

Alkio ir sotumo jausmą reguliuojantys hormonai – grelinas, leptinas, cholecistokininas, gliukagonas: literatūros apžvalga

Joana Leščevskaja

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

El. paštas: joana.lescevskaja@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti grelino, leptino, cholecistokinino ir gliukagono poveikį alkio ir sotumo jausmo reguliavimui.

Tyrimo metodai. Mokslinės literatūros paieška vykdyta remiantis suprojektuota paieškos strategija, pasitelkiant straipsnių įtraukimo bei atmetimo kriterijus. Straipsnių paieška vykdyta „PubMed“ duomenų bazėje. Iš viso į literatūros apžvalgą įtraukta paskutinių šešerių metų 20 publikacijų anglų kalba.

Rezultatai. Grelinas – tai oreksigeninis hormonas, sukeliantis alkio jausmą trumpuoju laikotarpiu. Jo koncentracija

kraujyje būna didžiausia prieš pat maisto vartojimą. Leptinas sukelia sotumo jausmą ilguoju laikotarpiu. Trumpuoju laikotarpiu leptinio koncentracija kraujyje išlieka stabili ir turinti mažai įtakos sotumo jausmui atsirasti. Cholecistokininas veikia kaip anoreksigeninis hormonas. Jo veikimas priklauso nuo maiste esančių makroelementų. Cholecistokininas galėtų būti vartojamas nutukimui gydyti. Gliukagonas – tai anoreksigeninis hormonas, pasižymintis specifiniu poveikiu gliukozės koncentracijos palaikymui.

Išvados. Remiantis apžvelgtų mokslinių publikacijų duomenimis, alkio ir sotumo jausmo reguliavimas – tai sudėtingas procesas, kuriam turi įtakos sąveika tarp virškinimo sistemos, riebalinio audinio ir centrinės nervų sistemos. Grelinas, leptinas, cholecistokininas ir gliukagonas atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant alkio ir sotumo jausmą.

Reikšminiai žodžiai: grelinas, leptinas, cholecistokininas, gliukagonas, hormonai, alkio jausmas, sotumo jausmas.

ĮVADAS

Alkio ir sotumo jausmo reguliavimas – tai dinaminis procesas, kuriam įtakos turi daugybė veiksnių. Šį reguliavimą galima prilyginti sistemai, kuriai informaciją suteikia iš periferijos atkeliavę signalai, į kuriuos sistema privalo reaguoti tam, kad būtų užtikrinta nepertraukiama jos veikla. Alkio ir sotumo jausmo reguliavimas priklauso nuo sąveikos tarp virškinamojo trakto, riebalinio audinio ir centrinės nervų sistemos [1, 2].

Virškinamajame trakte yra sintetinama daugiau negu 20 skirtingų hormonų, atliekančių įvairias funkcijas žmogaus organizme. Cholecistokinino ir grelino hormonai išskiriami virškinamajame trakte ir turi įtakos alkio ir sotumo jausmo reguliavimui [3, 4]. Riebalinio audinio ląstelių išskiriamas leptinas minėtame procese taip pat turi didelę reikšmę [5]. Sutrikusi virškinamojo trakto veikla arba pasikeitusi žarnyno mikrobiotos sudėtis gali turėti įtakos hormonų veiklai, nutukimo, anoreksijos, bulimijos ir depresijos išsivystymui [3, 6, 7].

Vieną iš svarbiausių funkcijų reguliuojant alkio ir sotumo jausmą atlieka centrinės nervų sistemos oreksigeniniai ir anoreksigeniniai branduoliai. Hormonai, veikdami juose esančius neuronus, skatina žmogų valgyti arba badauti [1, 5]. Pavyzdžiui, leptinas aktyvina anoreksigeninius neuronus

ir sukelia sotumo jausmą [8]. Centrinėje nervų sistemoje vykstantys mechanizmai turi įtakos žmogaus mitybai ir kūno svorio reguliavimui.

Alkio ir sotumo jausmo reguliavimas gali būti trumpalaikis arba ilgalaikis. Trumpalaikis reguliavimas pasireiškia prieš žmogui valgant ir ką tik jam pavalgius. Vienas iš hormonų, turinčių įtakos trumpalaikiam alkio jausmo atsiradimui, yra grelinas, kurio koncentracija kraujyje yra didžiausia prieš pat valgį ir drastiškai mažėja pavalgius [4]. Ilgalaikis reguliavimas pasireiškia praėjus kelioms valandoms po valgio. Leptinas – vienas iš hormonų, sukeliančių sotumo jausmą tik praėjus kelioms valandoms po valgio [5]. Tiek trumpalaikis, tiek ilgalaikis alkio ir sotumo jausmo reguliavimas yra vienodai svarbūs.

Taigi, apibendrinant galima teigti, jog alkio ir sotumo jausmas – tai sudėtingas procesas, kuriam įtakos turi skirtingi veiksniai.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikta mokslinės literatūros paieška „PubMed“ duomenų bazėje. Analizei buvo naudojami viso teksto tarptautiniuose recenzuojamuose mokslo leidiniuose skelbti straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir reikšminiai žodžiai atitiko

apžvalgos tikslą. Naudoti šie reikšminiai žodžiai: *ghrelin physiology, leptin physiology, hunger hormonal regulation, glucagon physiology, cholecystokinin physiology*. Į apžvalgą įtraukta 20 paskutinių šešerių metų tyrimų, publikuotų anglų kalba.

TYRIMO REZULTATAI

Grelinas

Vienas iš svarbiausių hormonų, turinčių įtakos žmogaus alkio jausmui, yra grelinas. Grelinas – tai oreksigeninis ir adipogeninis hormonas, susidedantis iš 28 aminorūgščių [4, 6, 9]. Didžioji dalis šio hormono yra gaminama ir išskiriama specializuotų skrandžio dugno endokrininių ląstelių. Dėl šios priežasties grelinas dažnai mokslinėje literatūroje įvardijamas kaip virškinamojo trakto peptidas. Svarbu atkreipti dėmesį, jog mažą kiekį grelino išskiria ir periferiniai organai, pavyzdžiui, inkstai, plonoji žarna, kasa, sėklidės ir placenta [6, 10]. Grelinas veikia GHSR-1a receptorių, esančius periferinėje ir centrinėje nervų sistemoje, sukeldamas trumpalaikį alkio jausmą [4, 9].

Grelinas išsiskiria organizme prieš pat maisto vartojimą. Grelino koncentracijos kraujyje pikas pasiekiamas prieš pat valgį ir drastiškai sumažėja po valgio [4]. Šio hormono biologinis aktyvumas priklauso nuo n-oktanoidinės rūgšties – laisvosios riebalų rūgšties, kuri yra prijungta prie grelino peptido molekulės grandinės trečiosios aminorūgšties – bei nuo fermento grelino o-aciltransferazės [9, 10]. Pabrėžtina ir tai, jog, kai kurių mokslinės literatūros autorių teigimu, grelinas yra atsakingas už valgymo inicijavimą [1]. Teorinė mokslinių šaltinių analizė leidžia teigti, kad grelinas yra atsakingas už trumpalaikio alkio pojūčio skatinimą bei ilgalaikį kūno svorio reguliavimą.

Grelino sekreciją mažina somatostatinas, į gliukagoną panašus peptidas 1, insulinas, cholecistokininas. Priešingai veikia oksitocinas, dopaminas, adrenalinas ir gliukagonas, kurie didina grelino išsiskyrimą ir jo koncentraciją kraujyje. Vertėtų paminėti, jog grelino išsiskyrimą taip pat skatina kanabinoidiniai preparatai [4]. Tai paaiškina, kodėl pavartojus tam tikrų medžiagų atsiranda alkio jausmas.

Verta atkreipti dėmesį, jog grelinas taip pat yra anabolinis hormonas, turintis įtakos lipogenezės proceso reguliavimui. Žmogaus organizme šis hormonas skatina trigliceridų sintezę iš riebalų rūgščių ir glicerolio. Be to, atliekant tyrimus su laboratoriniais gyvūnais nustatyta, jog grelinas saugo organizmą nuo hipoglikemijos, skatindamas augimo hormono išsiskyrimą iš priekinės hipofizės dalies ir gliukagono sekreciją bei slopindamas insulino išsiskyrimą [10]. Atsižvelgdami į gautus rezultatus, kai kurie autoriai teigia, jog grelinas galėtų būti vartojamas pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, hipoglikemijai gydyti [9, 10].

Leptinas

Labai svarbus yra ir kitas, priešingai negu grelinas veikiantis hormonas – leptinas, kuris neretai mokslininkų dėl savo savybių vadinamas badavimo hormonu [8, 11]. Leptinas – tai anoreksigeninis hormonas, sudarytas iš 167 aminorūgščių. Didžioji dalis šio hormono yra gaminama žmogaus

baltajame riebaliniame audinyje esančių ląstelių (adipocitų). Leptino sekrecija priklauso nuo individo maisto vartojimo, lyties, amžiaus, fizinio aktyvumo lygio bei cirkuliuojančios gliukozės koncentracijos kraujyje [8, 12]. Trumpuoju laikotarpiu leptino koncentracija kraujyje išlieka stabili, turinti mažai įtakos alkio ir sotumo jausmo reguliavimui. Hormonas skatina sotumo jausmo atsiradimą per kelių valandų laikotarpį [5, 12]. Didžioji dalis išskiriamo leptino jungiasi prie LepR receptorių, esančių centrinėje nervų sistemoje, ir sukelia sotumo jausmą [11, 12].

Pagrindinė leptino funkcija – reguliuoti energijos ir gliukozės homeostazę. Šis hormonas atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant kūno masę ir vartojant maistą. Leptinas mažina alkio jausmą, stimuliuoja simpatinės nervų sistemos veiklą, daugiausia įtakos darydamas inkstų, raumenų, virškinamojo trakto ir širdies veiklai [11, 13]. Leptinas didina gliukozės koncentraciją kraujyje. Būtina pabrėžti, jog leptinas yra glaudžiai susijęs su grelinu. Tyrimais nustatyta, jog grelino ir leptino disbalansas gali turėti įtakos nutukimo, mitybos sutrikimų bei reumatoidinio artrito išsivystymui [8, 13].

Leptino sekreciją stimuliuoja padidėjusi gliukokortikoidų koncentracija kraujyje, o mažina simpatinės nervų sistemos aktyvuojami adrenerginiai receptoriai [12].

Reikėtų atkreipti dėmesį, jog leptino poveikis organizmui priklauso nuo žmogaus lyties. Tyrimai rodo, kad normaliomis fiziologinėmis sąlygomis moterims yra būdinga didesnė leptino koncentracija negu vyrams. Taip pat moterims dėl jų organizme esančio didesnio estrogenų kiekio yra būdingas stipresnis anoreksigeninis organizmo atsakas į leptiną negu vyrams. Dėl padidėjusios leptinio koncentracijos organizme ir hormono poveikio simpatinei nervų sistemai vyrams gali išsivystyti arterinė hipertenzija. Vertėtų atkreipti dėmesį, jog moterims tai nėra būdinga [11, 13].

Fiziologinėmis sąlygomis sumažėjęs leptino, gaminamo ir išskiriamo iš riebalinio audinio ląstelių, kiekis signalizuoja organizmui apie badavimą, mažina alkio jausmą ir sumažina energijos sąnaudas [11]. Žmonėms, turintiems antsvorio, gali išsivystyti atsparumas leptinui, kuris turi įtakos alkio jausmo reguliavimui ir energijos homeostazės palaikymui. Atsparumas leptinui išsivysto dėl sutrikdytos leptino pernašos iš baltąjo riebalinio audinio į smegenis. Atlikus tyrimus nustatyta, jog dauguma nutukimu sergančių pacientų neturi leptino trūkumo, tačiau jiems yra išsivystęs atsparumas šiam hormonui. Kuo daugiau baltąjo riebalinio audinio žmogus turi, tuo daugiau leptino yra išskiriama. Remiantis mokslinių tyrimų autorių išvadomis galima teigti, jog hiperleptinemija skatina atsparumo vystymąsi. Priešingai negu atsparumo insulinui atveju, kai didinant hormono kiekį galima iš dalies įveikti atsparumą ir paskatinti audinių atsaką į hormoną, leptino kiekio didinimas organizme nėra veiksmingas kovai su atsparumu ir neskatina teigiamų audinių atsako pokyčių [11, 12].

Cholecistokininas

Cholecistokininas – alkio ir sotumo jausmo reguliavimui įtakos turintis hormonas, kuris yra gaminamas plonojoje žarnoje esančių ląstelių. Cholecistokininas, jungdamasis

prie CCK1R ir CCK2R receptorių, sukelia sotumo pojūtį ir mažina alkio jausmą [14, 15]. Šis hormonas, priešingai negu grelinas, slopina skrandžio išsituštinimą veikdamas per X galvinių nervų porą [3]. Jis palengvina maisto virškinimą sulėtindamas skrandžio išsituštinimą, skatindamas žarnyno peristaltiką, kasos hormono amilazės sekreciją ir tulžies pūslės susitraukimus [7, 16]. Cholecistokininas, priešingai negu leptinas ir gliukagonas, mažina gliukozės koncentraciją kraujyje [3]. Taip pat žinoma, jog šis hormonas pasižymi uždegimą slopinančiu poveikiu bei skatina natrio išsiskyrimą su šlapimu [15]. Apibendrinant galima teigti, jog cholecistokininas ne tik atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant alkio ir sotumo jausmą, tačiau turi įtakos ir kitiems organizme vykstantiems procesams.

Cholecistokininas veikia per dviejų skirtingų tipų receptorių. CCK1R yra su G baltymu susiję receptoriai, lokalizuoti viršutinėje plonosios žarnos dalyje esančios X galvinių nervų poros aferentiniuose neuronuose. Prisijungus cholecistokininui prie šių receptorių, veikiami centrinėje nervų sistemoje esantys branduoliai, susiję su apetito reguliavimu. CCK2R receptoriai randami parietalinėse skrandžio ląstelėse. Per šiuos receptorių cholecistokininas skatina skrandžio druskos rūgšties sekreciją [7, 15, 16].

Tyrimais nustatyta, jog su vartojamu maistu gaunami skirtingi makroelementai turi poveikį cholecistokinino išsiskyrimui iš plonosios žarnos ląstelių. Pastebėta, jog baltymų vartojimas skatina cholecistokinino sekreciją ir sukelia sotumo pojūtį per trumpesnę laikotarpį. Didesnis anoreksigeninis šio hormono poveikis gali būti pasiektas vartojant baltyminį maistą, kuriame yra daugiau tokių aminorūgščių kaip argininas, lizinas, glutamato rūgštis. Didžiausiu anoreksigeniniu efektyvumu pasižymi leucinas. Priešingai negu baltymai, angliavandeniai sukelia mažesnę anoreksigeninį poveikį. Angliavandenių poveikis cholecistokinino sekrecijai yra mažesnis nei baltymų. Vartojamų angliavandenių sukeliamas sotumo jausmas labiau priklauso nuo jų glikeminio indekso: kuo jis aukštesnis, tuo trumpesnis jų anoreksigeninis poveikis. Riebalai, kaip ir angliavandeniai, turi mažesnę poveikį cholecistokinino sekrecijai nei vartojami baltymai. Svarbu pabrėžti, jog siekiant geriau išsiaiškinti makroelementų poveikį cholecistokinino sekrecijai ir sotumo jausmui reikalingi papildomi tyrimai [16, 17].

Kadangi cholecistokininas turi didelę įtaką metabolizmui bei alkio ir sotumo jausmo reguliavimui, šis hormonas yra tiriamas kaip potencialus nutukimu sergančių žmonių vaistų taikiny. Aktyvesnė cholecistokinino sekrecija mažina apetitą, todėl užkertama galimybė persivalgyti. Tinkamo maisto kiekio vartojimas neleidžia kūno masei didėti [7, 14, 16]. Atlikus tyrimus rasti cholecistokinino agonistai, kurie jungdamiesi prie CCK1R receptorių skatina sotumo pojūtį. Bandymais su laboratoriniais gyvūnais nustatyta, jog šie cholecistokinino agonistai yra toksiški ir gali sukelti tokius nepageidaujamus poveikius kaip pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, viduriavimas. Remiantis šiais rezultatais, cholecistokinino agonistų, kurie būtų veiksmingi gydant nutukimą, vis dar ieškoma [14, 16].

Gliukagonas

Gliukagonas – alkio jausmo reguliavimui įtakos turintis hormonas, išskiriamas kasos salelių α ląstelių. Gliukagonas sudarytas iš 29 aminorūgščių ir veikia priešingai nei insulinas, t. y. didina gliukozės koncentraciją kraujyje [18, 19]. Šis hormonas pasižymi specifiniu poveikiu gliukozės ir energijos pusiausvyros palaikymui. Panašiai kaip jau aprašytas grelinas, gliukagonas taip pat turi įtakos kūno svorio kontrolei veikdamas alkio jausmą ir modifikuodamas lipidų metabolismą [10, 18]. Gliukagonas veikia per su G baltymu susijusius receptorių, kurių didžioji dalis randama kepenyse ir inkstuose. Šio hormono receptorių lokalizacija taip pat yra centrinė nervų sistema, blužnis, riebalinis audinys, širdis, α ir β kasos ląstelės [18, 19].

Gliukagonas mažina maisto vartojimą skatindamas sotumo jausmą, veikdamas receptorių, esančius centrinėje nervų sistemoje. Šis hormonas taip pat didina glikogenolizę ir gliukoneogenezę, slopina insulino sekreciją, turi įtakos aminorūgščių ir riebalų metabolizmui, didina kortizolio koncentraciją kraujyje, veikia širdies inotropinę ir chronotropinę funkcijas [18–20]. Akivaizdu, jog gliukagonas, kaip ir kiti straipsnyje aprašyti alkio ir sotumo jausmą reguliuojantys hormonai, atlieka ir kitas organizmo veiklai svarbias funkcijas.

Vertėtų atkreipti dėmesį, jog gliukagonas turi įtakos lipogenezei. Priešingai negu grelinas, kuris skatina lipogenezę ir trigliceridų sintezę iš riebalų rūgščių ir glicerolio, gliukagonas slopina lipogenezę ir skatina lipolizę [10, 18]. Šis hormonas reguliuoja lipidų metabolismą veikdamas lipolitinius hormonus: augimo hormoną, kortizolį, noradrenaliną, bei mažina riebalinio audinio kiekį žmogaus organizme per su maistu susijusius ir nesusijusius mechanizmus, neturėdamas įtakos valgymo dažniui ir skonio pojūčiams [18, 20].

IŠVADOS

Apibendrinant atliktos mokslinės literatūros apžvalgos rezultatus galima teigti, jog grelinas, leptinas, cholecistokininas ir gliukagonas atlieka svarbų vaidmenį žmogaus organizme ne vien tik reguliuodami alkio ir sotumo jausmą, tačiau ir dalyvaudami įvairiuose procesuose, užtikrindami svarbias organizmo funkcijas. Svarbu pabrėžti, jog alkio ir sotumo jausmo reguliavimas – tai dinaminis procesas, priklausančias nuo sudėtingos sąveikos tarp virškinamojo trakto, riebalinio audinio ir centrinės nervų sistemos.

Grelinas – tai oreksigeninis hormonas, sukeliantis trumpalaikį alkio jausmą ir pasižymintis adipogeniniu poveikiu. Didžiausia grelino koncentracija kraujyje pasiekama prieš pat maisto vartojimą. Šis hormonas taip pat saugo organizmą nuo hipoglikemijos ir galėtų būti vartojamas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams gydyti.

Leptinas – tai anoreksigeninis hormonas, sukeliantis sotumo jausmą ilguoju laikotarpiu, o trumpuoju jo koncentracija išlieka stabili ir turi mažai įtakos alkio ir sotumo jausmo reguliavimui. Šis hormonas taip pat reguliuoja energijos ir gliukozės homeostazę. Turintiems atsvario žmonėms gali išsivystyti atsparumas leptinui, sutrikdantis alkio ir sotumo reguliavimo procesus.

Cholecistokininas – tai anoreksigeninis hormonas, sukeliantis sotumo pojūtį trumpuoju laikotarpiu. Šio hormono veikimas priklauso nuo maisto sudėties: baltymai skatina cholecistokinino sekreciją, o angliavandeniai ir riebalai neturi didesnės įtakos hormono veikimui. Cholecistokininas galėtų būti vartojamas gydant nutukimą.

Gliukagonas – tai anoreksigeninis hormonas, sukeliantis sotumo pojūtį trumpuoju laikotarpiu. Šis hormonas pasižymi specifiniu poveikiu gliukozės ir energijos pusiausvyros palaikymui. Jis slopina lipogenezę ir skatina lipolizę, todėl turi įtakos riebalinio audinio mažinimui žmogaus organizme.

Gauta: 2023 04 25

Priimta spaudai: 2023

Summary

HORMONES REGULATING THE FEELINGS OF HUNGER AND SATIETY – GHRELIN, LEPTIN, CHOLECYSTOKININ, GLUCAGON: LITERATURE REVIEW

Joana Leščevskaja

Objective. The aim of this literature review was to review ghrelin, leptin, cholecystokinin and glucagon hormones and their influence on the regulation of feelings of hunger and satiety.

Methods. Literature search was made according to search strategy, inclusion and exclusion criteria of the studies. Studies were searched in PubMed database. The total of 20 publications in English of the last six years were included into the literature review.

Results. Ghrelin is an orexigenic hormone that causes hunger in the short term. Its concentration is highest right before eating. Leptin causes long-term satiety. In the short term, the leptin concentration remains stable and has little influence on the onset of satiety. Cholecystokinin acts as an anorexigenic hormone. Its action depends on the macronutrients in the consumed food. Cholecystokinin could be used to treat obesity. Glucagon is an anorexigenic hormone with a specific effect on the maintenance of glucose concentration.

Conclusions. According to the reviewed scientific publications, the regulation of hunger and satiety is a complex process that is influenced by the interactions between the digestive system, adipose tissue, and the central nervous system. Ghrelin, leptin, cholecystokinin and glucagon play important roles in the regulation of hunger and satiety.

Keywords: ghrelin, leptin, cholecystokinin, glucagon, hormones, hunger, satiety.

LITERATŪRA

1. Abdalla MMI. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul* 2017; 51 (1): 52–70.
2. Zanchia D, Depoorterb A, Egloff L, Hallerc S, Mählmanna L, Langa UE, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 80: 457–75.
3. Martin AM, Sun EW, Keating DJ. Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *J Endocrinol* 2020; 244: R–R15.
4. Davis J. Hunger, ghrelin and the gut. *Brain Res* 2018; 1693: 154–8.
5. Beutler LR, Chen Y, Ahn JS, Lin YC, Essner RA, Knight ZA. Dynamics of Gut-Brain Communication Underlying Hunger. *Neuron* 2017; 96: 461–75.
6. Lach G, Schellekens H, Dinan TH, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 36–59.
7. Smith KR, Moran TH. Gastrointestinal peptides in eating-related disorders. *Physiol Behav* 2021; 238: 113456.
8. Yeung AY, Tadi P. Physiology, Obesity Neurohormonal Appetite and Satiety Control. *J Neuroendocrinol* 2021; 33.
9. Abizaid A. Stress and obesity: The ghrelin connection. *J Neuroendocrinol* 2019; 31.
10. Sun EWL, Martin AM, Young RL, Keating DJ. The Regulation of Peripheral Metabolism by Gut-Derived Hormones. *Front Endocrinol* 2019; 9: 754.
11. Martelli D, Brooks VL. Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 2684.
12. Zhao S, Kusminski CM, Elmquist JK, Scherer PE. Leptin: Less Is More. *Diabetes* 2020; 69 (5): 823–9.
13. Tongtong G, Jie F, Wei Y, Ranji C, Bingjin L. Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis* 2018; 9: 1096.
14. Harikumar KG, Coudrat T, Desai AJ, Dong M, Dengler DG, Furness SGB, et al. Discovery of a Positive Allosteric Modulator of Cholecystokinin Action at CCK1R in Normal and Elevated Cholesterol. *Front Endocrinol* 2021; 12: 789957.
15. Zeng Q, Ou L, Wang W, Guo DY. Gastrin, Cholecystokinin, Signaling, and Biological Activities in Cellular Processes. *Front Endocrinol* 2020; 11: 112.
16. Miller LJ, Harikumar KG, Wootten D, Sexton PM. Roles of Cholecystokinin in the Nutritional Continuum. Physiology and Potential Therapeutics. *Front Endocrinol* 2021; 12: 684656.
17. Moris JM, Heinold C, Blades A, Koh Y. Nutrient-Based Appetite Regulation. *J Obes Metab Syndr* 2022; 31: 161–8.
18. Al-Massadi O, Ferno J, Dieguez C, Nogueiras R, Quinones M. Glucagon Control on Food Intake and Energy Balance. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3905.
19. Venugopal SK, Sankar P, Jialal I. Physiology, Glucagon. *J Neuroendocrinol* 2022; 34.
20. Zeigerer A, Sekar R, Kleinert M, Nason S, Habegger KM, Muller TD. Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. *Compr Physiol* 2021; 11 (2): 1759–83.