-activated protein kinase in the interaction of glucagon-like peptide-1 and leptin on feeding in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;420(1):36-41.

134. Ranganath L, Norris F, Morgan L, Wright J, Marks V. Inhibition of carbohydrate-mediated glucagon-like peptide-1 (7-36)amide secretion by circulating non-esterified fatty acids. *Clin Sci*. 1999;96(4):335-42.
135. Svendsen PF, Jensen FK, Holst JJ, Haugaard SB, Nilas L, Madsbad S. The effect of a very low calorie diet on insulin sensitivity, beta cell function, insulin clearance, incretin hormone secretion, androgen levels and body composition in obese young women. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(5):410-9.
136. Knop FK, Aaboe K, Vilsbøll T, Vølund A, Holst JJ, Krarup T, et al. Impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia characterizing type 2 diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):500-10.
137. de Luis DA, Aller R, Conde R, Primo D, Izaola O, Castro MJ, et al. Basal glucagonlike peptide 1 levels and metabolic syndrome in obese patients. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2012;60(6):874-7.
138. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2558-64.
139. Frühbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol Oxf Engl*. 1998;18(5):399-419.
140. Bjørbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-31.
141. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2007;375(1-2):20-35.
142. Hui X, Lam KSL, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):574-90.
143. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):622-32.
144. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr*. 2005;93 Suppl 1:S157-161.
145. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides*. 2012;46(6):261-74.
146. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187-93.
147. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
148. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Muylaert D, Kubota H, Sakai T, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by

multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(19):6788-93.

149. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-5.

150. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21(4):167-73.

151. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL, Ochman H, Francino MP. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol.* 2010;2:53-66.

152. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):23-36.

153. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature.* 2007;449(7164):811-8.

154. Thompson-Chagoyán OC, Maldonado J, Gil A. Colonization and impact of disease and other factors on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci.* 2007;52(9):2069-77.

155. Tannock GW. New perceptions of the gut microbiota: implications for future research. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(3):361-382, vii.

156. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(9):2889-900.

157. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-8.

158. Scarpellini E, Campanale M, Leone D, Purchiaroni F, Vitale G, Lauritano EC, et al. Gut microbiota and obesity. *Intern Emerg Med.* 2010;5 Suppl 1:S53-56.

159. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009;19(12):2317-23.

160. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804-10.

161. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.

162. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480-4.

163. Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol.* 2006;59(6):1639-50.

164. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
165. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53(4):606-13.
166. Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(12):4250-5.
167. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(3):732-7.
168. Guamer F. Role of intestinal flora in health and disease. *Nutr Hosp*. 2007;22 Suppl 2:14-9.
169. Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J Nutr*. 2004;134(8 Suppl):2022S-2026S.
170. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2011;309(2):119-27.
171. Holzapfel WH, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Huis in't Veld JH. Overview of gut flora and probiotics. *Int J Food Microbiol*. 1998;41(2):85-101.
172. Durbán A, Abellán JJ, Jiménez-Hernández N, Ponce M, Ponce J, Sala T, et al. Assessing gut microbial diversity from feces and rectal mucosa. *Microb Ecol*. 2011;61(1):123-33.
173. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214.
174. Antunes LCM, Finlay BB. A comparative analysis of the effect of antibiotic treatment and enteric infection on intestinal homeostasis. *Gut Microbes*. 2011;2(2):105-8.
175. Tiihonen K, Kettunen H, Bento MHL, Saarinen M, Lahtinen S, Ouwehand AC, et al. The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. *Br Poult Sci*. 2010;51(3):381-92.
176. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4578-85.
177. Hayashi H, Sakamoto M, Kitahara M, Benno Y. Molecular analysis of fecal microbiota in elderly individuals using 16S rDNA library and T-RFLP. *Microbiol Immunol*. 2003;47(8):557-70.
178. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4586-91.
179. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:95.

180. Shen W, Gaskins HR, McIntosh MK. Influence of dietary fat on intestinal microbes, inflammation, barrier function and metabolic outcomes. *J Nutr Biochem*. 2014;25(3):270-80.
181. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691-6.
182. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
183. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1546-58.
184. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83.
185. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(3):1142-9.
186. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.
187. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. *Gut Microbes*. 2012;3(3):186-202.
188. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):233-42.
189. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013;24(8):1415-22.
190. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066-71.
191. Xiao S, Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014;87(2):303-14.
192. Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4120-30.
193. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-20.

194. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet Lond Engl.* 2003;361(9356):512-9.
195. Butler JE, Sun J, Weber P, Navarro P, Francis D. Antibody repertoire development in fetal and newborn piglets, III. Colonization of the gastrointestinal tract selectively diversifies the preimmune repertoire in mucosal lymphoid tissues. *Immunology.* 2000;100(1):119-30.
196. Endt K, Stecher B, Chaffron S, Slack E, Tchitchek N, Benecke A, et al. The microbiota mediates pathogen clearance from the gut lumen after non-typhoidal *Salmonella* diarrhea. *PLoS Pathog.* 2010;6(9):e1001097.
197. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Role of the innate immune system and host-commensal mutualism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;308:1-18.
198. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005;122(1):107-18.
199. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008;456(7221):507-10.
200. Hapfelmeier S, Lawson MAE, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science.* 2010;328(5986):1705-9.
201. Tsukumo DML, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JBC, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(8):1986-98.
202. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int.* 2012;95(1):50-60.
203. Bik EM. Composition and function of the human-associated microbiota. *Nutr Rev.* 2009;67 Suppl 2:S164-171.
204. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):219-25.
205. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(1):65-80.
206. Bultman SJ. The microbiome and its potential as a cancer preventive intervention. *Semin Oncol.* 2016;43(1):97-106.
207. Hosseini E, Grootaert C, Verstraete W, Van de Wiele T. Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutr Rev.* 2011;69(5):245-58.
208. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200.

209. Wilson ID, Nicholson JK. The role of gut microbiota in drug response. *Curr Pharm Des.* 2009;15(13):1519-23.
210. Freeland KR, Wilson C, Wolever TMS. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Br J Nutr.* 2010;103(1):82-90.
211. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1751-9.
212. Verhoef SPM, Meyer D, Westerterp KR. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY3-36 concentrations and energy intake. *Br J Nutr.* 2011;106(11):1757-62.
213. Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, Raggio AM, McCutcheon KL, Shen L, et al. Dietary resistant starch upregulates total GLP-1 and PYY in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(5):E1160-1166.
214. Hooda S, Vester Boler BM, Kerr KR, Dowd SE, Swanson KS. The gut microbiome of kittens is affected by dietary protein:carbohydrate ratio and associated with blood metabolite and hormone concentrations. *Br J Nutr.* 2013;109(9):1637-46.
215. Yadav H, Lee J-H, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem.* 2013;288(35):25088-97.
216. Kuwahara A. Contributions of Colonic Short-Chain Fatty Acid Receptors in Energy Homeostasis. *Front Endocrinol.* 2014;5:144.
217. Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Müller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr Diabetes.* 2011;1:e12.
218. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obes Silver Spring Md.* 2010;18(1):190-5.
219. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(4):1045-50.
220. Hong Y-H, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology.* 2005;146(12):5092-9.
221. Neyrinck AM, Delzenne NM. Potential interest of gut microbial changes induced by non-digestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(6):722-8.
222. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related

- adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem*. 2011;22(8):712-22.
223. Velasquez-Manoff M. Gut microbiome: the peacekeepers. *Nature*. 2015;518(7540):S3-11.
224. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb Cell Factories*. 2011;10(1):1.
225. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
226. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
227. Serino M, Fernández-Real JM, García-Fuentes E, Fuentes EG, Queipo-Ortuño M, Moreno-Navarrete JM, et al. The gut microbiota profile is associated with insulin action in humans. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):753-61.
228. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):559-72.
229. Caricilli AM, Saad MJA. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(3):829-51.
230. Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2013;23(3):160-8.
231. Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Bergé M, Cenac C, et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2012;61(4):543-53.
232. Ding S, Chi MM, Scull BP, Rigby R, Schwerbrock NMJ, Magness S, et al. High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One*. 2010;5(8):e12191.
233. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):73-83.
234. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011;54(12):3055-61.
235. Serino M, Blasco-Baque V, Burcelin R. Microbes on-air: gut and tissue microbiota as targets in type 2 diabetes. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:S27-S28.
236. Suárez-Zamorano N, Fabbiano S, Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, Stevanović A, et al. Microbiota depletion promotes browning of white adipose tissue and reduces obesity. *Nat Med*. 2015;21(12):1497-501.

237. Burcelin R, Pomié C. Gut Microbiota Cool-Down Burning Fat! The Immune Hypothesis. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2016;27(2):67-8.
238. Palau-Rodriguez M, Tulipani S, Isabel Queipo-Ortuño M, Urpi-Sarda M, Tinahones FJ, Andres-Lacueva C. Metabolomic insights into the intricate gut microbial-host interaction in the development of obesity and type 2 diabetes. *Front Microbiol*. 2015;6:1151.
239. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in Endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-77.
240. Zhu H, Huang Q, Xu H, Niu L, Zhou J-N. Antidepressant-like effects of sodium butyrate in combination with estrogen in rat forced swimming test: involvement of 5-HT(1A) receptors. *Behav Brain Res*. 2009;196(2):200-6.
241. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):257-73.
242. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):585-97.
243. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44 Suppl 1:S16-18.
244. Burcelin R, Garidou L, Pomié C. Immuno-microbiota cross and talk: the new paradigm of metabolic diseases. *Semin Immunol*. 2012;24(1):67-74.
245. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277-84.
246. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes*. 2012;2012:879151.
247. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):16-24.
248. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009;1(6):6ra14.
249. El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JI, Raoult D, Henrissat B. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(7):497-504.
250. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58-65.
251. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obes Silver Spring Md*. 2009;17(10):1906-15.

252. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Garagorri M, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* 2005. 2009;33(7):758-67.
253. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 2005. 2012;36(6):817-25.
254. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010;34(10):1531-7.
255. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65(3):426-36.
256. Thuny F, Richet H, Casalta J-P, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*. 2010;5(2):e9074.
257. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, Meuli GJ, Wang RJ, Maleta KM, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med*. 2013;368(5):425-35.
258. Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol*. 2012;33(9):459-66.
259. Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes*. 2013;4(6):505-31.
260. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4554-61.
261. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol Read Engl*. 2010;156(Pt 11):3216-23.
262. Tian P, Xu B, Sun H, Li X, Li Z, Wei P. Isolation and gut microbiota modulation of antibiotic-resistant probiotics from human feces. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(4):405-12.
263. Favier CF, de Vos WM, Akkermans ADL. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003;9(5):219-29.
264. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
265. Robinson CJ, Young VB. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2010;1(4):279-84.
266. Adamsson I, Nord CE, Lundquist P, Sjöstedt S, Edlund C. Comparative effects of omeprazole, amoxicillin plus metronidazole versus omeprazole, clarithromycin plus

metronidazole on the oral, gastric and intestinal microflora in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(5):629-40.

267. Hernández E, Bargiela R, Diez MS, Friedrichs A, Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes.* 2013;4(4):306-15.

268. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2008;22(7):2416-26.

269. Hansen CHF, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia.* 2012;55(8):2285-94.

270. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-81.

271. Million M, Lagier J-C, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(4):305-13.

272. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2005. 2013;37(1):16-23.

273. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD002203.

274. Garly M-L, Balé C, Martins CL, Whittle HC, Nielsen J, Lisse IM, et al. Prophylactic antibiotics to prevent pneumonia and other complications after measles: community based randomised double blind placebo controlled trial in Guinea-Bissau. *BMJ.* 2006;333(7581):1245.

275. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes* 2005. 2014;38(8):1115-9.

276. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes.* 2011;35(4):522-9.

277. Couturier MR. The Evolving Challenges of *Helicobacter pylori* Disease, Diagnostics, and Treatment, Part I. *Clin Microbiol Newsl.* 2013;35(3):19–24.

278. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2014;19:1-5.

279. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(2):205-14.

280. Martín de Argila C, Boixeda D. Epidemiología y factores de riesgo. *Gastroenterol Hepatol Contin* 2004; 3:251-5.
281. Delport W, van der Merwe SW. The transmission of *Helicobacter pylori*: The effects of analysis method and study population on inference. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):215-36.
282. de Bernard M, Josenhans C. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:11-8.
283. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2008;40(7):490-6.
284. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2012;12(2):203-13.
285. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646–664.
286. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23(3):135-43.
287. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(5):340-74.
288. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39 (10):697-721.
289. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2014;19 Suppl 1:52-8.
290. Simon L, Tornóczy J, Tóth M, Jámbor M, Sudár Z. [The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice]. *Orv Hetil*. 1989;130(25):1325-9.
291. Devrajani BR, Shah SZA, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for *Helicobacter pylori* infection: A hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(1):22-6.
292. Bener A, Micallef R, Afifi M, Derbala M, Al-Mulla HM, Usmani MA. Association between type 2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. 2007;18(4):225-9.
293. Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. *Int J Cardiol*. 2007;121(3):229-38.

294. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011;16(2):79-88.
295. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):144-50.
296. Bajaj S, Rekwal L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):694.
297. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):200-8.
298. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med*. 2002;13(6):376.
299. Ko GT, Chan FK, Chan WB, Sung JJ, Tsoi CL, To KF, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2001;27(1-2):171-7.
300. Stanciu OG, Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, Stanciu C. *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. *Rev Medico-Chir Soc Medici Şi Nat Din Iaşi*. 2003;107(1):59-65.
301. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With an Increased Rate of Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):520-5.
302. Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:391250.
303. He C, Yang Z, Cheng D, Xie C, Zhu Y, Ge Z, et al. *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Diet-induced Insulin Resistance in Association With Gut Microbiota of Mice. *EBioMedicine*. 2016;12:247-54.
304. Chen Y, Blaser MJ. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195-202.
305. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(11):2090-3.
306. Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Tag El-Din LM, Shawky OA, et al. Vascular risks and complications in diabetes mellitus: the role of *Helicobacter pylori* infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2008;17(2):86-94.
307. Chen L-W, Chien C-Y, Yang K-J, Kuo S-F, Chen C-H, Chien R-N. *Helicobacter pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. Hribal ML, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0128671.

308. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1809-15.
309. He C, Yang Z, Lu N-H. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol*. 2014;20(16):4607-17.
310. Wang F, Fu Y, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetic complications: a meta-analysis. *Endocr Res*. 2014;39(1):7-12.
311. Wang F, Liu J, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(12):930-8.
312. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(1):36-40.
313. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J*. 2010;103(3):190-6.
314. Vafaeimanesh J, Rajabzadeh R, Ahmadi A, Moshtaghi M, Banikarim S, Hajiebrahimi S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on glycaemia control in patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of two therapeutic regimens. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol*. 2013;14(2):55-8.
315. Brown JEP, Dunmore SJ. Leptin decreases apoptosis and alters BCL-2 : Bax ratio in clonal rodent pancreatic beta-cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(6):497-502.
316. Konturek PC, Czeńnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Konturek SJ. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2006;57 Suppl 5:67-81.
317. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeve HS. Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. *Gut*. 2003;52(5):637-40.
318. Nweneka CV, Prentice AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels - a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:7.
319. Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004;113(3):321-33.
320. Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Messa C, Di Leo A, et al. Helicobacter pylori is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a). *Clin Biochem*. 2003;36(5):359-65.
321. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis*. 1999;142(1):207-10.

322. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*. 1997;315(7117):1199-201.
323. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, Kawamura Y, et al. Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2005;37(1):39-43.
324. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, März W. Effect of Helicobacter pylori eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):219-20.
325. Franceschi F, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):325-34.
326. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994;71(5):437-9.
327. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of Helicobacter pylori and coronary heart disease. *Heart Br Card Soc*. 2002;88(1):43-6.
328. Ikeda A, Iso H, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. The combination of Helicobacter pylori- and cytotoxin-associated gene-A seropositivity in relation to the risk of myocardial infarction in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based study. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):67-72.
329. Gabrielli M, Santoliquido A, Cremonini F, Cicconi V, Candelli M, Serricchio M, et al. CagA-positive cytotoxic H. pylori strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J*. 2004;25(1):64-8.
330. Engstrand L, Lindberg M. Helicobacter pylori and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. febrero de 2013;27(1):39-45.
331. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PloS One*. 2008;3(7):e2836.
332. Gao XX, Ge HM, Zheng WF, Tan RX. NMR-based metabonomics for detection of Helicobacter pylori infection in gerbils: which is more descriptive. *Helicobacter*. 2008;13(2):103-11.
333. Yap TW-C, Gan H-M, Lee Y-P, Leow AH-R, Azmi AN, Francois F, et al. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PloS One*. 2016;11(3):e0151893.
334. Jang EJ, Park SW, Park JS, Park SJ, Hahm K-B, Paik SY, et al. The influence of the eradication of Helicobacter pylori on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23 Suppl 2:S278-285.

335. Klindworth A, Pruesse E, Schweer T, Peplies J, Quast C, Horn M, et al. Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1):e1.
336. He C, Yang Z, Lu N. Imbalance of Gastrointestinal Microbiota in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Associated Diseases. *Helicobacter.* octubre de 2016;21(5):337-48.
337. Gao XX, Ge HM, Zheng WF, Tan RX. NMR-based metabonomics for detection of *Helicobacter pylori* infection in gerbils: which is more descriptive. *Helicobacter.* 2008;13(2):103-11.
338. Heimesaat MM, Fischer A, Plickert R, Wiedemann T, Loddenkemper C, Göbel UB, et al. *Helicobacter pylori* induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils. *PLoS One.* 2014;9(6):e100362.
339. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet J-P, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574-84.
340. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One.* 2010;5(3):e9836.
341. Francois F, Roper J, Joseph N, Pei Z, Chhada A, Shak JR, et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:37.
342. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(4):799-806.
343. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(44):15718-23.
344. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(3):979-84.
345. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31.
346. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3.
347. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PLoS One.* 2009;4(9):e7125.
348. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(1):5-11.

349. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2001;291(5505):881-4.
350. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
351. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes*. 2008;32(11):1720-4.
352. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyaya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1192-210.
353. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):110-9.
354. Furet J-P, Kong L-C, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J-L, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57.
355. Monira S, Nakamura S, Gotoh K, Izutsu K, Watanabe H, Alam NH, et al. Gut microbiota of healthy and malnourished children in bangladesh. *Front Microbiol*. 2011;2:228.
356. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003;143(6):754-8.
357. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534-8.
358. Moore PR, Evenson A. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J Biol Chem*. 1946;165(2):437-41.
359. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, et al. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2000;10(5):263-6.
360. Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. 2015;159(2):242-5.
361. Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2016;26(10):893-8.
362. Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12809-17.
363. Owyang C, Wu GD. The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1433-6.

364. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014;5:190.
365. Muñoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr.* 2016;63(10):560-8.
366. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):39-58.
367. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-72.
368. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One.* 2013;8(8):e71108.
369. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513-21.
370. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. Bereswill S, editor. *PLoS ONE.* 2010;5(2):e9085.
371. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JAM, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res.* 2015;117(9):817-24.
372. Osawa H. Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2008;14(41):6327-33.
373. Muller AF, Lamberts SWJ, Janssen JAMJL, Hofland LJ, Koetsveld PV, Bidlingmaier M, et al. Ghrelin drives GH secretion during fasting in man. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):203-7.
374. Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1711-20.
375. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghos Y, Peeters M, et al. Helicobacter pylori infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child.* 1997;77(1):46-9.
376. Choe YH, Lee JH, Lee HJ, Paik KH, Jin DK, Song SY, et al. Ghrelin Levels in Gastric Mucosa before and after Eradication of Helicobacter pylori. *Gut Liver.* 2007;1(2):132-7.
377. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, et al. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after Helicobacter pylori cure. *J Gastroenterol.* 2006;41(10):954-61.
378. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and

Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. Sanz Y, editor. PLoS ONE. 2013;8(5):e65465.

379. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1323-34.

380. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JPE. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):62-72.

381. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(4):1073-8.

382. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One.* 2010;5(3):e9836.

383. Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, Blaser MJ, Engstrand L. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med.* 2003;139(6):483-7.

384. Lode H, Von der Höh N, Ziege S, Borner K, Nord CE. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(12):899-903.

385. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:S16–S18.

386. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488(7413):621-6.

387. Vrieze A, Out C, Fuentes S, Jonker L, Reuling I, Kootte RS, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol.* 2014;60(4):824-31.

388. Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, O’Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut.* 2013;62(2):220-6.

389. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS One.* 2010;5(3):e9836.

390. Yap TW-C, Gan H-M, Lee Y-P, Leow AH-R, Azmi AN, Francois F, et al. *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. Badger JH, editor. PLoS ONE. 2016;11(3):e0151893.

391. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol.* 2010;61(1):69-78.

392. Nagai F, Morotomi M, Watanabe Y, Sakon H, Tanaka R. *Alistipes indistinctus* sp. nov. and *Odoribacter laneus* sp. nov., common members of the human intestinal microbiota isolated from faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2010;60(Pt 6):1296-302.
393. Su X-L, Tian Q, Zhang J, Yuan X-Z, Shi X-S, Guo R-B, et al. *Acetobacteroides hydrogenigenes* gen. nov., sp. nov., an anaerobic hydrogen-producing bacterium in the family Rikenellaceae isolated from a reed swamp. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64(Pt 9):2986-91.
394. Sakamoto M, Takagaki A, Matsumoto K, Kato Y, Goto K, Benno Y. *Butyricimonas synergistica* gen. nov., sp. nov. and *Butyricimonas virosa* sp. nov., butyric acid-producing bacteria in the family «Porphyromonadaceae» isolated from rat faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2009;59(Pt 7):1748-53.
395. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091-103.
396. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab.* 2012;15(4):421-31.
397. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364-71.
398. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell.* 2014;156(1-2):84-96.
399. Sakon H, Nagai F, Morotomi M, Tanaka R. *Sutterella parvirubra* sp. nov. and *Megamonas funiformis* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2008;58(Pt 4):970-5.
400. Sepp E, Kolk H, Lõivukene K, Mikelsaar M. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people. *Microb Ecol Health Dis.* 2014;25.
401. Rios-Covian D, Cuesta I, Alvarez-Buylla JR, Ruas-Madiedo P, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. *Bacteroides fragilis* metabolises exopolysaccharides produced by bifidobacteria. *BMC Microbiol.* 2016;16(1):150.
402. Bindels LB, Dewulf EM, Delzenne NM. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(4):226-32.
403. Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(3):189-96.
404. Kita A, Miura T, Okamura Y, Aki T, Matsumura Y, Tajima T, et al. *Dysgonomonas alginatilytica* sp. nov., an alginate-degrading bacterium isolated from a microbial consortium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2015;65(10):3570-5.

405. Clavel T, Desmarchelier C, Haller D, Gérard P, Rohn S, Lepage P, et al. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes*. 2014;5(4):544-51.
406. Nagai F, Watanabe Y, Morotomi M. *Slackia piriformis* sp. nov. and *Collinsella tanakaei* sp. nov., new members of the family Coriobacteriaceae, isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2010;60(Pt 11):2639-46.
407. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M, et al. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*. 2016;65(8):2214-23.
408. Liu L, Aigner A, Schmid RD. Identification, cloning, heterologous expression, and characterization of a NADPH-dependent 7 β -hydroxysteroid dehydrogenase from *Collinsella aerofaciens*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2011;90(1):127-35.
409. Mahmoud AAA, Elshazly SM. Ursodeoxycholic acid ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats. *PLoS One*. 2014;9(9):e106993.
410. Tsuchida T, Shiraishi M, Ohta T, Sakai K, Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism*. 2012;61(7):944-53.
411. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo Iacono C, Formosa V, et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter*. 2013;164(3):203-7.
412. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-916.e7.
413. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 2011;13(5):517-26.
414. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509-17.
415. Etxeberria U, Hijona E, Aguirre L, Milagro FI, Bujanda L, Rimando AM, et al. Pterostilbene-induced changes in gut microbiota composition in relation to obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;61(1).
416. Salomäki-Myftari H, Vähätalo LH, Ailanen L, Pietilä S, Laiho A, Hänninen A, et al. Neuropeptide Y Overexpressing Female and Male Mice Show Divergent Metabolic but Not Gut Microbial Responses to Prenatal Metformin Exposure. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163805.
417. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4592-8.

418. Tabata M, Nakayama F. Bacteria and gallstones. Etiological significance. *Dig Dis Sci*. 1981;26(3):218-24.
419. He K, Hu Y, Ma H, Zou Z, Xiao Y, Yang Y, et al. Rhizoma Coptidis alkaloids alleviate hyperlipidemia in B6 mice by modulating gut microbiota and bile acid pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(9):1696-709.
420. Liu Z, Chen Z, Guo H, He D, Zhao H, Wang Z, et al. The modulatory effect of infusions of green tea, oolong tea, and black tea on gut microbiota in high-fat-induced obese mice. *Food Funct*. 2016;7(12):4869-79.
421. Park S, Ji Y, Jung H-Y, Park H, Kang J, Choi S-H, et al. *Lactobacillus plantarum* HAC01 regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a diet-induced obesity murine model. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;101(4):1605-1614.
422. Zeng H, Ishaq SL, Zhao F-Q, Wright A-DG. Colonic inflammation accompanies an increase of β -catenin signaling and Lachnospiraceae/Streptococcaceae bacteria in the hind gut of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem*. 2016;35:30-6.
423. Mantilla C, Suarez-Mellado I, Duque-Jaramillo A, Navas MC. Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis. *CES Med*. 2015;29(1):109-128
424. Whitford MF, Yanke LJ, Forster RJ, Teather RM. *Lachnobacterium bovis* gen. nov., sp. nov., a novel bacterium isolated from the rumen and faeces of cattle. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51(Pt 6):1977-81.
425. Amaretti A, Tamburini E, Bernardi T, Pompei A, Zanoni S, Vaccari G, et al. Substrate preference of *Bifidobacterium adolescentis* MB 239: compared growth on single and mixed carbohydrates. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2006;73(3):654-62.
426. Rios-Covian D, Gueimonde M, Duncan SH, Flint HJ, de los Reyes-Gavilan CG. Enhanced butyrate formation by cross-feeding between *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bifidobacterium adolescentis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2015;362(21).
427. Lê K-A, Li Y, Xu X, Yang W, Liu T, Zhao X, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol*. 2012;3:496.
428. Chen J, Wang R, Li X-F, Wang R-L. *Bifidobacterium adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2012;107(10):1429-34.



ANEXO



1. ANEXO 1:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

TÍTULO DEL ESTUDIO: CAMBIOS EN LA RESPUESTA ORAL A UNA SOBRECARGA DE GLUCOSA TRAS TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PARA ERRADICACIÓN DE H. Pylori.

Investigador principal: Dras. Isabel M^a Cornejo Pareja/ M Mar Roca Rodríguez. Médico Residente/FEA en Endocrinología y Nutrición. Teléfono: 951 032 648 / 951 032 658.

UGC de Endocrinología y Nutrición y Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se altere su relación con el médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento o en la atención que usted pueda necesitar. También debe saber que puede ser excluida del estudio si (el promotor) o los investigadores del estudio lo consideran oportuno. Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto ni beneficio económico para usted.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El H. pylori, que con frecuencia coloniza el estómago, puede utilizarse como medio de evaluación de la microbiota humana. Su presencia ha ido disminuyendo en los países desarrollados asociándose a cambios inmunes, hormonales y en la secreción gástrica, lo que se ha relacionado con cambios en la incidencia de algunas enfermedades. Como hemos comentado, la colonización por H. pylori influye en la regulación de hormonas gástricas, tales como gastrina y somatostatina, pero también sobre el pH gástrico, con atrofia progresiva de la masa de glándulas gástricas y descenso en la producción de ácido. El estómago también produce

otras hormonas, ghrelina y leptina, que están implicadas en la homeostasis energética. Se ha descrito que los pacientes que erradican *H. pylori* con tratamiento antibiótico aumentan los niveles de ghrelina circulante que se relaciona con la sensación de hambre, estrés y obesidad.

Algunos estudios han demostrado que niveles circulantes de ghrelina y GLP-1 están inversamente relacionados durante la ingestión de glucosa. El mecanismo de acción del GLP-1 abarca la estimulación de secreción de insulina dependiente de glucosa, la supresión de la secreción de glucagón, la inhibición del vaciamiento gástrico y la reducción de la ingesta de alimentos y apetito. Es posible que la erradicación del *H. pylori* pudiera estar contribuyendo a la epidemia actual de obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico en edades cada vez más tempranas.

El objetivo de este estudio es demostrar la hipótesis de que la erradicación de *H. pylori* con tratamiento antibiótico aumenta la secreción de Ghrelina y modifica la secreción de otras incretinas disminuyendo al sensibilidad a la insulina. Para ello, analizaremos la flora intestinal en muestra de heces y determinaremos los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, Ghrelina y GLP-1 tras sobrecarga oral de glucosa (75 gr) antes y un mes después del tratamiento antibiótico para erradicación de *H. pylori*. De forma paralela a la toma de muestras se procederá a la recogida de datos antropométricos y clínicos, que se asociarán a sus muestras biológicas.

Excepcionalmente, y siempre que así lo autorice, se podría volver a contactar con usted para solicitar información adicional. Usted no será informado de los proyectos de investigación en los que se utilicen sus muestras, ni los investigadores informarán de los resultados de las pruebas genéticas a usted o a su médico, a menos que los resultados de las pruebas con su material biológico o derivado pudieran ayudarle a usted o a su médico a hacer algo para su salud o la salud de su familia.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en las leyes nacionales (LO15/1999, LGC5/2002 y por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica) y europeas (95/46/CE). Dado que durante la realización de los proyectos de investigación se generará información genética sensible, estas leyes quieren ayudar a los investigadores a evitar accesos involuntarios a esta información que podrían exponer a los pacientes y a sus familias a efectos adversos económicos, legales, psicológicos, y/o sociales. De acuerdo a la LO15/1999, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, así como puede solicitar la destrucción de las muestras, para lo cual deberá dirigirse a investigador responsable del estudio, Dras. Isabel M^a Cornejo Pareja/ M Mar Roca Rodríguez. (Médico Residente/FEA en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Teléfono: 951 032 648 / 951 032 658).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

INFORMACIÓN SOBRE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se conservará una muestra de su sangre hasta que finalice el estudio. Se guardará congelada en la Unidad de Investigación del Hospital Virgen de la Victoria, donde será custodiada por los investigadores participantes en el estudio. El tubo que contiene esta sangre no lleva su nombre ni ninguna otra marca que la identifique. Únicamente un código que sólo el investigador principal del estudio, la Dra. Cornejo/Roca conoce que pertenece a usted.

Si usted no desea participar más en el estudio y usted lo quiere así, todas sus muestras identificables, que hayan sido obtenidas exclusivamente para este estudio serán destruidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

Antes de firmar, lea detenidamente el documento, haga todas las preguntas que considere oportunas, y si lo desea, consúltelo con todas las personas que considere necesario. En caso de duda debe dirigirse a la Dras. Cornejo Pareja/Roca Rodríguez.



MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

TÍTULO DEL ESTUDIO: CAMBIOS EN LA RESPUESTA ORAL A UNA SOBRECARGA DE GLUCOSA TRAS
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PARA ERRADICACIÓN DE H. PYLORI

Participante:

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Dra. Isabel M^a Cornejo Pareja. Médico Residente en Endocrinología y Nutrición.

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio a través de la firma de este
consentimiento informado del que recibo una copia.

Firma del paciente

Firma del Investigador:

Nombre:

Nombre: Isabel M^a Cornejo Pareja

Fecha:

Málaga a ____ de _____ 20

2. ANEXO 2:

RECORDATORIO DIETÉTICO DE 24H DURANTE 7 DÍAS: se les suministró a los participantes del estudio el siguiente cuestionario para realizar una recogida fiel de sus hábitos dietéticos.

¿ CÓMO RELLENAR ESTE DIARIO DIETÉTICO ?

Para cumplimentar correctamente este cuaderno es importante que lea detenidamente las siguientes instrucciones

- Es muy importante que no cambie sus comidas ni bebidas habituales durante los días en que esté cumplimentando este formulario. Lo que se pretende es saber lo que come y bebe usted normalmente, y no lo que cree que debería comer y beber.
- En este cuaderno anotará todo lo que ha comido y bebido durante **7 días**.
- Anote, en primer lugar, la fecha y día de la semana que corresponda. A continuación rellene, cada vez que consuma un alimento y/o bebida, cada uno de los siguientes apartados.

HORA

- En la primera columna, deberá escribir la hora aproximada de su consumo.

ALIMENTOS

- Escriba los alimentos y bebidas **a medida que los vaya consumiendo**.
- Describa detalladamente todo lo que ha comido y bebido, especificando, siempre que le sea posible, todos los ingredientes de los platos y su forma de cocción (hervido, frito, a la plancha con aceite, rebozado, etc.).
- NO OLVIDE DE ANOTAR EL AZÚCAR, ACEITE, PAN, APERITIVOS O CUALQUIER ALIMENTO O BEBIDA QUE TOMÉ ENTRE COMIDAS.**



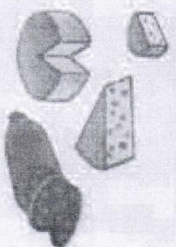





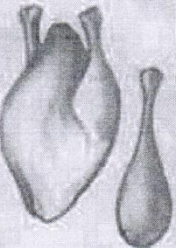

CANTIDAD

- Resulta de vital importancia que no deje sin rellenar este apartado.
- Calcule la cantidad de alimento consumido de la forma en que le resulte más cómodo. Por ejemplo:
 - **Por Peso:** gramos (g), Kilogramos (Kg), etc.
 - **Por Volumen:** centímetros cúbicos (cc), litros (L), etc.
 - **Medidas de uso doméstico:** cucharas soperas, vasos de agua, taza, barra de pan, lata, etc.
- Para el cálculo de las cantidades pueden ser de utilidad las medidas de peso y volumen incluidas en el etiquetado de los alimentos o, si lo prefiere, ayúdese con la hoja de medidas corrientes que le adjuntamos.

Sección de Lípidos (Hospital Clínico y Provincial de Barcelona; UIB)

MEDIDAS CORRIENTES

CUCHARA:	de café	3 g
	de postre	5 g
	sopera	10 - 15 g
VASO:	de vino	50 cc
	copa	100 cc
	de agua	200 cc
	jarra	300 cc
TAZA:	de café	50 cc
	de leche	150 - 250 cc
	tazón	250 - 300 cc
PLATO:	de postre	75 - 100 g
	llano	150 - 250 g
	hondo	200 - 300 g
PUNTA DE CUCHILLO:	de mantequilla	5 g

<p>REBANADA</p> <p>Pequeña (15-20 g) Mediana (25-35 g) Grande (50-75 g)</p> 	<p>HUEVO</p> <p>Pequeño (50 g) Grande (70 g)</p> 
<p>LONCHA</p> <p>Pequeña (15-25 g) Mediana (40-50 g) Grande (60-100 g)</p> 	<p>PLATO FECULA (ej. arroz, patata, pasta italiana, legumbres,...)</p> <p>Pequeño (100-150 g) Mediano (175-200 g) Grande (250-350 g)</p> 
<p>PORCION DE CARNE</p> <p>Pequeña (80-100 g) Mediana (120-150 g) Grande (180-250 g)</p> 	<p>PLATO VERDURA (ej. judías, espinacas, alcachofas, acelgas,...)</p> <p>Pequeño (80-120 g) Mediano (150-200 g) Grande (220-300 g)</p> 
<p>PORCION PESCADO</p> <p>Pequeña (60-70 g) Mediana (80-120 g) Grande (150-200 g)</p> 	<p>PIEZA DE FRUTA</p> <p>Pequeña (100 g) Mediana (150 g) Grande (250 g)</p> 
<p>PORCION POLLO</p> <p>Pequeña (60-70 g) (muslo) Mediana (100-150 g) (N pollo) Grande (180-250 g)</p> 	<p>BOLLERIA</p> <p>Pequeña (40-70 g) Grande (100 g)</p> 



DÍA LABORABLE

Fecha:

Día de la semana:

Hora	Anote detalladamente todo lo que ha comido y bebido.	Cantidad
	DESAYUNO	
	COMIDA	
	MERIENDA	
	CENA	



DÍA FESTIVO

Fecha:

Día de la semana:

Hora	Anote detalladamente todo lo que ha comido y bebido.	Cantidad
	DESAYUNO	
	COMIDA	
	MERIENDA	
	CENA	





RESUMEN



CAMBIOS EN LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTA, MICROBIOTA INTESTINAL Y METABOLISMO HIDROCARBONADO, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO ERRADICADOR EN PACIENTES CON HELICOBACTER PYLORI POSITIVO

Introducción.

La creciente prevalencia de las enfermedades metabólicas conlleva una investigación continua de su etiopatogenia. Existen trabajos controvertidos sobre la infección por *H. pylori* y sus posibles efectos metabólicos y sobre las hormonas reguladoras de la ingesta. Además, los estudios más recientes publicados apuntan a la microbiota, y concretamente sus alteraciones en composición y biodiversidad, como piezas fundamentales en el desarrollo de estos trastornos metabólicos, especialmente en la DM2 y la obesidad.

Objetivos.

Evaluación de cambios endocrino-metabólicos y de la microbiota intestinal antes y después del tratamiento antibiótico erradicador en pacientes infectados por *H. pylori*.

Material y métodos.

Estudio prospectivo casos-control con medidas de cambio intrasujeto, de 40 pacientes no diabéticos infectados por *H. pylori* (test en heces positivo) y tratados con la triple terapia (Amoxicilina, Claritromicina y Omeprazol) y 20 controles no diabéticos y con test *H. pylori* en heces negativo. Analizamos variables clínicas, analíticas (perfil glucémico, lipídico, PCR) y hormonas reguladoras de la ingesta (ghrelina y GLP-1) basales y tras una SOG; así como composición de la microbiota intestinal y registro dietético de 7 días. Exploramos los cambios experimentados a los 2 meses post-tratamiento antibiótico erradicador.

Resultados.

La comunidad microbiana intestinal de pacientes infectados por *H. pylori* es diferente respecto a individuos sanos. La erradicación de la infección por *H. pylori* mejora el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, reduce el área bajo la curva de ghrelina tras la sobrecarga oral de glucosa sobre todo en sujetos obesos e incrementa los niveles de GLP-1 sobre todo en sujetos no obesos. Tras el tratamiento antibiótico erradicador, el descenso de HbA1c se relaciona con cambios en la comunidad de *Bacteroides fragillis* y *Megamonas*; los cambios en el área bajo la curva de glucosa se relacionan con cambios en la familia *Rikenellaceae* y el género *Butyricimonas*; y los cambios en el perfil lipídico con cambios en los géneros *Veillonella* respecto al LDL-c y *Desulfovibrio* respecto del HDL-c. El uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro reduce la abundancia de la comunidad microbiana intestinal y su diversidad.

Conclusiones.

El tratamiento antibiótico erradicador de la infección por *H. pylori* modifica la microbiota intestinal y la producción de determinadas incretinas tras la ingesta, relacionándose estas modificaciones con cambios favorables en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Los cambios en la microbiota inducidos por el uso de antibióticos de amplio espectro persisten al menos 2 meses después de finalizado el tratamiento.



ACTIVIDAD CIENTÍFICA



Carbohydrate metabolism improvement after *Helicobacter pylori* eradication.

Diabetes & Metabolism 42 (2016) 130–134

M.M. Roca-Rodríguez^a, Coín-Aragüez L^b, Cornejo-Pareja I^a, Alcaide J^b, Clu-Fernández C^a, Durán-Martín E^c, Mora-Navas L^c, Gómez-Pérez AM^a, Molina-Vega M^a, Díaz-Perdigones C^a, Mancha-Doblas I^a, Tinahones FJ^{ab}.

*a*Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria Hospital, Teatinos Campus, 29010 Malaga, Spain; *b*Investigation Unit (IBIMA), Virgen de la Victoria Hospital, Malaga, Spain; *c*Department of Microbiology, Virgen de la Victoria Hospital, Malaga, Spain.

1. Introduction

Several studies have found controversial relationships between *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection and components of the metabolic syndrome (MetS) and hormones involving energy homeostasis, such as ghrelin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). *H. pylori* colonization and eradication have been linked to gastric ghrelin production. Nweneka et al. [1] concluded that plasma ghrelin levels were significantly lower in *H. pylori*-infected subjects vs uninfected subjects, with no significant effect of circulating ghrelin on *H. pylori* eradication. Discrepancies between studies may be due to differences in the populations studied, disease complications (with or without gastric atrophy), type of *H. pylori* strain, type of immunoassay and duration of the study period, and also because ghrelin is not only produced in the stomach. Other authors have described relationships between *H. pylori* infection, ghrelin and weight [2]. The aim of the present study was to assess, for the first time to our knowledge, changes in incretins and carbohydrate metabolism with an oral glucose tolerance test (OGTT) before and after antibiotic eradication treatment of patients colonized by *H. pylori*.

2. Material and methods:

The present prospective case study was conducted in 32 non-diabetic patients infected by *H. pylori*. The sample size was calculated based on the average levels of ghrelin before and after eradication therapy in *H. pylori*-positive patients [3]. A minimum sample size of 15 subjects was the result of a t test for paired samples of the FIRST programme [α error: 0.05, mean difference: 10.63, standard deviation (SD): 10.23, 95% statistical power]. Our 32 patients, who

were all positive for *H. pylori* antigen in faeces as determined by immunochromatography (Laboratorios LETI, Barcelona, Spain), were recruited through the Virgen de la Victoria Clinical University Hospital Department of Microbiology. The study was approved by the ethics committee of the Hospital and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients were informed of the characteristics and objectives of the study before signing two copies of fully informed consent forms, thereby agreeing to participate in the study. Changes in incretins and carbohydrate metabolism were assessed by OGTT before and after successful antibiotic eradication treatment of *H. pylori* colonization. As other authors have described relationships between *H. pylori* infection, ghrelin and weight, the results were also evaluated for obese ($n = 7$) and non-obese ($n = 19$) patient subgroups. Physical examination included body mass index (BMI), waist circumference (WC) and blood pressure (BP). A venous blood sample was taken following a minimum fasting period of 8 h. These samples were maintained at 4 °C, centrifuged, and the plasma distributed in aliquots and stored at -80 °C until needed for the laboratory analyses. Plasma glucose, insulin, glucagon-like peptide (GLP)-1 and ghrelin were measured after a 75g OGTT, which was performed before and 2 months after antibiotic eradication treatment (Omeprazole 20 mg, Clarithromycin 500 mg and Amoxicillin 1000 mg, every 12h for 10 days). *H. pylori* antigen detection in faeces by immunochromatography (Laboratorios LETI) was used to confirm its eradication.

2.1 Laboratory analyses

Plasma glucose (mmol/L) was analyzed using the ModularDPD biochemical system (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, Switzerland). Glycosylated haemoglobin (HbA1c, in % and mmol/mol) was measured using an immunoturbidimetric method for completely haemolyzed anticoagulated blood (COBAS INTEGRA 700 autoanalyzer, Roche Diagnostics). Plasma insulin (pmol/L) was assessed by electrochemiluminescence (E170 module, Roche Diagnostics) and C-peptide ($\mu\text{g/L}$) also by electrochemiluminescence (LIAISON, DiaSorin SpA, Saluggia, Italy). The homeostasis model assessment (HOMA) index score was calculated by the formula: $[\text{fasting insulin (mU/mL)} \times \text{fasting glucose (mmol/L)}] \div 22.5$. The patient's lipid profiles, including total cholesterol (Total-Chol, mmol/L), triglycerides (TG, mmol/L), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-Chol, mmol/L) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Chol, mmol/L), were quantified by enzymatic colorimetry using the Modular DPD biochemical autoanalyzer (Roche Diagnostics). Plasma GLP-1 and ghrelin levels were measured manually using commercial kits (human GLP-1 EIA Kit, GEN-TAUR Belgium, Kampenhout, Belgium, and Human Ghrelin Fluorescent EIA Kit,

Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA, respectively) and expressed in ng/mL and pg/mL, respectively.

2.2. Statistical analyses:

Descriptive statistics included means \pm standard error (SE), ranges for quantitative variables and percentages for qualitative variables. The magnitude of association was calculated using odds ratios (ORs) and Cornfield's approximation with a 95% confidence interval (95% CI). Information from each visit was compared by Student's *t* test. Differences in the frequency distribution of qualitative variables between groups were assessed by Fisher's test. Non-parametric variables were evaluated by Mann–Whitney and Wilcoxon tests. Correlation between variables was evaluated using Pearson's correlation. A level of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results:

Thirty-two patients were studied. Their average age was 49 ± 2.03 years; 75% were women and 46.9% had a personal history of gastrointestinal disease (15.6% gastroesophageal reflux, 12.5% peptic ulcer, 3.1% irritable bowel). Of these patients, 81.3% ($n=26$) achieved eradication of *H. pylori*. Clinical and analytical variables are summarized in Table 1. Significant correlations were found between HbA1c and levels of GLP-1 post-treatment at all time points after OGTT (Fig. 1). Levels of ghrelin correlated, with close to statistical significance, with differences at 120-min post-OGTT in glucose at baseline ($r=-0.366$, $p=0.060$) and in HbA1c ($r=-0.353$, $p=0.071$) after antibiotic treatment. There was also a significant positive correlation between fasting ghrelin before antibiotic treatment and HbA1c ($r=0.414$, $p=0.032$). The prevalence of obesity (defined as BMI ≥ 30 kg/m²) at baseline was 21.9%. No significant differences were found in obese patients either before or after treatment, whereas non-obese patients showed significant decreases in levels of 120-min post-OGTT glucose (6.24 ± 0.44 mmol/L vs 5.53 ± 0.43 mmol/L, $p=0.032$) and HbA1c ($5.5 \pm 0.1\%$ vs $5.3 \pm 0.07\%$, $p=0.038$) after successful *H. pylori* eradication. On comparing the results before and after eradication therapy between non-obese and obese patients with successful *H. pylori* eradication, some significant pretreatment differences were found, such as in levels of fasting insulin (46.6 ± 6.5 pmol/L vs 116.2 ± 28.7 pmol/L, $P = 0.001$) and C-peptide (2.2 ± 0.1 mcg/L vs 3.1 ± 0.5 mcg/L, $p=0.007$), and in fasting insulin post-treatment (49.5 ± 4.3 pmol/L vs 105.5 ± 43.8 pmol/L, $p=0.020$).

Table 1
Clinical and analytical variables in patients before and after successful *Helicobacter pylori* eradication.

	Pretreatment visit (n = 26)	Post-treatment visit (n = 26)	P
Body mass index (kg/m ²)	27.1 ± 0.8	27.1 ± 0.9	0.861
Waist circumference (cm)	91.4 ± 2.1	90.7 ± 2.3	0.520
SBP (mmHg)	124.2 ± 3.0	121.8 ± 4.1	0.457
DBP (mmHg)	77.9 ± 1.6	79.9 ± 2.1	0.283
Triglycerides (mmol/L)	1.12 ± 0.09	1.06 ± 0.08	0.485
Total-Chol (mmol/L)	5.16 ± 0.20	5.01 ± 0.17	0.601
HDL-Chol (mmol/L)	1.22 ± 0.06	1.25 ± 0.07	0.084
LDL-Chol (mmol/L)	3.20 ± 0.18	3.09 ± 0.17	0.606
C-reactive protein (mg/L)	3.9 ± 0.4	3.7 ± 0.5	0.943
C-peptide (mcg/L)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.15	0.819
HOMA index	15.2 ± 3.7	15.1 ± 3.7	0.776
HbA _{1c} (%)	5.5 ± 0.1	5.4 ± 0.1	0.035*
HbA _{1c} (mmol/mol)	37 ± 0.6	36 ± 0.6	
Fasting glucose (mmol/L)	5.2 ± 0.4	5.2 ± 0.5	0.444
30 post-OGTT glucose (mmol/L)	8.5 ± 2	8.2 ± 1.7	0.373
60 post-OGTT glucose (mmol/L)	8.3 ± 3	7.8 ± 3	0.062
120 post-OGTT glucose (mmol/L)	6.41 ± 0.4	5.91 ± 1.8	0.022*
Fasting insulin (pmol/L)	62.4 ± 48.1	60.3 ± 48.1	0.569
30 post-OGTT insulin (pmol/L)	331.5 ± 188.7	424.0 ± 255.4	0.115
60 post-OGTT insulin (pmol/L)	496.5 ± 346.6	479.3 ± 447.0	0.996
120 post-OGTT insulin (pmol/L)	436.2 ± 290.6	354.5 ± 306.4	0.267
Fasting GLP-1 (ng/mL)	4.9 ± 4.4	4.6 ± 4.1	0.752
30 post-OGTT GLP-1 (ng/mL)	5.6 ± 5.1	5.1 ± 4.3	0.440
60 post-OGTT GLP-1 (ng/mL)	5.2 ± 4.8	4.9 ± 4.5	0.619
120 post-OGTT GLP-1 (ng/mL)	5.0 ± 4.5	4.6 ± 4.3	0.559
Fasting ghrelin (pg/mL)	15.7 ± 15.1	11.6 ± 10.8	0.224
30 post-OGTT ghrelin (pg/mL)	6.5 ± 5.9	6.3 ± 6.8	0.795
60 post-OGTT ghrelin (pg/mL)	6.5 ± 5.6	6.5 ± 5.4	0.826
120 post-OGTT ghrelin (pg/mL)	13.7 ± 9.7	9.3 ± 9.8	0.073

Data are expressed as means ± standard error (SE) and as n (%).

* P < 0.05 (by Wilcoxon's test); SBP/DBP: systolic/diastolic blood pressure; Total-Chol: total cholesterol; HDL-Chol: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-Chol: low-density lipoprotein cholesterol; HOMA: homoeostasis model assessment; HbA_{1c}: glycosylated haemoglobin; 30/60/120: min after OGTT; OGTT: oral glucose tolerance test.

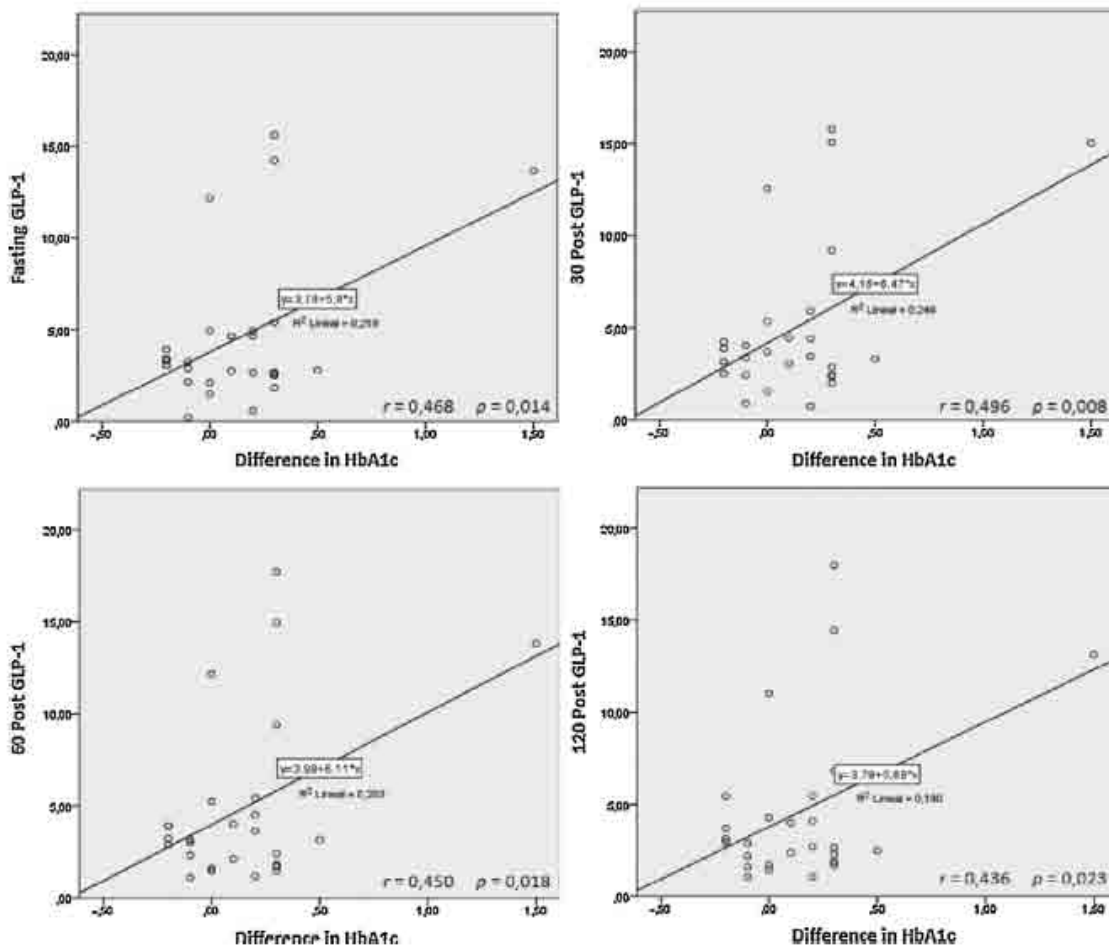


Fig. 1. Significant correlations between changes in HbA_{1c} and glucagon-like peptide (GLP)-1 at baseline (fasting) and at 30-, 60- and 120-min after an oral glucose tolerance test.

4. Discussion:

Our present study assessed changes in carbohydrate metabolism, and secretion of GLP-1 and ghrelin, induced by OGTT in patients before and after antibiotic eradication treatment of *H. pylori*. Across studies, gender distribution has been highly heterogeneous, although some were similar to ours [4,5]. Body weight gain after *H. pylori* eradication has also been described. Several authors have suggested that plasma ghrelin concentration is strongly influenced by body weight changes [2,6], such that patients with < 2 kg of weight gain or with weightloss had minor changes in plasma ghrelin levels [6]. This fact might explain why no significant changes were observed in our present study. Those authors also proposed that high levels of initial plasma ghrelin are a predictive factor of weight gain after *H. pylori* eradication. A significant and progressive increase in BMI has been verified at 3, 6 and 18 months of follow-up after *H. pylori* eradication. In addition, a positive correlation was found between changes in ghrelin and BMI at all visits [2], as opposed to our present results showing no changes in weight. However, it must be borne in

mind that a large percentage of our patients were thin and our study duration was short. Nevertheless, other authors have found similar results to ours, with no significant changes in BMI in patients, whether they were successful or failed to eradicate *H. pylori* at 1 week [3] or 3 months [4] after antibiotic eradication therapy. Furthermore, there are conflicting data regarding the effects of *H. pylori* eradication on glucose metabolism and insulin sensitivity. A meta-analysis by Zhou et al. [7] reported that *H. pylori* infection was increased to 1.33 among patients with diabetes, especially type 2 diabetes (OR = 1.76). In line with our present results, it has been reported that *H. pylori* treatment and eradication improved mean HbA1c values [4,8]. Thus, it appears that *H. pylori* infection in diabetes patients requires higher levels of serum insulin to reach the same degree of glycaemic control compared with *H. pylori*-free patients [5]. Many studies have shown that *H. pylori* infection could be an independent predictor of HOMA-IR (insulin resistance) score [9] whereas, in contrast, others have claimed that *H. pylori* infection is not a risk factor for abnormal glucose tolerance and plays no major role in either insulin resistance or beta-cell dysfunction [10]. Our present study found no difference in terms of HOMA index. There were also no significant differences in levels of ghrelin before and after treatment in contrast to Nweneka et al. [1], who concluded that plasma ghrelin levels are significantly lower in *H. pylori*-infected patients. Our study also found significant positive correlations between changes in HbA1c and levels of GLP-1 post-treatment at all time points after OGTT. To our knowledge, such findings have never been previously published in patients infected by *H. pylori*. *H. pylori* infection can induce dyslipidaemia [8]. In one Italian study, infected subjects showed increases in Total-Chol, LDL-Chol and Chol/HDL-Chol atherogenic index, while a significant difference was found between infected and non-infected subjects in lipoprotein (a) levels [9]. Compared with our present results, slightly higher serum HDL levels in *H. pylori*-negative vs *H. pylori*-positive groups have been described [5]. Satoh et al. [11] found a difference based on gender, and revealed significantly higher LDL-Chol and lower HDL-Chol in *H. pylori*-seropositive male subjects. Francois et al. [2] evaluated changes in several hormones related to energy homeostasis at baseline and 1 h after a standard high-protein meal before and after *H. pylori* eradication. No significant differences in premeal levels of insulin, ghrelin or GLP-1 and insulin levels postmeal either before or after eradication treatment were observed. However, significantly higher levels of ghrelin and GLP-1 postmeal were observed. As regards successful *H. pylori* eradication, our patients attained a rate of 81.3% compared with 62% achieved by Zozajiet al. [4]. The results of eradication with standard regimens in diabetic patients are significantly worse than in non-diabetic patients [12]. Because the number of subjects in our study was limited, leading to our patients serving as their own controls and having multiple measurements, our results should be interpreted with caution. Furthermore, there is

the possibility that our findings were due to the effect of antibiotics on the microbiota and not necessarily the eradication of *H. pylori*. Nevertheless, our present results suggest that *H. pylori* eradication may improve carbohydrate metabolism, although not significant changes in levels of GLP-1 and ghrelin were found. More studies are needed to further elucidate the impact of *H. pylori* treatment on metabolic and glucose control, and to assess which other factors might also influence carbohydrate metabolism improvement beyond incretins. In this context, changes in the gut microbiota induced by antibiotics emerge as an interesting field of further study.

Disclosure of interest:

The authors declare that they have no competing interest.

References:

- [1] Nweneka CV, Prentice AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels – a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011;11:7.
- [2] Francois F, Roper J, Joseph N, Pei Z, Chhada A, Shak JR, et al. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol* 2011;11:37.
- [3] Jang EJ, Park SW, Park JS, Park SJ, Hahm KB, Paik SY, et al. The influence of the eradication of *Helicobacter pylori* on gastric ghrelin, appetite, and body mass index in patients with peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(Suppl. 2):S278–85.
- [4] Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013;6:36–40.
- [5] Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Heidari A, Motii F, Parham M. Diabetic patients infected with *Helicobacter pylori* have a higher insulin resistance degree. *Caspian J Intern Med* 2014;5:137–42.
- [6] Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2008;14:6327–33.

- [7] Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:200-8.
- [8] He C, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014;20:4607-17.
- [9] Franceschi F, Annalisa T, Teresa DR, Giovanna D, Ianiro G, Franco S, et al. Role of Helicobacter pylori infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:12809-17.
- [10] Malamug LR, Karnchanasorn R, Samoa R, Chiu KC. The role of Helicobacter pylori seropositivity in insulin sensitivity, beta cell function, and abnormal glucose tolerance. *Scientifica (Cairo)* 2014;2014:870165.
- [11] Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, Tsutsui H. Helicobacter pylori infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1041-8.
- [12] Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. *World J Gastroenterol* 2014;20:5226-34.

