

## 식욕조절 기전과 비만

노 은

한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 내분비내과

## Appetite Control Mechanisms and Obesity

Eun Roh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

### Abstract

Dysregulated energy homeostasis leads to obesity. The brain, particularly hypothalamus and brain stem, plays a key role in the control of food intake and homeostatic regulation of energy metabolism. Food reward-related hedonic controls integrate with homeostatic controls to regulate body weight. The brain determines energy status by receiving peripheral signals, such as nutrients, gut-derived satiety signals, and adiposity-related hormones, via the circulation or through afferent fibers of the vagus nerve. Significant advances in understanding of the molecular mechanisms of appetite control and energy metabolism drove the pursuit of anti-obesity drugs in recent years. The development of incretins as drugs for type 2 diabetes provided unprecedented results in body weight loss. Recently, clinical study results with incretin-based poly-agonists reported mean weight loss greater than 10%, inspiring confidence in development of anti-obesity medications. Here, I briefly review how brain and peripheral signals integrate and interact to regulate homeostatic and hedonic eating behavior and discuss the mechanism of action of recently developed anti-obesity drugs.

**Keywords:** Appetite; Energy metabolism; Hypothalamus; Incretins; Obesity

Corresponding author: Eun Roh

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea, E-mail: roheun@gmail.com

Received: Apr. 29, 2022; Accepted: May 9, 2022

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2022 Korean Diabetes Association

## 서론

비만의 유병률은 전 세계적으로 증가 추세로, 지난 20년간 우리나라를 비롯한 전 세계의 비만 유병률은 2배 이상 증가하였다[1]. 대한비만학회에서 발행한 2020 Obesity Fact Sheet의 결과에 따르면 지난 20년간 체질량지수(body mass index, BMI) 25~29.9 kg/m<sup>2</sup>의 1단계 비만의 유병률은 1.12배 증가한 데 반해, BMI 30~34.9 kg/m<sup>2</sup>의 2단계 비만은 1.63배, BMI 35 kg/m<sup>2</sup> 이상의 3단계 비만은 2.79배로 급격하게 증가하였다[2]. 비만은 2형당뇨병과 심혈관질환의 발병률을 높이고[3,4], 식도암, 결장 및 직장암, 간암, 담낭암, 췌장암 및 신장암으로 인한 사망 위험을 높인다[5]. 정상 체중과 비교하여 전체 사망률(overall mortality)에 대한 위험률(hazard ratio)은 BMI 30~34.9 kg/m<sup>2</sup>의 비만에서는 40%, BMI 40 kg/m<sup>2</sup> 이상의 비만에서는 100% 증가한다[6]. 비만은 과도한 에너지섭취에 의해 에너지항상성(energy homeostasis)이 깨지면서 발생하는 질환으로, 식욕(appetite)조절 기전에 대한 이해를 통해 비만을 예방하고 치료하기 위한 노력이 지속적으로 이루어져 왔다. 이 리뷰에서는 뇌 및 말초신호의 식욕조절 기전을 이해하고, 이들을 이용한 비만치료제의 개발에 대해 알아보하고자 한다.

## 중추신경계의 식욕조절 기전

중추신경계의 시상하부(hypothalamus)는 식욕과 체중 조절에 가장 중요한 부위이다. 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)은 제3뇌실(third ventricle)과 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)의 손실이 있는 median eminence에 인접하여 혈액 내 순환하는 영양소와 호르몬을 일차적으로 감지할 수 있다. ARC에는 식욕을 억제하는 기능을 가진 pro-opiomelanocortin (POMC) 신경세포와 식욕을 촉진하는 기능을 가진 neuropeptide Y (NPY)/agouti-related peptide (AgRP) 신경세포의 두 가지 별개의 신경세포 집단이 있다. POMC 신경세포는 POMC의 전사 후 처리에 의해 식욕을 감소시키는 신경펩티드인  $\alpha$ -melanocyte stim-

ulating hormone ( $\alpha$ -MSH)을 생성한다.  $\alpha$ -MSH는 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)을 포함한 중추신경계의 여러 부위에 위치한 표적 신경세포의 멜라노코르틴-4수용체(melanocortin-4 receptor, MC4R)에 작용하여 식욕을 억제하고 에너지대사를 증가시킨다. 반면, 식욕을 촉진하는 신경펩티드인 AgRP는 MC4R의 inverse agonist로 작용하여  $\alpha$ -MSH의 작용을 방해한다. 중추신경계 내에  $\alpha$ -MSH, AgRP, MC4R로 이루어지는 식욕조절 회로를 멜라노코르틴 경로(melanocortin pathway)라고 부른다[6]. 한편, NPY는 멜라노코르틴 경로와는 별개로 표적 신경세포의 Y수용체에 작용하여 식욕을 촉진하는 효과를 가진다[7].

POMC 신경세포에는 세로토닌2C수용체(5-HT2CR)가 존재하여 세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)의 식욕억제 및 혈당조절 기능을 매개한다. 2012년 비만치료제로 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받은 로카세린(lorcaserin, 상품명 Belviq)은 선택적 5-HT2C수용체작용제로, POMC 뉴런 내 5-HT2CR 신호 전달을 통해 POMC 신경세포의 흥분성을 증가시켜 식욕억제 효과를 나타낸다[8]. 그러나 로카세린의 경우 암 발병률 증가와의 연관성에 의해 2020년 시장에서 판매 중단되었다[9]. 펜터민은 시상하부에서 에피네프린의 분비를 증가시켜 식욕을 억제하여, 단독요법으로는 비만치료에 단기 사용이 승인되었다. 펜터민과 토피라메이트 지속형 복합제제(phentermine/topiramate CR, 상품명 Qsymia)는 펜터민과 간질발작 치료 및 편두통 예방을 위해 사용하고 있는 토피라메이트의 장기 작용 조합으로, 2012년 비만치료제로 FDA 승인을 받았다. 이들 두 약제를 복합 처방하면 단독으로 사용할 때보다 낮은 용량으로 사용되고, 체중감소 효과는 더 크다. 토피라메이트의 식욕조절 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나, 시상하부  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 수용체 매개 억제 전류의 유도를 통한 음식섭취 감소 및 에너지소비의 증가가 하나의 기전으로 생각된다[10]. 부프로피온과 날트렉손 복합제인 콘트라브(bupropion/naltrexone, 상품명 Contrave)는 2014년 FDA에서 비만치료제로 승인을 받았다. 부프로피온은 항우울제 및 금연보조치료제로 사용하

고 있는 노르에피네프린 및 도파민 재흡수 억제제로 시상하부에 농도가 증가하면 POMC를 활성화한다. 비만 환자에서는 도파민 활성이 감소되어 있으므로[11], 부프로피온의 투여는 낮은 도파민 활성 수준을 개선시켜 음식섭취를 억제하고 에너지소비를 증가시킨다[12]. 날트렉손은 알코올 의존 치료나 아편류의 효과 차단에 사용하는  $\mu$ -opioid 수용체 길항제로, 시상하부에서 방출되는  $\beta$ -엔돌핀이 opioid 수용체의 억제를 통해 섭식을 자극하는 효과를 차단한다. 단독 요법으로 체중감소를 일으키지 않지만, 부프로피온과 병용하면 음식섭취를 감소시킨다. 이는 내인성 opioid에 의해 자가 억제되는 POMC가 부프로피온의 식욕억제 효과를 감소시킬 수 있는데, opioid 길항제인 날트렉손을 추가하면 부프로피온에 의한 POMC 활성화를 유지하여 식욕억제에 시너지 효과를 가지기 때문이다[12].

뇌간(brain stem)은 식욕조절 관련한 또 다른 핵심적인 뇌 부위이다. 뇌간의 고립핵(nucleus tractus solitarius, NTS)은 ARC와 마찬가지로 해부학적으로 뇌실 주위 기관인 area postrema에 인접하여 혈액 내 순환하는 호르몬을 수신하기에 적합하다. 또한 위장관의 포만신호는 미주 구심성 신경(vagal afferents)을 통해 NTS로 전달된다[13]. 한편, NTS는 PVN으로부터 광범위한 신경 다발을 수신하거나 반대로 제공하면서, 시상하부와 뇌간 사이 긴밀한 상호작용을 한다[14].

뇌의 보상(reward) 시스템은 쾌락적 섭식(hedonic feeding), 즉 맛있는 음식(palatable food)의 섭취조절에 관여한다. 다른 중독 행동과 마찬가지로 중변연계(mesolimbic) 도파민성 경로는 쾌락 섭식에 관여한다. 맛있는 음식을 섭취하면 복측 피개 영역(ventral tegmental area, VTA)에서 측좌핵(nucleus accumbens)으로 가는 도파민 신경경로가 활성화된다. 쾌락적 섭식은 대사신호에 의한 조절을 받으나, 포만신호와 별도로도 작용할 수 있다[15]. 외측 시상하부는 ARC 신경세포의 에너지항상성과 관련한 정보와 측좌핵의 보상 관련 신호를 통합하여, 중변연계 도파민성 시스템에 영향을 미치고 후뇌에 대한 투사를 통해 포만 인식에도 영향을 미친다.

## 에너지상태에 대한 말초신호 - 비만신호

다양한 음식섭취조절 호르몬이 위장관, 간, 췌장 및 지방조직에서 분비되고, 이들은 뇌, 특히 시상하부와 뇌간에 공동으로 작용하여 식욕과 포만감을 조절한다. 비만신호(adiposity signal)는 저장된 지방의 총량에 비례하여 순환하는 말초신호로, 지방조직 유래 호르몬인 렙틴과 췌장에서 분비되는 인슐린이 이에 해당하고, 음식섭취의 장기 조절자의 역할을 한다.

렙틴수용체는 시상하부를 비롯한 뇌의 여러 영역에서 고도로 발현되고[16], 렙틴(ob) 또는 렙틴수용체(LEPR)의 유전적 결핍은 과식, 활동 저하 및 비만과 관련이 있다[17]. 렙틴이 시상하부의 렙틴수용체에 결합하면 Janus kinase (JAK)를 활성화하고 JAK는 signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)를 인산화한다. 인산화되면 STAT3는 POMC와 AgRP 프로모터에 결합하여 POMC 발현을 자극하고 AgRP를 억제한다[18,19]. 렙틴은 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)를 활성화하고 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)의 활성화를 유도하여 protein kinase B (PKB 또는 AKT)를 활성화한다. 흥미롭게도, 인슐린신호 전달 경로 역시 렙틴 경로와 수렴하여 PI3K의 활성화를 통해 체중을 조절하는데[20], 인슐린이 인슐린수용체에 결합하여 인슐린수용체 기질(insulin receptor substrate)을 활성화하면 PI3K가 활성화된다. 렙틴과 인슐린이 PI3K-PDK1-AKT를 통해 FOXO1의 인산화를 유도하면 핵에서 세포질로 나가면서 STAT3가 프로모터에 결합하여 POMC의 발현이 증가하고 AgRP가 억제된다[21]. 또한, 렙틴은 도파민 보상 기전을 억제하여 음식섭취를 억제한다[22]. 측좌핵에서 도파민 활성 수준을 감소시켜 중변연계 도파민 선호전달을 억제하고, VTA에서 시냅스 전 렙틴 작용은 도파민 뉴런으로의 흥분성 시냅스 전달을 억제할 수 있다. 그런데 비만한 사람의 대부분은 오히려 혈중 렙틴의 농도가 상승해 있고, 렙틴의 부족보다 렙틴저항성이 문제이다[23]. 비만에서는 시상하부의 PTP1B (protein tyrosine phosphatase 1B)와 TCPTP (tyrosine phosphatase)의 발현이 증가되어

있고, 렙틴신호 전달의 감쇄 및 렙틴저항성의 발달과 관련이 있다.

렙틴 보충은 선천적 렙틴 결핍 및 신경성 식욕부진 환자에서 발생하는 대사적인 변화를 정상화시킨다. 메트레렙틴(metreleptin, 상품명 Myalept)은 2014년 지방이영양증(lipodystrophy) 환자의 치료제로 FDA 승인을 받았다. 그러나 렙틴의 보충은 일반적인 다유전성 비만 조건에서는 체중 감소 효과가 거의 없었다. 세트멜라노타이드(setmelanotide, 상품명 Imcivree)는 MC4R 작용제로 POMC 또는 LEPR 결핍증 환자에서 심각한 부작용 없이 상당한 체중감소 효과를 나타내[24], 2020년 FDA에서 비만치료제로 승인 받았다. 그러나 세트멜라노타이드가 일반적인 다유전 형태의 비만에서 체중을 감소시킬 수 있는지를 조사하기 위한 향후 연구가 필요하다.

## 식욕을 조절하는 위장관 호르몬

음식섭취와 관련한 위장관 호르몬은 음식섭취의 단기 조절자의 역할을 한다. 영양소섭취에 따라 장에서 분비되는 cholecystokinin (CCK), peptide YY (PYY), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), oxyntomodulin (OXM)은 식욕을 억제하는 기능을 하는 반면, 영양소의 부족에 의해 위에서 분비되는 그렐린(ghrelin)은 식욕을 촉진하는 기능을 한다.

그렐린은 사람 위 저부(fundus)의 P/D1 세포(설치류의 x/a-유사세포)에서 분비되어 시상하부 섭식중추에 작용하여 음식섭취를 자극하는 호르몬이다. 그렐린은 median eminence를 통해 시상하부에 도달하여 NPY/AgRP 신경세포의 활성화를 통해 음식섭취를 자극하는 한편, VTA의 도파민성 뉴런의 활성화를 통해 쾌락 섭식을 자극한다[25]. 그렐린의 수용체 활성을 위해서는 세린 3 잔기에 아실화(acylation)가 필요하고, 그렐린의 아실화를 위해서는 식이 지질이 사용되기 때문에, 이는 그렐린이 영양소섭취에 대한 정보를 뇌에 알리는 센서로 작용함을 시사한다. Prader-Willi 증후군 환자에서는 혈액 내 아실화 그렐린의 수치가 증가하고

[26], 비아실화 그렐린 유사체인 AZP-531의 14일간의 치료는 과식증, 체지방량, 식후 혈당 수치를 개선하였다[27]. 그러나 아실화 그렐린의 혈액 내 농도는 마른 사람과 거식증이 있는 사람에서도 증가해 있으므로, 그렐린은 비만치료제로서 논쟁의 여지가 있는 표적이다.

CCK는 영양소, 특히 지방의 섭취에 대한 반응으로 장관 내 I 세포에서 분비되고 CCK1수용체에 결합하면 식사량을 줄임으로써 음식섭취를 줄인다. CCK1수용체는 미주 구심성 신경과 NTS, area postrema에 광범위하게 발현하는데, 이는 CCK가 미주신경을 통해 포만신호를 뇌간으로 전송하고 포만신호가 시상하부로 투사됨을 시사한다[28]. PYY는 장관 내 L 세포에서 GLP-1과 함께 분비되고, 활성화 형태인 PYY3-36는 NPY/AgRP 뉴런의 Y2수용체 매개 억제 및 이에 따른 POMC 뉴런의 활성화를 통해 음식섭취를 줄이는 것으로 생각된다[29].

GLP-1은 음식섭취에 따라 장관 내 L 세포에서 분비되는 인크레틴(cretin)으로, GIP와 함께 영양분이 장관 내에서 흡수되는 동안 분비되어 인슐린분비를 증가시킨다. GLP-1수용체는 시상하부의 ARC 및 PVN과 뇌간의 NTS 및 area postrema 등 뇌의 여러 영역에 발현하고, 혈액을 통하거나 미주신경을 통해 전달된 GLP-1의 신호는 NTS에 수렴하는 것으로 알려져 있다. GLP-1은 시상하부 POMC 신경세포를 직접적으로 활성화하거나 GABA 전달을 통해 NPY/AgRP 신경세포를 간접적으로 억제하여 음식섭취를 줄이는 신호를 생성한다[30]. 또한 GLP-1은 GLP-1수용체의 활성화를 통해 VTA에서 측좌핵으로 투사하는 도파민 신경세포의 흥분성 시냅스 강도를 감소시켜 고지방 음식과 같은 맛있는 음식섭취를 억제하는 역할을 한다[31]. GLP-1수용체작용제인 리라글루타이드(liraglutide)는 2형당뇨병 환자에서 1일 최대 1.8 mg의 피하주사제로 사용하였고, LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) 연구에서 위약 대비 주요 심혈관계 부작용의 발생률이 더 낮음을 입증하였다[32]. 비만한 성인에서 리라글루타이드 3 mg의 56주간의 치료는 위약 대조군의 2.6%와 비교하여 8%의 체중감소 효과를 보였다[33]. 2014년



리라글루타이드 3 mg (상품명 Saxenda)은 성인 비만치료를 위해 최초로 승인 받은 GLP-1 기반 비만치료제가 되었고, 2020년에는 비만이 있는 12세 이상 청소년의 체중 관리용으로 승인되었다. 2021년 FDA 승인을 받은 주 1회 세마글루타이드(semaglutide) 2.4 mg (상품명 Wegovy) 치료는 68주 후 평균 체중을 위약 대조군의 2.4%에 비해 14.9% 낮추었다[34]. 메스꺼움, 설사, 구토, 변비와 같은 위장장애가 위약에 비해 많으나 일반적으로 약물에 대한 내약성이 우수하다.

GIP는 십이지장 점막의 K 세포에서 분비되는 인크레틴으로, 2형당뇨병 환자에서는 GIP의 인슐린분비 효과가 감소하기 때문에 비만 및 당뇨병 치료를 목적으로 한 GIP수용체작용제의 개발은 회의적이었다. 그러나 지속적 사실화 GIP 작용제는 비만 wild type 및 GLP-1수용체 결핍 마우스에서 체중을 감소시켰고, 말초로 투여 시에는 음식섭취의 감소와 체중의 감소를 유발하나 중추신경계의 GIP수용체 결핍 마우스에서는 음식섭취에 영향을 미치지 않았다[35]. 이는 GIP가 중추신경계의 GIP수용체를 통한 신호 전달을 통해 체중에 영향을 미침을 시사한다.

최근에는 GLP-1과 GIP수용체를 동시에 표적으로 하는 다중 작용제(poly-agonist)의 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되었다. GLP-1수용체작용제와 화학적으로 통합된 GIP수용체작용제는 GLP-1수용체작용제와 비교할 때 마우스에서 체중감소와 대사 지표의 개선을 입증했다[36]. GIP수용체작용제는 GLP-1수용체에 독립적인 메커니즘을 통한 음식섭취와 체중감소 효과를 가질 뿐 아니라, GLP-1수용체작용제의 구토 작용을 억제하고, 지방세포의 저장 능력을 향상시켜 지방세포의 지질 유출 및 이소성 지질(ectopic fat) 침착을 억제하는 여러 작용을 통해 GLP-1 치료에 보충적인 대사 효과를 제공한다[37]. 티르제파타이드(tirzepatide)는 GIP/GLP-1 이중작용제로, GLP-1수용체에 비해 GIP수용체에 대한 상대 효능이 5배 높다[38]. 과체중의 2형당뇨병 환자를 대상으로 한 SURPASS-2 (A study of tirzepatide [LY3298176] versus semaglutide once weekly as add-on therapy to metformin in participants with type 2 diabetes) 연구에서 40주간의 매주 티르제파타이드 치료는 테스트한 모든

용량에서 세마글루타이드 1 mg에 비해 당화혈색소 강하 효과와 체중감소 모두에서 매우 우수한 결과를 보였다[39]. 티르제파타이드 최고 용량 15 mg에서 당뇨병 환자의 체중감소는 10%를 초과하였다. 티르제파타이드의 비만치료제 가능성을 판단하는 SURMOUNT-1 (A study of tirzepatide [LY3298176] in participants with obesity or overweight) 연구가 진행 중이다.

## 결론

최근 에너지항상성의 분자적 기전에 대한 이해가 상당히 발전하면서, 새로운 비만치료제에 대한 많은 연구들이 이루어졌다. 렙틴과 세트멜라노타이드는 렙틴-멜라노코르틴 경로 유전자의 선천적 결핍이 있는 환자들의 비만치료에 성공적인 효과를 보였다. 2형당뇨병에 대한 약물로서 인크레틴 개발의 성공은 전례 없는 체중감소 효과를 보여주어, 리라글루타이드 3 mg과 세마글루타이드 2.4 mg은 비만치료제로 승인을 받았다. 티르제파타이드의 당뇨병 환자를 대상으로 한 임상시험에서 놀라운 체중감소 효과는 인크레틴 기반 다중 작용제에 대한 큰 관심을 불러 일으켰다. 세마글루타이드와 티르제파타이드는 2형당뇨병에서 심혈관질환에 대한 예후를 호전시키는 것으로 입증된 GLP-1 메커니즘을 이용하여 평균 체중감소를 10% 초과하여 달성할 수 있어 비만치료제 개발에 대한 의욕을 고취시켰다. 최근 조직 손상, 염증, 암, 대사질환 등에서 발현이 증가하는 GDF15이 GDNF family receptor  $\alpha$ -like (GFRAL, GDNF 계열 수용체  $\alpha$ -유사수용체)의 활성화를 통해 멜라노코르틴 경로와 독립적으로 식욕 및 체질량 감소 효과를 나타냄이 밝혀져 새로운 비만치료제의 타겟으로 연구되고 있다[40]. 추후 세마글루타이드, 티르제파타이드보다 더 효과적으로 비만 수술과 유사한 효능을 달성할 수 있는 약제에 대한 임상 연구가 이루어질 것으로 기대된다.

## REFERENCES

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al.; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
2. Nam GE, Kim YH, Han K, Jung JH, Rhee EJ, Lee WY. Obesity fact sheet in Korea, 2020: prevalence of obesity by obesity class from 2009 to 2018. *J Obes Metab Syndr* 2021;30:141-8.
3. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;378:1302-12.
4. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med* 2016;374:2430-40.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
6. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;365:869.
7. Nakamura Y, Yanagawa Y, Morrison SF, Nakamura K. Medullary reticular neurons mediate neuropeptide Y-induced metabolic inhibition and mastication. *Cell Metab* 2017;25:322-34.
8. Berglund ED, Liu C, Sohn JW, Liu T, Kim MH, Lee CE, et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2013;123:5061-70. Erratum in: *J Clin Invest* 2014;124:1868.
9. Sharretts J, Galescu O, Gomatam S, Andraca-Carrera E, Hampp C, Yanoff L. Cancer risk associated with lorcase-rin- the FDA's review of the CAMELLIA-TIMI 61 trial. *N Engl J Med* 2020;383:1000-2.
10. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:53-66.
11. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-7.
12. Wang GJ, Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Telang F, Caparelli EC, et al. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:682-8.
13. Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000;16:866-73.
14. Geerling JC, Shin JW, Chimenti PC, Loewy AD. Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol* 2010;518:1460-99.
15. Kim KS, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Kim SY, Shin SW, et al. Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors. *J Biol Chem* 2010;285:8905-17.
16. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
17. Coppari R, Ichinose M, Lee CE, Pullen AE, Kenny CD, McGovern RA, et al. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab* 2005;1:63-72.
18. Ernst MB, Wunderlich CM, Hess S, Paehler M, Mesaros A, Koralov SB, et al. Enhanced Stat3 activation in POMC neurons provokes negative feedback inhibition of leptin and insulin signaling in obesity. *J Neurosci* 2009;29:

- 11582-93.
19. Mesaros A, Koralov SB, Rother E, Wunderlich FT, Ernst MB, Barsh GS, et al. Activation of Stat3 signaling in AgRP neurons promotes locomotor activity. *Cell Metab* 2008;7: 236-48.
20. Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, Olson R, Baskin DG, Myers MG Jr, et al. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes* 2003; 52:227-31.
21. Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and AgRP gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E1051-7.
22. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006;51:801-10.
23. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:643-51.
24. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:960-70.
25. Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Dickson SL. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation. *Neuroscience* 2011;180: 129-37.
26. Haqq AM, Grambow SC, Muehlbauer M, Newgard CB, Svetkey LP, Carrel AL, et al. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:911-20.
27. Allas S, Caixàs A, Poitou C, Coupaye M, Thuilleaux D, Lorenzini F, et al. AZP-531, an unacylated ghrelin analog, improves food-related behavior in patients with Prader-Willi syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0190849.
28. Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):R1245-51.
29. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
30. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest* 2014;124:4223-6.
31. Wang XF, Liu JJ, Xia J, Liu J, Mirabella V, Pang ZP. Endogenous glucagon-like peptide-1 suppresses high-fat food intake by reducing synaptic drive onto mesolimbic dopamine neurons. *Cell Rep* 2015;12:726-33.
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373:11-22.
34. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989.
35. Zhang Q, Delessa CT, Augustin R, Bakhti M, Colldén G, Drucker DJ, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) regulates body weight and food intake

- via CNS-GIPR signaling. *Cell Metab* 2021;33:833-44.e5.
36. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* 2009;5:749-57.
37. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020;31:410-21.
38. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018;18:3-14.
39. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503-15.
40. Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, Chavez JA, Furman JL, Armstrong AA, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med* 2017;23:1150-7.