

减肥“药”的作用机理与减肥研究新进展

杨磊¹, 韩悦儿²

¹中国石油大学(华东)经济管理学院经济系, 山东 青岛

²青岛西海岸新区第一高级中学, 山东 青岛

收稿日期: 2024年6月28日; 录用日期: 2024年7月27日; 发布日期: 2024年8月7日

摘要

本文首先分析了减肥“药”的四种作用机理, 然后针对减肥研究的两个前沿研究方向巨噬细胞减肥和基因疗法减肥的最新研究成果进行综述。

关键词

肥胖, 减肥“药”, 巨噬细胞减肥, 基因疗法减肥

The Function Mechanism of Weight Loss Drugs and New Research Progress in Weight Loss

Lei Yang¹, Yue'er Han²

¹Department of Economics, School of Economics and Management, China University of Petroleum (East China), Qingdao Shandong

²Qingdao West Coast No.1 Senior High School, Qingdao Shandong

Received: Jun. 28th, 2024; accepted: Jul. 27th, 2024; published: Aug. 7th, 2024

Abstract

The four function mechanisms of weight loss drugs has been analyzed first in this article. Then, a literature review of latest research result on macrophage weight loss and gene therapy weight loss has been done.

Keywords

Obesity, Weight Loss Drugs, Macrophage Weight Loss, Gene Therapy Weight Loss

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖是一个世界性问题, 身体质量指数 BMI 介于 25 至 30 之间为超重, 大于等于 30 为肥胖。世界卫生组织数据显示, 2022 年全球肥胖人口已超过十亿, 约占全球总人口的八分之一。世界肥胖联盟的《世界肥胖地图》(2023)预测, 2035 年全球超过 40 亿人属于肥胖或超重, 占全球总人口的 51%。Kang Chen 等(2023)调查研究发现, 在我国 1580 万成年受试者中, 超重人群占比 34.8%, 肥胖人群占比 14.1% [1], 成年人的超重肥胖率已接近 50%。我国是全球超重和肥胖人口最多的国家, 肥胖已成为严重的公共卫生问题。

肥胖不仅使人生活不便、运动能力下降, 且大量研究证实, 肥胖超重是患心血管疾病、2 型糖尿病、慢性肾病、恶性肿瘤的危险因素, 并增加因食道、结直肠、肝脏、胆囊、胰腺和肾癌等死亡的风险[2]。与正常体重的个体相比, BMI 处于 30~34.9 的个体, 其总死亡率风险提高 40% 以上, 而 BMI 超过 40 的个体, 相对死亡率则增加到 100% [3]。2022 年, 加州大学旧金山分校、索尔克研究所等机构的研究人员发现肥胖会影响对过敏、哮喘等免疫疾病的治疗, 即肥胖会耽误身体对有些疾病治疗的反应[4]。据估计, 4%~9% 的癌症诊断归因于身体脂肪过多。不仅如此, 由于肥胖带来的羞耻感会严重影响人的身心健康及适应能力, 肥胖人群常被贴上“懒”、“贪吃”、“不自律”等标签。肥胖是由于食物摄入过多或机体代谢的改变而导致体内脂肪积聚过多造成体重过度增长并引起人体病理、生理改变或潜伏, 是一种慢性、复发性、多成因疾病。导致肥胖人口增多的环境因素是高能量食物的摄入增加和运动量减少, 睡眠不足、昼夜节律不同步、慢性压力等也可进一步推动体重增加。同时, 遗传因素对肥胖有明显的影

随着肥胖人群增加, 人们体重管理和健康意识增强, 减肥市场不断扩大。Arielle Elmaleh-Sachs 等(2023)指出肥胖的循证疗法主要有 5 类干预措施, 即行为干预、营养干预、运动、药物治疗和代谢/减肥手术[5]。行为干预措施包括生活方式改变、教育、同伴支持、辅导、自我监控、认知重建和目标设定, 同时还关注睡眠不足和长期压力问题。中到高强度的干预措施可使体重减轻 5%~10%, 在 6~12 个月内达到最大减重效果, 但体重反弹是常见现象。营养干预是建议减少热量摄入, 包括控制食物分量, 减少或避免超加工食品的摄入, 增加水果和蔬菜的摄入等。与单纯节食相比, 用高蛋白奶昔或高蛋白棒代替每天的一或两餐, 或许可改善减肥效果。运动通常不作为单独的减肥疗法, 但有助于减重的维持和心脏代谢健康。中等强度的有氧运动与减少内脏脂肪和适度减重相关, 抗阻训练可以在减重过程中保持瘦体重[6]。对于生活方式干预不起作用的肥胖或超重人群, 以及与体重相关并发症的非妊娠人群, 可以采用减肥药物治疗。服用减肥药须与生活方式改变同时进行, 可能需要终身服用, 否则停用后体重反弹常见。减肥/代谢手术限于 BMI ≥ 40 或 BMI ≥ 35 但同时有体重相关并发症的人群, 常见有两种: 一是腹腔镜袖状胃切除术(LSG), 二是 Roux-en-Y 胃旁路手术 (RYGB)。LSG 术后 12 个月预计体重减轻约 25%, RYGB 术后 12 个月预计体重减轻约 30%, 5 年时可维持体重减轻。

在治疗肥胖的多种手段中, 控食和运动大多数患者难以坚持, 且治疗效果不太理想, 而手术存在禁

忌症和较大风险从而难以常规施行。因此, 肥胖的药物治疗被寄予了更多期待。

2. 减肥“药”的作用机理

减肥“药”是个广义的概念, 包括减肥膳食补充剂和减肥药物。膳食补充剂是从食物中提取出来的营养素, 作为饮食辅助手段起到减重的效果。减肥药是具有减肥瘦身作用的药品。减肥“药”减重的思路主要有两种: 一是通过抑制食物摄入, 二是增加脂肪燃烧消耗。按照减肥“药”的作用途径可分为口端控制和胃肠调节, 口端控制主要是通过抑制食欲减少进口食物量减重, 胃肠调节主要是通过强化胃肠对脂肪的燃烧, 减少脂肪积累减重; 按照减肥“药”是否直接作用于消化系统分为直接法和间接法, 直接法是直接作用于胃肠等消化系统, 间接法是通过作用于中枢神经进而调节胃肠功能。分析减肥“药”作用机理可以明确肥胖背后的生物学原理进而提出减肥解决办法。目前市场上的减肥“药”的作用机理归纳起来主要有四种, 即消化酶抑制剂、中枢神经兴奋剂、中枢神经刺激剂、中枢神经调节剂, 第一种是直接法, 后三种都是间接法。

2.1. 消化酶抑制剂

消化酶抑制剂是指这类减肥“药”摄入后, 会抑制消化道中淀粉酶或脂肪酶的活性, 消化酶活性减弱会抑制人体对脂质的消化和吸收, 从而抑制脂肪生成和积累起到减重的效果, 作用机理详见图 1。

这类减肥“药”有作为膳食补充剂的壳聚糖、白芸豆提取物等, 也包括减肥药物奥利司他(Orlistat)。奥利司他是最早批准用于长期治疗肥胖的药物, 是目前最畅销的减肥产品之一。它是一种强效且长效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂, 可以使胃肠道脂肪酶失活, 所以减肥效果比壳聚糖、白芸豆提取物等更明显和长效, 膳食补充剂只能起到抑制消化酶作用的效果[6]。奥利司他的另外一个优势是它的有效成分不进入血液, 不作用于中枢神经, 因此, 副作用较少且能长期使用。

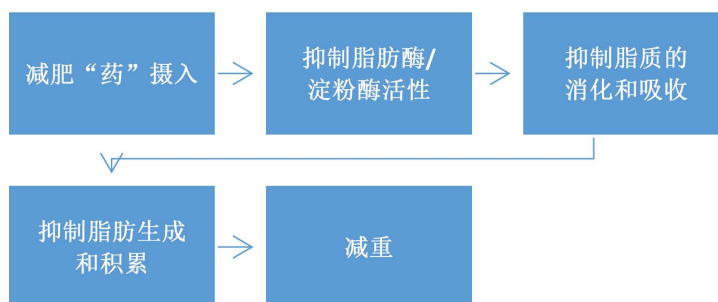


Figure 1. Mechanism of digestive enzyme inhibitors in the digestive tract
图 1. 消化道消化酶抑制剂的作用机理

2.2. 中枢神经兴奋剂

中枢神经兴奋剂是指减肥“药”摄入后会刺激交感神经兴奋, 加强棕色脂肪活性和促进脂肪氧化, 引起脂肪加速分解, 进而起到减少脂肪积累减重的效果, 作用机理详见图 2。这类减肥“药”有咖啡、麻黄碱等, 咖啡中的咖啡因和麻黄碱可以通过加快新陈代谢起到一定程度的短期减肥效果, 但不建议使用尤其是麻黄碱。麻黄碱属于第一类易制毒化学品, 有成瘾性和戒断反应, 毒副作用明显。

2.3. 中枢神经刺激剂

中枢神经刺激剂是指减肥“药”摄入后, 会刺激中枢神经加强去甲肾上腺素的作用, 去甲肾上腺素增加会促进脂肪分解、降低食欲, 从而起到抑制脂肪积累和减少食物摄入减重的效果, 作用机理详见图

3. 去甲肾上腺素(NE)是交感神经分泌的一种常见的神经递质, 交感神经可以通过分泌这一神经递质来促进脂肪的分解以及白色脂肪组织向棕色脂肪组织的转化, 而棕色脂肪具有分解脂质产生热能的作用[7]。

这类减肥药有芬特明与托吡酯缓释剂胶囊等。芬特明是一种加强中枢神经系统中去甲上腺素和多巴胺作用的药物, 但临床研究显示有荨麻疹和心血管疾病等不良反应, 研究表明低剂量的芬特明具有减肥效果且心血管风险降低。托吡酯是一种抗惊厥药物, 在 2 型糖尿病和高血压患者中使用有显著的减肥作用。

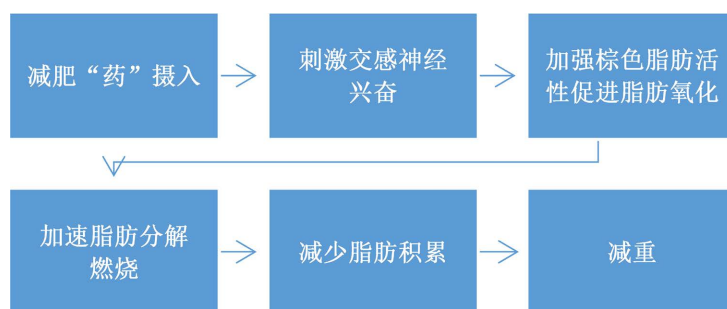


Figure 2. Mechanism of central nervous system analeptic

图 2. 中枢神经兴奋剂的作用机理

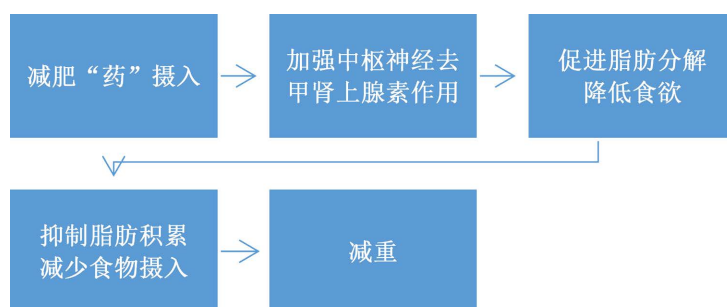


Figure 3. Mechanism of central nervous system stimulants

图 3. 中枢神经刺激剂的作用机理

2.4. 中枢神经调节剂

中枢神经调节剂是指减肥药摄入后作用于下丘脑神经中枢, 促进阿黑皮素原神经元释放, 阿黑皮素原使人形成饱腹感, 抑制食欲, 进而起到减少食物摄入减重的效果, 作用机理详见图 4。下丘脑是人体的摄食中枢, 通过抑制食欲的阿黑皮素原神经元(饱中枢)和促进食欲的神经肽相关蛋白神经元(饥中枢)调节摄食、胃运动和能量代谢, 这类减肥药的作用是调节强化饱中枢的作用。

这类减肥药物有 2010 年 1 月美国食品药品监督管理局批准上市的利拉鲁肽和 2012 年 6 月批准上市的氯卡色林(Lorcaserin)。利拉鲁肽是世界生物制药龙头诺和诺德第一代被批准用于治疗肥胖症的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂[8], 在肽类降糖药中使用最广、影响力最大。目前世界广泛认可的司美格鲁肽注射液(GLP-1RA), 由利拉鲁肽修饰后派生而来。司美格鲁肽主要用于治疗成年 2 型糖尿病, 减肥是它的“副业”。2024 年 1 月, 我国药品监督管理局批准司美格鲁肽上市, 用于治疗 2 型糖尿病。司美格鲁肽被封为“减肥神药”, 但这类药物的副作用也越来越受到关注, 如恶心、胃肠道疾病等, 健康风险问题是科学家进一步研究的重心之一。

长效 GDP-1 受体激动剂, 以及联合 GLP-1 受体和葡萄糖依赖性胰岛素多肽(GIP)受体双重激动剂的

成功开发和上市是肥胖治疗的重大突破,但目前这些药物也面临着一些挑战。一是依存性较低,美国 Blue Cross Shield Association 的研究发现坚持 12 周疗程的用户只有 42%; 二是有相当比例的患者治疗后未能达到 >5% 的减重效果,且大多数患者在停药后会出现明显的体重反弹。在减肥巨大需求市场推动下,不同作用模式、不同生物领域方面的减肥研究如火如荼地开展着。

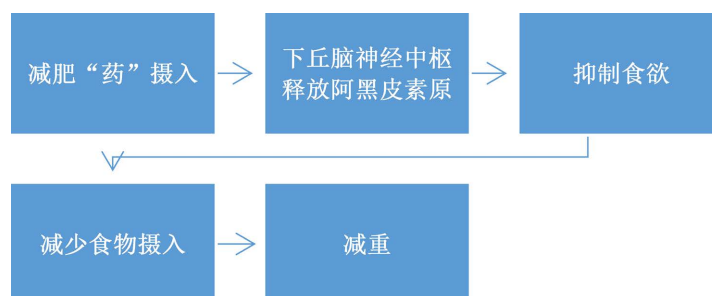


Figure 4. Mechanism of central nervous system modulators
图 4. 中枢神经调节剂的作用机理

3. 减肥研究的新进展

3.1. 巨噬细胞减肥相关研究

近几年,科研人员探索出一些减肥新思路,其中一个方向是巨噬细胞调节减肥。巨噬细胞是一种免疫细胞,在人体免疫的第一道防线中起着重要作用,研究人员发现巨噬细胞在肥胖症的治疗中起着关键作用。人体脂肪组织中存在着大量的非脂肪细胞,其中包括大量的巨噬细胞,它们浸润在脂肪细胞周围。巨噬细胞有两类:促炎性巨噬细胞(M1)和抗炎性巨噬细胞(M2)。在肥胖发展过程中,更多的 M1 巨噬细胞浸润到脂肪组织中,引起胰岛素抵抗。M2 巨噬细胞在该过程中的数量并不会减少,事实上可能会增加,但整体 M1/M2 的比例会增加进而失衡,引起炎症发生。因此,阻止 M1 促炎性巨噬细胞极化是一种肥胖治疗策略。2020 年,西班牙国家心血管研究中心(CNIC) José Antonio Enríquez 教授团队发现,在巨噬细胞中,缺失受体酪氨酸激酶 Fgr 会导致类 M1 巨噬细胞极化减弱,因为线粒体代谢变化相关的类 M1 促炎症巨噬细胞的极化需要活性氧中介物 ROS 介导的线粒体 complex II 活性,而 complex II 的活性依赖于 Fgr 激酶。缺失 Fgr 的小鼠能够抵抗高脂饮食诱导的肥胖并增加脂肪酸氧化,预防脂肪肝,且对进食量没有影响[9]。这预示着,靶向降低 Fgr 激酶水平活性,将有效抵抗肥胖及肥胖相关的代谢病。

2021 年,斯隆-凯特琳癌症中心的 Frederic Geissmann 团队研究,发现脂肪组织驻留的巨噬细胞是导致肥胖的“元凶”。人体脂肪组织中有具有储存脂质功能的白色脂肪细胞和具有分解脂质功能的棕色脂肪组织两种。这类巨噬细胞会通过两种方式促进脂质的储存和脂肪的积累:一是通过分泌血小板衍生生长因子(PDGF α),促进白色脂肪(WAT)中脂质的合成与储存;二是白色脂肪驻留的巨噬细胞会抑制棕色脂肪(BAT)分解脂质产热,进而减少能量的消耗,加剧脂肪的累积[10]。王延淼等(2023)总结了关于血小板衍生生长因子(PDGF)及受体(PDGFR 酪氨酸蛋白激酶受体家族)的结构与功能,并梳理了其在肥胖和糖尿病方面的研究[11]。

2024 年南京医学院韩晓、李凯团队研究发现, M2 型巨噬细胞能够不依赖交感神经,通过阻断脂肪细胞中转录因子 Ets1 的表达独立调控米色脂肪分化,从而解释了巨噬细胞直接影响脂肪细胞功能的新机制。脂肪组织的米色脂肪细胞兼具白色脂肪和棕色脂肪功能,且能在两者之间转换。米色脂肪位于皮下,可响应环境变化(如温度)改变自身形态和功能。考虑到人体巨大的体表面积,激活米色脂肪增加能量消耗的功能,可能会成为改善肥胖及相关代谢性疾病的新方法[12]。

3.2. 基因疗法减肥相关研究

肥胖并不总是暴饮暴食或不运动的结果,还与遗传因素和环境因素有关。随着人类基因组研究的不断深入,基因疗法有望成为肥胖治疗的新途径。GLP-1 激动剂类减肥药被证明可有效减轻许多患者的体重,但是以牺牲肌肉流失为代价,这可能会带来严重的后果。基因疗法的优势是没有副作用,包括肌肉流失。基因疗法减肥的基本思路是发现肥胖相关基因,找出引起肥胖的生物学机理,提出肥胖的靶向解决办法。

在认识到白色脂肪、棕色脂肪和米色脂肪功能异质性基础上,多项研究表明,将棕色脂肪细胞植入肥胖、糖耐量低的小鼠体内可以改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性,但这个方法的一个瓶颈是人类棕色和米色脂肪细胞的稀缺。因此,研究人员将目光转向基因改造法。2021年,麻省大学医学院科研人员研究发现,小鼠体内的 NRIP1 基因能够强烈抑制葡萄糖转运、脂肪酸氧化,从而引起脂肪积累。如果通过 CRISPR 基因编辑在体外敲除白色脂肪组织中的 NRIP1 基因,就会上调棕色脂肪组织中代谢相关基因的表达,从而提高葡萄糖和脂肪酸的利用率,促进脂肪燃烧起到减重的目的[13]。这使得 NRIP1 基因成为一个非常有吸引力的治疗肥胖的靶标,为肥胖的细胞治疗提供了一种有力的策略。

2022年,英国西安大略大学的科研人员研究发现, PANX3 在脂肪细胞中高度表达是导致雄性小鼠肥胖的重要原因。PANX3 基因是一种蛋白通道形成糖蛋白,发挥细胞间通讯作用,能导致营养诱导的炎症,参与调节身体质量指数(BMI)。与正常雄性小鼠相比,在胚胎阶段敲除了 PANX3 基因的雄性小鼠,其脂肪量平均减少 46%。研究还发现,小鼠吃得不好时,其脂肪组织中的 PANX3 水平会增加,且运动能够降低 PANX3 水平。所以,抑制 PANX3 基因可能会改变当前肥胖治疗格局,靶向 PANX3 基因的治疗与健康饮食、运动结合,可能会大大加快肥胖患者对脂质的反应速度[14]。

2024年,加州大学圣地亚哥分校的科研人员研究发现,线粒体功能障碍是肥胖的一个重要体征。线粒体在健康脂肪组织中起到燃烧脂肪细胞帮助代谢的作用,但肥胖个体的线粒体脂肪细胞燃烧能力丧失。造成线粒体功能异常的原因是一个叫 RalA 基因,该基因在高脂饮食小鼠的白色脂肪细胞中表达量和活性均增加,引起线粒体过度分裂成为无效线粒体,导致其氧化能力降低,脂肪消耗停滞,加剧肥胖。如果敲除 RalA 基因,可以逆转高脂饮食的白色脂肪细胞线粒体的裂变增加,恢复线粒体脂肪燃烧功能,起到减重的效果。该机制的发现使得人类通过增加脂肪燃烧来解决体重增加和相关代谢功能障碍的靶向疗法又往前推进了重要一步[15]。

2024年,剑桥大学 John Perry 团队通过对大规模人群队列数据进行全外显子组基因负担分析,发现了对肥胖风险影响最大的两个基因突变,即 BSN 基因和 APBA1 基因的罕见功能缺失突变。BSN 基因的功能缺失突变能将严重肥胖风险增加 6 倍,大约在 6500 人中有 1 人携带 BSN 功能缺失突变,但仅限于成年人。这是迄今为止发现的导致肥胖的最强基因突变,该研究为开发针对肥胖的新疗法提供了潜在靶点[16]。

2023年,德国乌尔姆大学医学中心的科研人员研究发现,产生瘦素的基因发生突变是导致贪食和肥胖的原因之一。由脂肪组织产生的瘦素具有调控体重的作用,身体中脂肪组织越多,产生的瘦素越多。瘦素到达大脑将体内储存的脂肪量“告知”特定神经元,大量瘦素意味着有大量的脂肪储存。作为回应,大脑会触发抑制食欲和增加能量消耗的行为,从而导致脂肪组织减少和体重减轻。正常情况下,脂肪组织和大脑之间的瘦素介导的反馈循环会导致持续健康的体重。但是如果瘦素基因突变引起先天性瘦素缺乏或功能障碍,会使患者出现强烈的贪食和饱腹感受损,导致严重早发性肥胖。研究人员使用一种叫美曲普汀(Metreleptin)的人工合成瘦素,结合激活瘦素受体,模拟瘦素的作用,当剂量提高到一定程度,患者体重开始下降,结合饮食和运动,患者体重慢慢降到同龄人的正常水平[17]。

2023年,加拿大麦克马斯特大学 Gregory Steinberg 教授团队研究节食减肥期间促进能量消耗的机制,发现了抑制减重反弹的生物因子。生长分化因子 GDF15 (Growth Differentiation Factor-15)水平提高能起到减重的效果。其生物学作用机制不是完全依赖于抑制饮食,而是通过肌肉组织阻止代偿性能量消耗降低。具体来说, GDF15 调节 β 肾上腺素受体信号通路和肌肉生热基因,增加肌肉组织中钙离子介导的无效呼吸循环,从而抵抗控制饮食导致的能量消耗降低[18]。该成果为开发新的减肥疗法解决体重反弹问题提供了可能, GDF15 被称为避免体重反弹的“减肥新星”。

目前,巨噬细胞减肥和基因疗法减肥方面的研究大多是从细胞层面证明某类作用机理的存在,是否能够在应用于人体,还需要较长一段时间的探索和观察。减肥是全球性的健康问题,我们面临着肥胖率不断上升的挑战,减肥市场不断扩大,减肥需求越来越多元,这就需要减肥方法不仅要注重减肥功效,更要确保安全性和长效性,强烈建议肥胖人群将药物治疗、手术治疗与控制饮食和加强运动相结合。

参考文献

- [1] Chen, K., Shen, Z.W., Gu, W.J., *et al.* (2023) Prevalence of Obesity and Associated Complications in China: A Cross-Section, Real-World Study in 15.8 Million Adults. *Diabetes Obesity and Metabolism*, **25**, 3390-3399.
- [2] “一胖毁所有”! 肥胖或促进血管新生, 加速肿瘤生长, 别不当回事[Z/OL]. https://m.39.net/news/a_12704252.html, 2024-07-09.
- [3] The GBD 2015 Obesity Collaborators (2017) Health Effect of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 13-27.
- [4] Bapat, S.P., Whitty, C., Marson, A., *et al.* (2022) Obesity Alters Pathology and Treatment Response in Inflammatory Disease. *Nature*, **604**, 337-342.
- [5] Elmaleh-Sachs, A., Schwartz, J.L., Bramante, C.T., Nicklas, J.M., Gudzone, K.A. and Jay, M. (2023) Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*, **330**, 2000-2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897>
- [6] Zeng, W., Pirzgalska, R.M., Pereira, M.M.A., Kubasova, N., Barateiro, A., Seixas, E., *et al.* (2015) Sympathetic Neuro-Adipose Connections Mediate Leptin-Driven Lipolysis. *Cell*, **163**, 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.055>
- [7] 谭莺, 雷普润, 唐齐, 等. 中国肥胖症药物治疗的现状及其效果分析[J]. 中国预防医学杂志, 2024, 25(4): 413-418.
- [8] 梁淑, 黄蓉, 王略力, 等. 减肥产品及其药理作用机制研究进展[J]. 食品与营养科学, 2022, 11(1): 73-79.
- [9] Acín-Pérez, R., Iborra, S., Martí-Mateos, Y., Cook, E.C.L., Conde-Garrosa, R., Petcherski, A., *et al.* (2020) Fgr Kinase Is Required for Proinflammatory Macrophage Activation during Diet-Induced Obesity. *Nature Metabolism*, **2**, 974-988. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00273-8>
- [10] Cox, N., Crozet, L., Holtman, I.R., *et al.* (2021) Diet-Regulated Production of PDGF α by Macrophages Controls Energy Storage. *Science*, **373**, eabe9383.
- [11] 王延淼, 信立霞, 张玉荣, 等. 血小板衍生生长因子及受体在肥胖和糖尿病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3117-3124.
- [12] Wu, S., Qiu, C., Ni, J., Guo, W., Song, J., Yang, X., *et al.* (2024) M2 Macrophages Independently Promote Beige Adipogenesis via Blocking Adipocyte Ets1. *Nature Communications*, **15**, Article No. 1646. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45899-4>
- [13] Tsagkaraki, E., Nicoloso, S.M., DeSouza, T., Solivan-Rivera, J., Desai, A., Lifshitz, L.M., *et al.* (2021) CRISPR-Enhanced Human Adipocyte Browning as Cell Therapy for Metabolic Disease. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6931. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27190-y>
- [14] Wakefield, C.B., Lee, V.R., Johnston, D., Boroumand, P., Pillon, N.J., Sayedyahosseini, S., *et al.* (2021) Pannexin 3 Deletion Reduces Fat Accumulation and Inflammation in a Sex-Specific Manner. *International Journal of Obesity*, **46**, 726-738. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01037-4>
- [15] Xia, W.M., Veeragandham, P., Cao, Y., *et al.* (2024) Obesity Causes Mitochondrial Fragmentation and Dysfunction in White Adipocytes Due to RalA Activation. *Nature Metabolism*, **6**, 273-289.
- [16] Zhao, Y., Chukanova, M., Kentistou, K.A., Fairhurst-Hunter, Z., Siegert, A.M., Jia, R.Y., *et al.* (2024) Protein-Truncating Variants in BSN Are Associated with Severe Adult-Onset Obesity, Type 2 Diabetes and Fatty Liver Disease. *Nature Genetics*, **56**, 579-584. <https://doi.org/10.1038/s41588-024-01694-x>
- [17] Funcke, J., Moepps, B., Roos, J., von Schnurbein, J., Verstraete, K., Fröhlich-Reiterer, E., *et al.* (2023) Rare Antago-

nistic Leptin Variants and Severe, Early-Onset Obesity. *New England Journal of Medicine*, **388**, 2253-2261.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2204041>

- [18] Wang, D., Townsend, L.K., DesOrmeaux, G.J., Frangos, S.M., Batchuluun, B., Dumont, L., *et al.* (2023) GDF15 Promotes Weight Loss by Enhancing Energy Expenditure in Muscle. *Nature*, **619**, 143-150.
<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06249-4>