

# Comparación del tipo de cirugía bariátrica sobre la reducción de peso corporal y su relación con la ghrelina

Norma Basurto-Acevedo<sup>1</sup>, Jorge Ramírez-Velásquez<sup>2</sup>, Luis Ornelas-Oñate<sup>2</sup>, Alondra Ruelas-Ayala<sup>1</sup>, Leticia Manuel-Apolinar<sup>3</sup>, Lourdes Basurto<sup>3</sup>, Ariadna Robledo<sup>3</sup> y Ángeles Hernández-Cueto<sup>4</sup>

## Comparison between type of bariatric surgery on reduction of body weight and its ghrelin relationship

**Introduction:** Bariatric surgery is a procedure to reduce weight in the long term in patients with obesity. The objective of this study was to evaluate ghrelin levels and weight reduction according to the type of bariatric surgery, comparing the single anastomosis bypass and the sleeve-forming gastrectomy. **Materials and Method:** Cohort study that included 50 patients with obesity, 22 Mini-Bypass and 28 gastric sleeve. Body weight and ghrelin concentrations were evaluated in the presurgical stage, on day 7 and in months 1, 3 and 6 after surgery. **Results:** Of the total of patients, 86% had > 50% excess weight loss (PEPP) at 6 months. The concentration of ghrelin decreased within the first week of the intervention. At 6 months, greater reduction of ghrelin was observed in patients with gastric sleeve ( $4636 \pm 2535$  vs  $1340 \pm 1001$  pg/mL,  $p < 0.0001$ ). The PEPP in patients with Mini-Bypass was superior, compared to gastric sleeve. **Conclusion:** The comparison between the techniques indicated that, after 6 months of post-surgical evolution, patients with Mini-Bypass had a greater reduction in body weight and ghrelin levels, compared to the gastric sleeve group. Ghrelin concentration is a variable that participates in weight control; however, the type of surgical approach is probably more related to weight loss in these patients.

**Keywords:** bariatric surgery; vertical sleeve gastrectomy; ghrelin.

## Resumen

**Objetivo:** La cirugía bariátrica es un procedimiento para disminuir de peso a largo plazo en pacientes con obesidad. El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de ghrelina y la reducción del peso de acuerdo al tipo de cirugía bariátrica, comparando el *bypass* de una sola anastomosis y la gastrectomía formadora de manga. **Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte que incluyó a 50 pacientes con obesidad, 22 *mini-bypass* y 28 mangas gástricas. Se evaluó el peso corporal y las concentraciones de ghrelina en la etapa prequirúrgica, en el día 7 y en los meses 1, 3 y 6 después de la cirugía. **Resultados:** Del total de pacientes, el 86% presentaron > 50% pérdida del exceso de peso (PEPP) a los 6 meses. La concentración de ghrelina disminuyó desde la primera semana en el grupo total de participantes. A los 6 meses, se observó mayor reducción de ghrelina en los pacientes con la manga gástrica ( $4.636 \pm 2.535$  vs  $1.340 \pm 1.001$  pg/mL,  $p < 0,0001$ ). El PEPP en pacientes con *mini-bypass* fue superior, en comparación con manga gástrica. **Conclusiones:** La comparación entre las técnicas indicó que, a los 6 meses de evolución posquirúrgica, los pacientes con *mini-bypass* presentaron mayor reducción de peso corporal y del nivel de ghrelina, en comparación con el grupo de manga gástrica. La concentración de ghrelina es una variable que participa en el control de peso; sin embargo, el tipo de abordaje quirúrgico probablemente tiene mayor relación con la pérdida de peso en estos pacientes.

**Palabras clave:** cirugía bariátrica; *mini-bypass* gástrico; manga gástrica; ghrelina.

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General, Cirugía Bariátrica y Metabólica, Hospital General de México Eduardo Liceaga. <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General, Clínica de Tracto Digestivo Superior, Cirugía Bariátrica y Metabólica, Curso de Alta Especialidad de Cirugía Bariátrica de la UNAM.

<sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional, IMSS.

<sup>4</sup>Laboratorio Central de Epidemiología, Centro Médico La Raza, IMSS. Ciudad de México, México.

Recibido 2019-08-27 y aceptado 2020-01-20.

**Correspondencia a:**  
Dra. Lourdes Basurto  
lbasurtoa@yahoo.com

## Introducción

La cirugía bariátrica se ha empleado con la finalidad de producir cambios fisiológicos que conduzcan a una pérdida del exceso de peso corporal, mejorando la salud y la calidad de vida de los pacientes. Constituye un conjunto de técnicas y procedimientos quirúrgicos que tiene también como beneficios una disminución sostenida de peso para lograr el control o remisión de las enfermedades asociadas a la obesidad y que, también, puede originar algunos riesgos o efectos en diferentes órganos y sistemas, incluyendo al endocrino. Las hormonas desempeñan funciones esenciales en el equilibrio de energía, metabolismo, el sistema reproductivo, el crecimiento, desarrollo, y la respuesta al estrés<sup>1,2</sup>.

La cirugía bariátrica modifica la concentración de ciertas hormonas, incluyendo la ghrelina, conocida también como “la hormona del hambre”, cuya secreción es predominantemente gástrica y participa en la regulación de la saciedad y el peso corporal<sup>3,4</sup>. En algunos estudios previos se ha encontrado que el procedimiento quirúrgico tipo manga gástrica, produce una reducción de ghrelina secundaria a la remoción del fondo gástrico<sup>4-6</sup>. No obstante, cuando los pacientes se someten al procedimiento de *bypass* en Y-Roux, no se ha presentado reducción en la concentración de ghrelina, por lo que no existe información suficiente cuando el procedimiento es tipo *mini-bypass*<sup>5</sup>.

A pesar de que existen múltiples estudios que ubican a la cirugía bariátrica como un tratamiento excelente para alcanzar exitosamente el porcentaje de pérdida del exceso de peso (PEPP), hace falta información sobre el PEPP y la relación con la concentración de ghrelina, y si en ello interviene el tipo de técnica quirúrgica a la cual se somete al paciente, ya sea manga gástrica, o *mini-bypass* gástrico. Por lo que el objetivo de este estudio fue analizar el PEPP de acuerdo al tipo de cirugía bariátrica empleada, así como su relación con los niveles circulantes de ghrelina.

## Materiales y Método

Es un estudio de cohorte en pacientes seleccionados en la Clínica de Obesidad del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. El estudio se llevó a cabo desde el 1° de enero de 2016 a julio de 2017. En este estudio se incluyeron pacientes mexicanos mayores de 16 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>, con o sin diabetes mellitus, siempre y cuando esta última se encontrará con adecuado control. Se incluyeron un total de 50

casos sometidos a un procedimiento bariátrico definitivo. Todos los participantes fueron examinados por un equipo multidisciplinario conformado por cirujanos bariátricos, nutriólogos, psicólogos, endocrinólogos, cardiólogos, neumólogos y endoscopistas, que siguieron el protocolo de manejo previamente establecido por la Clínica de Obesidad.

Se solicitó la aprobación por el Comité Local de Ética de Investigación del Hospital General de México con clave de registro DI/16/304/04/090. Todos los pacientes fueron informados del riesgo-beneficio de cada procedimiento y firmaron una carta de consentimiento informado antes del estudio. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

### Técnicas quirúrgicas

Las cirugías fueron llevadas a cabo por el mismo equipo quirúrgico, no se presentaron complicaciones transoperatorias. Las técnicas quirúrgicas empleadas fueron: a) manga gástrica o gastrectomía formadora de manga; b) *mini-bypass* gástrico o *bypass* gástrico de una anastomosis.

### Seguimiento posquirúrgico

La valoración posquirúrgica se realizó en la consulta externa de la Clínica de Obesidad y Cirugía Bariátrica del Hospital General de México. Todos los pacientes mantuvieron una dieta semilíquida durante las primeras 4 semanas posteriores a la cirugía supervisada por el servicio de nutrición, posteriormente, fueron evaluados en consulta externa en la semana 1, y en los meses 1, 3 y 6.

Los parámetros antropométricos de las mediciones correspondientes al peso y la estatura se obtuvieron mediante un estadiómetro de escala fija (Tanita TBF-215. Tokyo, Japan), el IMC se obtuvo del cociente entre el peso y la altura al cuadrado. La disminución de peso fue expresada como el porcentaje de la reducción del exceso de peso (PEPP), calculado por la siguiente fórmula<sup>7</sup>.

$$\text{PEPP} = (\text{peso pre cirugía} - \text{peso actual}) / (\text{peso precirugía} - \text{peso ideal}) \times 100.$$

### Técnicas analíticas

Se tomaron muestras de sangre venosa ante-cubital después de un ayuno de 8 h. Después, las muestras se centrifugaron a 3.500 rpm durante 15 min para separar el suero y se almacenó a -70 °C hasta la realización de los ensayos. Las mediciones séricas de colesterol, colesterol unido a lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL, respectivamente), triglicéridos, así como los niveles de glucosa se

midieron utilizando un Analizador Spin 120 semiautomatizado, para la determinación cuantitativa de ghrelina total se utilizó suero con un inmunoensayo tipo ELISA *Human Ghrelin Platinum eBioscience* (BMS2192 USA). La hemoglobina glicada ( $Hb_{A1C}$ ) fue cuantificada mediante un Analizador Technicon RA1000 (*Bayer Diagnostics*).

**Análisis estadístico.** La prueba de Kolmogorov-Smirnov identificó que las variables se distribuían en forma no paramétrica. Con base a lo anterior, para comparar las variables peso corporal, PEPP y ghrelina entre los grupos de pacientes de manga gástrica vs mini-bypass se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La prueba de Friedman se utilizó para comparar las medidas repetidas en cada grupo. Las correlaciones entre ghrelina y otras variables se analizaron mediante la prueba de Spearman. Todos los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc., USA). Se consideró el valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo.

## Resultados

Se seleccionaron 50 pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que incluyeron mini-bypass gástrico (44%) y manga gástrica (56%), sus

características se presentan en la Tabla 1. La edad promedio de los participantes fue de  $38 \pm 9,5$  años y el IMC fue de  $44,5 \pm 7$ . Las comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemias fueron homogéneas entre los grupos (Tabla 1).

Durante el tiempo de selección de participantes, solamente en un caso, se observó como complicación en la etapa de recuperación anestésica un evento de broncoaspiración, con evolución posterior en buenas condiciones.

### Reducción del peso corporal

La reducción del peso calculado por PEPP en el total de pacientes, aumentó progresivamente en las diferentes etapas, el porcentaje a los 3 meses fue de  $50,0\% \pm 11,3\%$  y a los 6 meses  $60,3\% \pm 14,1\%$ . En esta última medición, 85% de los pacientes habían logrado una PEPP de más del 50% (Tabla 2). De acuerdo al tipo de cirugía, se observó que los pacientes sometidos a mini-bypass gástrico presentaron un mayor PEPP. El análisis entre los grupos de Mini-bypass gástrico y manga gástrica, ajustado al grado de obesidad y al género, mostró que el PEPP fue superior en los pacientes del primer grupo en comparación a los pacientes sometidos a manga gástrica ( $65,9 \pm 14,5$  vs  $55,9 \pm 13,9\%$ ,  $p = 0,04$ ).

**Tabla 1. Características antropométricas y clínicas prequirúrgicas de los pacientes de acuerdo al tipo cirugía**

Variables	Total (n = 50)	Mini bypass gástrico (n = 22)	Manga gástrica (n = 28)
Edad (años)	$38 \pm 9,5$	$38 \pm 7$	$38 \pm 9$
Género (M/F)	10/40	6/16	4/24
Peso prequirúrgico (kg)	$115,8 \pm 25$	$116 \pm 26$	$115 \pm 21$
IMC	$44,5 \pm 7,0$	$44,7 \pm 6$	$44,4 \pm 7,5$
Circunferencia cintura (cm)	$129,2 \pm 17$	$128 \pm 17$	$130 \pm 17$
Circunferencia cadera (cm)	$142 \pm 20$	$144 \pm 23$	$140 \pm 15$
Glucosa (mg/dl)	$107,8 \pm 31$	$111 \pm 44$	$102,3 \pm 17$
Creatinina (mg/dl)	$0,7 \pm 0,15$	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,12$
Colesterol (mg/dl)	$186 \pm 35$	$191,6 \pm 35$	$178 \pm 25$
Triglicéridos (mg/dl)	$183 \pm 95$	$196 \pm 122$	$151 \pm 49$
HDL-col (mg/dl)	$41,5 \pm 9$	$40 \pm 8$	$42 \pm 9$
LDL-col (mg/dl)	$119 \pm 27$	$123 \pm 28$	$116 \pm 20$
HbA1c (%)	$5,9 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,3$	$5,7 \pm 0,6$
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes tipo 2 (%)	28	36,4	21,4
Hipertensión (%)	36	27,7	42,9
Dislipidemia (%)	36	45,5	28,6

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Pérdida del exceso de peso (PEPP) poscirugía en pacientes con cirugía tipo mini-bypass gástrica y manga gástrica

	Total (n = 50)	Mini-bypass gástrico (n = 22)	Manga gástrica (n = 28)	Valor p*
1 semana poscirugía	26,7 ± 8,9	26,5 ± 9,3	26,7 ± 7,6	NS
1 mes poscirugía	37,1 ± 8,5	38 ± 8,6	36,4 ± 8,5	NS
3 meses poscirugía	50,0 ± 11,3	52 ± 10,6	47 ± 10	NS
6 meses poscirugía	60,3 ± 14,1	65,9 ± 14,5	55,9 ± 13,9	0,05

\*Comparación entre los grupos de tratamiento mini-bypass gástrico vs manga gástrica.

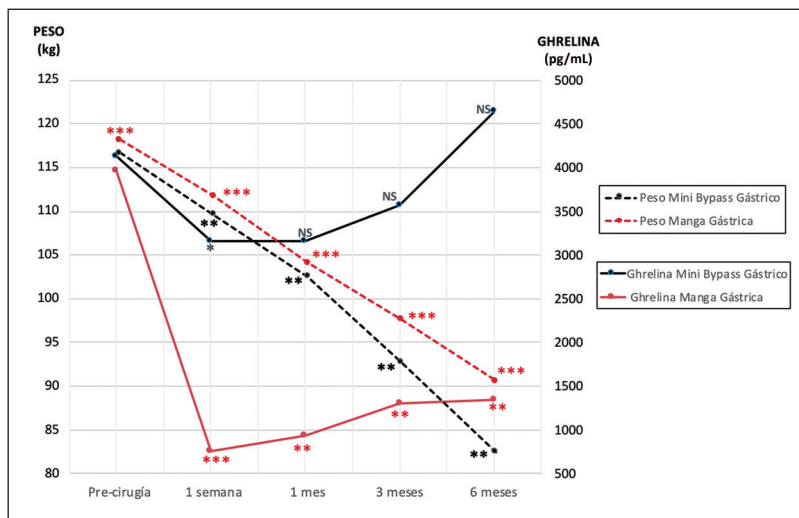


Figura 1. Modificación de la concentración de ghrelina y del peso corporal en pacientes con cirugía tipo mini-bypass gástrico y manga gástrica. Las comparaciones se establecieron contra el valor inicial: \*p < 0,05, \*\*p < 0,001, \*\*\*p < 0,0001.

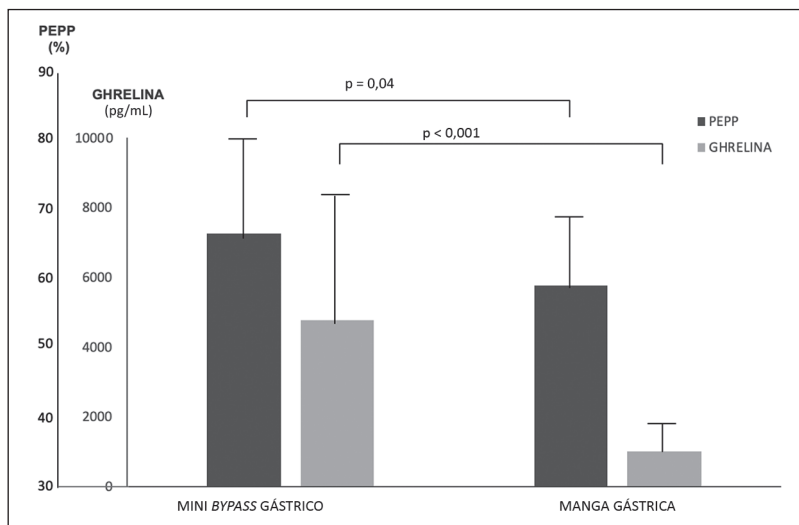


Figura 2. Comparación de las concentraciones séricas de ghrelina y el porcentaje de exceso de peso perdido entre los pacientes sometidos a cirugía del tipo de mini-bypass gástrico y manga gástrica a los 6 meses poscirugía.

Efecto hormonal

La concentración de ghrelina inicial presentó una correlación discreta con el peso corporal (r = 0,258, p < 0,05). En comparación a la etapa prequirúrgica, el nivel circulante de ghrelina en el total de pacientes mostró una disminución significativa en la semana 1 de la etapa posquirúrgica; en contraste, la reducción no fue significativa en las siguientes etapas para los pacientes con mini-bypass (Figura 1). El grupo de pacientes posoperados de manga gástrica presentó disminución marcada y significativa en las tres mediciones posteriores de ghrelina, con respecto al valor basal (p < 0,001). En el análisis ajustado por género y grado de obesidad entre los grupos de pacientes sometidos a manga gástrica vs mini-bypass gástrico, se observó que la concentración de ghrelina a los 6 meses era inferior en el grupo de manga gástrica (Figura 2). En contraste, en el grupo de pacientes sometidos a mini-bypass, la concentración ghrelina persistía elevada, a pesar de la mayor PEPP.

Discusión

En este estudio se observaron resultados satisfactorios en la pérdida ponderal, a los 6 meses el 85% de los pacientes presentaban una disminución de peso evaluada por el PEPP > 50%, lo que indica un éxito quirúrgico. Se considera un criterio absoluto de éxito la pérdida igual o superior al 50% del exceso de peso, en más del 75% de los pacientes un año después de la cirugía. Dicho criterio se logró en este estudio a los 6 meses de seguimiento, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada. Los resultados de acuerdo al tipo de cirugía mostraron una mayor reducción de peso con el mini-bypass gástrico, sin embargo, la diferencia estadística fue marginal.

El objetivo del presente estudio estuvo enfocado al comportamiento de la ghrelina. En este estudio se observó que las concentraciones de ghrelina

mostraban disminución desde la primera semana poscirugía; a los 6 meses de seguimiento, en los pacientes sometidos a cirugía tipo Manga gástrica la concentración de ghrelina fue inferior. Los pacientes con mini-*bypass* presentaban una mayor reducción de peso y concentraciones de ghrelina altas en comparación a los sometidos a gastrectomía formadora de manga. Sin embargo, la disminución de peso, puede a su vez verse afectada por el tipo de restricción anatómica secundaria a los diferentes procedimientos quirúrgicos realizados.

No obstante, se requieren más estudios, ya que es probable que los pacientes sometidos a mini-*bypass* presenten mayor sensación de saciedad por el procedimiento quirúrgico mismo y consecuentemente disminución en el aporte de alimentos hipercalóricos y pérdida ponderal<sup>8</sup>. Por lo tanto, los niveles de ghrelina podrían sólo explicar parcialmente el efecto sobre la disminución de peso, ya que de acuerdo a nuestros resultados, los pacientes con mini-*bypass* gástrico presentaron mayor pérdida de peso en comparación con aquellos con Manga gástrica. Ambas técnicas quirúrgicas producen restricción gástrica; sin embargo, con el mini-*bypass* se aísla las células productoras de ghrelina del contacto con los alimentos, por lo que, a pesar del vaciamiento gástrico, se presenta un aumento de la ghrelina a corto plazo. Para el caso de los pacientes sometidos a Manga gástrica, se puede teorizar que las concentraciones de ghrelina estuvieron reducidas por efecto de la resección gástrica<sup>9,10</sup>.

En estudios previos, se ha señalado una disminución en los niveles de ghrelina tanto en la gastrectomía<sup>8,10</sup> como en la cirugía de derivación gástrica<sup>11</sup>. Sin embargo, los resultados con este último procedimiento son discordantes<sup>12,13</sup> ya que la ghrelina comienza a elevarse hasta alcanzar niveles similares a los valores previos a la intervención quirúrgica, lo que puede indicar un efecto compensatorio a cargo de otros órganos como el intestino y páncreas, páncreas, hígado y pulmón<sup>14-16</sup>. Al contrario, otros estudios de modelos basados en gastrectomía, muestran un estado de disminución crónica de los niveles de ghrelina e incluso un incremento en la sensibilidad a la hormona de crecimiento<sup>17</sup>, por lo que otros mecanismos de regulación como el eje somatotrópico, podrían también estar implicados<sup>18,19</sup>.

### Ventajas y limitaciones

La información en el tema de cirugía bariátrica

es limitada, por lo que estudios como el presente son importantes para identificar el efecto de cada técnica quirúrgica sobre la disminución del peso y las variables hormonales y metabólicas, lo que establecería indicaciones específicas de las diferentes técnicas. Se debe profundizar el estudio de la obesidad porque es un problema de salud prioritario a nivel mundial. El presente estudio se observó a los 6 meses de seguimiento, un incremento de ghrelina en el grupo con mini-*bypass* en comparación a las concentraciones medidas durante las primeras semanas posteriores a la intervención quirúrgica. Por lo que el tiempo de seguimiento posquirúrgico es otra variable que podría ser evaluada en estudios posteriores.

### Conclusión

En este estudio se comprobó que la cirugía bariátrica es efectiva para cumplir la meta de reducción de peso con cualquiera de las dos técnicas utilizadas, que fueron mini-*bypass* y manga gástrica. La comparación entre las técnicas indicó que, a los 6 meses de evolución posquirúrgica, los pacientes con mini-*bypass* obtienen un mayor beneficio sobre la reducción del peso, no obstante que en este grupo, los niveles de ghrelina se encuentran en valores semejantes a los de la etapa prequirúrgica. La concentración de ghrelina es una variable que participa en el control de peso; sin embargo, el tipo de abordaje quirúrgico tiene una mayor relación con la pérdida de peso en estos pacientes. Será necesario ampliar los estudios para identificar diferencias entre los procedimientos quirúrgicos y a su vez considerar las modificaciones en los mecanismos de compensación y secreción de ghrelina de acuerdo al tiempo de seguimiento posquirúrgico.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Conflictos de interés:** no hay.

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Bibliografía

1. Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet* 2012;16:2300-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60401-2.
2. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312:934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706.
3. Vollmer K, Holst JJ, Baller B, Ellrichmann M, Nauck MA, Schmidt WE, et al. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008;57:678-87. DOI: 10.2337/db07-1124.
4. Langer F, Reza Hoda M, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Banding: Effects on Plasma Ghrelin Levels. *Obes Surg*. 2005;15:1024-9. DOI: 10.1381/0960892054621125.
5. Zhou D, Jiang X, Ding W, Zhang D, Yang L, Zhen C, et al. Impact of bariatric surgery on ghrelin and obestatin levels in obesity or type 2 diabetes mellitus rat model. *J Diabetes Res*. 2014;2014:569435. DOI: 10.1155/2014/569435.
6. Braghetto I, Taladriz C, Lanzarini E, Romero C. Efecto de la gastrectomía tubular vertical en los niveles de ghrelin plasmática en pacientes obesos. *Rev Med Chile* 2015;143:864-9. DOI: 10.4067/s0034-98872015000700006.
7. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting Weight Loss 2007. *Obes Surg*. 2007;17:565-8. doi:1007/s11695-007-9116-0.
8. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Adams-Huet B, Grundy SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:1684-93. DOI: 10.1172/JCI118083.
9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery *versus* intensive medical therapy for diabetes - 3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1401329.
10. Luppi CR, Balagué C, Targarona EM, Mocanu S, Bollo J, Martínez C, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients over 60 years: Impact of age on weight loss and co-morbidity improvement. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:296-301. DOI: 10.1016/j.soard.2014.05.021.
11. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem*. 2003;278:64-70. DOI: 10.1074/jbc.M205366200.
12. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem*. 2003;278:8877-80. DOI: 10.1210/jc.2007-2235.
13. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;346:1623-30. DOI: 10.1056/NEJMoa012908.
14. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1594-602. DOI: 10.1210/jc.2002-021309.
15. Dobutovic B, Sudar E, Tepavcevic S, Djordjevic J. Experimental research Effects of ghrelin on protein expression of antioxidative enzymes and iNOS in the rat liver. *Archives of Medical Science*. 2014;4:806-16. DOI: 10.5114/aoms.2014.44872.
16. Barazzoni R, Semolic A, Cattin M, Zanetti M, Guarnieri G. Acylated ghrelin limits fat accumulation and improves redox state and inflammation markers in the liver of high-fat-fed rats. *Obesity* 2013;22:170-7. DOI: 10.1002/oby.20454.
17. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3177-83. DOI: 10.1155/2010/217267.
18. Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA, Tamborlane WV, et al. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E313-E316. DOI: 10.1152/ajpendo.00569.2001.
19. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2999-3002. DOI: 10.1210/jc.2003-030705.