

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des Klinikums der Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Die Rolle des Inkretins Glukagon-like Peptide-1 in
der Regulation des Glukosemetabolismus und sein
therapeutischer Nutzen bei Typ 2 Diabetes**

Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Benedikt Aulinger

(2023)

**Für
Peter und Paul**

Inhaltsverzeichnis

I. Habilitationsschrift

- a. Zusammenfassung
- b. Abdrucke der wissenschaftlichen Arbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

II. Ergänzende Unterlagen

- a. Lebenslauf
- b. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen
- c. Erklärungen

Zusammenfassung

Die Rolle des Inkretins Glukagon-like Peptide-1 in der Regulation des Glukosemetabolismus und sein therapeutischer Nutzen bei Typ 2 Diabetes

Zusammenfassung der erbrachten Publikationen der kumulativen Habilitationsleistung und deren Bedeutung für das Fachgebiet

Hintergrund

Die Erkenntnis, dass Extrakte aus dem Darm einen sekretorischen Effekt an der Bauchspeicheldrüse haben, war der erste Nachweis eines endokrinen Mechanismus in der Medizin (Bayliss and Starling J Physiol 1902, Moore Biochem J 1906). Die Entdeckung des Insulins als blutzuckersenkendes Hormon durch Frederick Banting und Charles Best und dessen lebensrettender Nutzen bei Diabetikern ist ein Meilenstein der Pharmakologie, der sich kürzlich zum 100. Mal jährte (Sims, Carr et al. Nat Med 2021). Jean La Barre etablierte 1932 den Begriff Inkretin für Faktoren aus dem Darm („Intestin“) die durch ihre insulinfreisetzende (endokrine) Wirkung an der Bauchspeicheldrüse den Blutzucker senkten (La Barre Bull Acad R Med Belg 1932). Durch die Entwicklung des Radio-Immun-Assays (RIA) in den 1960er Jahren konnte erstmals Insulin gemessen und damit die insulinotrope Wirkung von Extrakten aus der Darmmukosa bewiesen werden (Dupre and Beck Diabetes 1966, McIntyre, Holdsworth et al. J Clin Endocrinol Metab 1965). Zudem konnte gezeigt werden, dass die orale Zufuhr von Glukose zu einem deutlich höheren Insulinspiegel führt, als eine intravenöse Infusion mit vergleichbaren Blutzuckerspiegeln (isoglykämisch) und diese Wirkung wurde Inkretineffekt genannt (Elrick, Stimmler et al. J Clin Endocrinol Metab 1964, McIntyre, Holdsworth et al. Lancet 1964).

Zunächst wurde das Peptidhormon Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) als Vermittler des Inkretineffekts entdeckt (Brown Can J Biochem 1971, Dupre, Ross et al. J Clin Endocrinol Metab 1973). Allerdings erkannte man, dass dieses Hormon nicht allein für den

gesamten Effekt verantwortlich war (Creutzfeldt Diabetologia 1979, Ebert, Unger et al. Diabetologia 1983). Die cDNA-Sequenzierung der Glukagon-mRNA des Proglucagon-Gens ergab, dass Glukagon mit 29 Aminosäuren von einem viel größeren Proglukagon Protein abgespalten wird. In einem der verbliebenen Fragmente (Major Proglucagon Fragment, MPGF) ergaben sich zwei Glukagon-ähnliche Peptidsequenzen, die im Folgenden Glucagon-like Peptide 1 und 2 (GLP-1 und GLP-2) genannt wurden (Drucker, Habener et al. J Clin Invest 2017). Nachdem bekannt war, dass neben der α -Zelle des Pankreas, auch spezifische endokrine Zellen des Darms das Proglucagon-Gen exprimieren (gut glucagon) (Heding Diabetologia 1971, Holst, Hending et al. Lancet 1973), zeigte sich im Verlauf, dass unterschiedliches, gewebespezifisches Splicing im Darm zur Freisetzung von GLP-1 und GLP-2 führt. Die Entdeckung, dass GLP-1 die Insulinsekretion aus der β -Zelle stimuliert, war 1987 ein weiterer Durchbruch (Holst, Orskov et al. FEBS Lett 1987, Kreymann, Williams et al. Lancet 1987, Mojsov, Weir et al. J Clin Invest 1987). Kurz darauf wurde klar, dass GLP-1 das zweite Inkretinhormon ist und heute geht man davon aus, dass diese beiden Faktoren überwiegend für den Inkretineffekt verantwortlich sind (Campbell and Drucker Cell Metab 2013).

Der Inkretineffekt ist für ca. 50-70% der postprandialen Insulinfreisetzung verantwortlich. Die Inkretine werden von speziellen enteroendokrinen Zellen, den K- (GIP) und L-Zellen (GLP-1) des Dün- und Dickdarms, als Antwort auf intraluminale Nahrungsbestandteile sezerniert und führen u.a. zu einer glukoseabhängigen Insulinantwort (Baggio and Drucker Gastroenterology 2007). Die Beobachtung, dass der Inkretineffekt bei Patienten mit Typ 2 Diabetes reduziert ist und dass insbesondere GLP-1 seine insulinotrope Wirkung bei Diabetikern behält (Nauck, Stockmann et al. Diabetologia 1986, Nauck, Heimesaat et al. J Clin Invest 1993), hat in den letzten drei Jahrzehnten zu einer intensiven Erforschung der Pathophysiologie und des therapeutischen Nutzens des Inkretinsystems geführt.

Die inkretinbasierten Antidiabetika haben längst einen festen Stellenwert in der Diabetestherapie (ElSayed, Aleppo et al. Diabetes Care 2023). Der GLP-1 Rezeptoragonist (GLP-1r Agonist) Liraglutid gehört zu den ersten Diabetesmedikamenten, für das neben der blutzuckersenkenden Wirkung auch ein kardioprotektiver Effekt in einer randomisierten klinischen Studie mit

kardiovaskulärem Endpunkt nachgewiesen wurde (Marso, Daniels et al. New England Journal of Medicine 2016). Dieser positive Effekt wurde für die weiteren GLP-1r Agonisten ebenfalls nachgewiesen und scheint ein Klasseneffekt zu sein (Drucker Diabetes 2018). Die weiteren Wirkungen von GLP-1 wurden in den letzten 30 Jahren intensiv erforscht und die biologischen Effekte sind mannigfaltig (Muller, Finan et al. Mol Metab 2019). Am prominentesten ist neben der blutzuckersenkenden Wirkung, der Einfluss auf das Sättigungsgefühl und das Körpergewicht. Verschiedene GLP-1r Agonisten wurden zwischenzeitlich für die Therapie der Adipositas zugelassen und stellen erstmals eine medikamentöse Therapieoption dieser Erkrankung dar, bei der Effektivität (10-15% Gewichtsreduktion) und Nebenwirkungsspektrum einen breiten klinischen Einsatz ermöglicht (Pi-Sunyer, Astrup et al. N Engl J Med 2015).

Die aktuelle Weiterentwicklung der GLP-1r Agonisten zu dualen Agonisten, die auch den zweiten Inkretinrezeptor (GIPr) aktivieren oder sogar als Triagonist zusätzlich an den Glukagonrezeptor binden, stellen eine weitere bemerkenswerte pharmakologische Entwicklung dar, deren Grundlage die Erforschung der Inkretinphysiologie ist (Campbell, Muller et al. Cell Metab 2023). Der bereits für die Diabetestherapie zugelassene Co-Agonist des GLP-1r und GIPr Tirzepatid hat einen beispiellosen blutzuckersenkenden Effekt in der Behandlung des Typ 2 Diabetes und zeigt dabei ein noch höhere Potenz in Bezug auf die Gewichtsreduktion (Frias, Davies et al. N Engl J Med 2021, Jastreboff, Aronne et al. N Engl J Med 2022). Erste klinische Studiendaten zur Wirksamkeit eines Triagonisten (GLP-1r, GIPr, Glukagonr) zur Therapie der Adipositas zeigen Effekte, die über die Wirksamkeit bariatrischer Chirurgie hinausgehen (Jastreboff, Kaplan et al. N Engl J Med 2023).

Physiologie und Pathophysiologie des Inkretineffekts

In mehreren humanphysiologischen Studien haben wir den Inkretineffekt bei Gesunden und Patienten mit Typ 2 Diabetes untersucht und dabei auch den relativen Beitrag des GLP-1 gemessen. Dabei spielte die Verwendung eines spezifischen GLP-1-Rezeptor (GLP-1r)-Antagonisten Exendin-9 (eine trunkierte Version des Agonisten Exendin-4) eine wichtige Rolle. So konnten wir zeigen, dass der Inkretineffekt in einer Kohorte von gut eingestellten Typ 2

Diabetikern vergleichbar ist und bei 44% gegenüber 47% bei gesunden Probanden liegt **[Publikation 1: (Salehi, Aulinger et al. Diabetes 2010)]**. Darüber hinaus führte die GLP-1r-Blockade gleichermaßen in beiden Gruppen zu einer Reduktion der Insulinsekretion um ca. 25%. Erstmals konnten wir in dieser Studie zeigen, dass GLP-1 auch im Nüchternzustand einen Einfluss auf die Insulinsekretion hat, obwohl hier kaum aktives GLP-1 im Plasma der Probanden messbar war.

In einer weiteren Studie untersuchten wir ob der Blutzuckerspiegel per se einen Einfluss auf den Inkretineffekt und die Plasmaspiegel von GLP-1 und GIP hat **[Publikation 2: (Salehi, Aulinger et al. Diabetes 2012)]**. Hierzu wurden gesunde Probanden an drei verschiedenen Tagen mit niedriger Hyperglykämie (2 mal) oder hoher Hyperglykämie (1 mal) untersucht. Während einer hyperglykämischen Clamp (variable Glukoseinfusion zur Erhaltung einer konstanten Hyperglykämie) wurde ein oraler Glukosebolus verabreicht. Hierdurch kommt es bei gleichbleibenden Glukosespiegeln zu einem Anstieg der Insulinsekretion durch die enterale Freisetzung von GIP und GLP-1. Während die hohe Hyperglykämie zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führte und mit niedrigeren GLP-1 Spiegeln assoziiert war, war der relative Anstieg der Insulinsekretion durch den oralen Stimulus vergleichbar. Darüber hinaus zeigte sich, dass der individuelle Inkretineffekt hochgradig konstant und reproduzierbar ist.

Die Verminderung des Inkretineffekts bei langjährigen Diabetikern und sogar gesunden Probanden mit erstgradigen Verwandten mit Typ 2 Diabetes wurde in der Literatur mehrfach beschrieben. Dabei ist es unklar, ob die Verminderung des Inkretineffekts pathophysiologischer Bestandteil der Diabetesentwicklung ist oder nur Folge der sich allgemein verschlechternden Betazellfunktion. Um dies genauer zu beleuchten, untersuchten wir den Inkretineffekt bei sehr jungen und adipösen, ansonsten aber gesunden Typ 2 Diabetikern (Jugendliche zwischen 14 und 20 Jahren). Als Kontrollgruppe fungierten einerseits adipöse (vergleichbarer BMI zu den Diabetikern), andererseits schlanke Jugendliche mit normaler Glukosetoleranz. Wie bei Erwachsenen mit langjährigem Diabetes, zeigte sich eine deutliche Hyperglykämie bei den Diabetikern mit inadäquater Insulinantwort und einem absolut vermindertem Inkretineffekt. Die Ergebnisse der Kontrollgruppen waren hingegen heterogen: Während beide Gruppen eine

vergleichbare Glukosetoleranz und eine adäquate Insulinantwort auf die orale Gabe hatten, war der relative Inkretineffekt bei den adipösen und insulinresistenten Jugendlichen reduziert. Dieser Effekt war durch eine Insulinhypersekretion auf die intravenöse Glukosegabe zurückzuführen und nicht eine zu niedrige Insulinsekretion auf die orale Glukosegabe. Entsprechend war auch der sogenannte Disposition Index (DI, die Insulinsekretion im Verhältnis zur Insulinresistenz – bei gesunden in der Regel konstant) während des oralen Tests vergleichbar zwischen den schlanken und adipösen Kontrollprobanden aber deutlich erhöht während der intravenösen Glukosegabe. Damit scheint einerseits klar, dass die Beeinträchtigung des Inkretineffekts bereits frühzeitig im Laufe der Diabeteserkrankung auftritt, andererseits aber die klassische Messmethode des Inkretineffekts Interpretationsschwierigkeiten bei z.B. adipösen Kontrollgruppen verursacht und die Frage aufwirft ob bei bestimmten Probanden nicht methodische Probleme eine Pathologie vortäuschen [**Publikation 3: (Aulinger, Vahl et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016)**].

In den 1960er Jahren wurde der Inkretineffekt erstmals direkt beschrieben. Die große Mehrheit der Studien zum Inkretineffekt wurden seither auf dieselbe Art und Weise durchgeführt: Auf einen ersten Untersuchungstag mit einem oralen Glukosetest mit engmaschiger Bestimmung des Blutzuckers, erfolgte ein zweiter Untersuchungstag mit einer intravenösen Glukoseinfusion um die Blutzuckerspiegel des oralen Tests nachzuahmen. Der Inkretineffekt ist die Differenz (oder das Verhältnis) aus dem Integral der Insulinwerte des oralen und intravenösen Glukosetests beim selben Individuum. Andere wissenschaftliche Gruppen haben aber auch einen weiteren Ansatz zur Bestimmung des Inkretineffekts verfolgt. Wie oben beschrieben (Publikationen 1 und 2) wird während einer hyperglykämischen Clamp eine orale Glukoselösung oder Mahlzeit verabreicht. Durch Anpassung der Glukoseinfusion wird der Blutzucker dabei konstant gehalten und der Anstieg der Insulinsekretion durch den oralen Stimulus kann als Inkretineffekt ausgewertet werden. Diese Technik ist zwar etwas anspruchsvoller, hat aber den Vorteil an einem Untersuchungstag durchgeführt werden zu können und macht die Insulinspiegel aufgrund gleichbleibender Glukosewerte besser vergleichbar. Da diese beiden Techniken noch nie innerhalb einer Kohorte verglichen wurden, führten wir bei 10 Gesunden Probanden sowohl die klassische Methode über 2 Tage, als auch die Clamp-Methode durch. Dabei zeigten sich

vergleichbare Ergebnisse für den Inkretineffekt und reproduzierbare Messungen für die einzelnen Individuen. Zudem konnten wir zeigen, dass der Effekt einer konstanten Hyperglykämie auf die Insulinsekretion durch einfache Berechnungen korrigiert werden kann und eine deutliche Verkürzung des Untersuchungsprotokolls mit einer geringeren Belastung der Probanden, eine zuverlässige Bestimmung des Inkretineffekts erlaubt [**Publikation 4: (Aulinger and D'Alessio Am J Physiol Endocrinol Metab 2023)**].

Inkretinbasierte Diabetestherapien

Die glukoseabhängige Stimulation der Insulinsekretion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes sowie der anorektische Effekt von GLP-1 haben das Inkretinsystem zügig in den Fokus pharmakologischer Therapieansätze gerückt. Dabei wurden zwei grundsätzliche Strategien verfolgt: Endogenes GLP-1 und GIP werden sehr schnell durch das ubiquitäre Enzym Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) inaktiviert und verlieren dadurch ihre biologische Wirksamkeit. Die pharmakologische Hemmung dieses Enzyms hat sich als wirksam in der Diabetestherapie erwiesen und eine Vielzahl von oral verfügbaren „small molecule“ DPP4-Hemmern ist heute zugelassen und auf dem Markt. Ein zweiter Therapieansatz ist die Entwicklung verschiedener GLP-1r Agonisten, die ihrerseits resistent gegen den schnellen Abbau durch DPP4 sind. Diese Peptide müssen in der Regel parenteral verabreicht werden, zeigen aber eine größere Wirksamkeit bezüglich der Blutzuckersenkung und führen häufig zu einer ebenfalls gewünschten Gewichtsabnahme. Die in der Folge beschriebene kardioprotektive Wirkung einzelner Substanzen dieser Wirkstoffklasse hat die GLP-1r Agonisten zu einer wichtigen Säule der modernen Diabetestherapie gemacht. In der klinischen Praxis zeigt sich jedoch, dass obwohl die Therapie mit GLP-1r Agonisten grundsätzlich sinnvoll ist, einzelne Patienten kaum oder gar nicht davon profitieren.

Wir haben daher die β -Zell-Sensitivität für GLP-1 bei schlanken und adipösen Probanden untersucht. Hierfür wurde wieder eine hyperglykämische Clamp verwendet und in der Folge eine Infusion mit steigender GLP-1 Konzentration („GLP-1 Rampe“) verabreicht [**Publikation 5: (Aulinger, Vahl et al. J Clin Endocrinol Metab 2015)**]. Das Ansprechen der β -Zelle für die GLP-1 vermittelte Insulinfreisetzung wurde dann aus der Steigung der Insulinsekretionsrate bestimmt.

Diese Steigung war bei adipösen Probanden deutlich größer als bei schlanken, jedoch nach Korrektur für die Insulinresistenz der Adipösen praktisch identisch. Dennoch zeigte sich im Gesamtkollektiv auch unabhängig von der Insulinsensitivität eine starke interindividuelle Schwankung (>10-fach).

DPP4-Hemmer vermindern den Abbau von GLP-1 und GIP. Dennoch wurde GIP nach frühen pharmakologischen Versuchen als unwirksam bei Diabetikern betrachtet und der Fokus ausnahmslos auf GLP-1 gerichtet. Dabei haben die Studien mit dem GLP-1r Antagonisten Exendin-9 gezeigt, dass weitere Faktoren am Inkretineffekt von Diabetikern beteiligt sein müssen. Um die Veränderung des Inkretineffekts unter DPP4-Hemmung und den Anteil von GLP-1 daran zu bestimmen, führten wir eine randomisierte, doppelblinde, 4-fache cross-over Studie an 24 Typ 2 Diabetikern durch. Dabei wurde der Inkretineffekt unter DPP4-Hemmung vs. Placebo und GLP-1r-Blockade vs. NaCl-Infusion untersucht [**Publikation 6: (Aulinger, Bedorf et al. Diabetes 2014)**]. Wir konnten zeigen, dass der Inkretineffekt hierbei nur zu ca. 50% durch die GLP-1r Blockade reduziert war. Zudem war der positive Effekt des DPP4-Hemmers auf den Blutzucker und die Insulinsekretion auch unter Exendin-9 vorhanden. Damit wurde bewiesen, dass auch andere Faktoren neben GLP-1 auf den Inkretineffekt bei Diabetikern Einfluss nehmen und DPP4-Hemmer keineswegs ausschließlich über GLP-1 wirken. Leider war zu diesem Zeitpunkt kein zuverlässiger und spezifischer GIP-Rezeptor-Antagonist für humanphysiologische Studien verfügbar. Einstweilen konnte jedoch gezeigt werden, dass die GIPr Blockade ebenfalls eine Reduktion der Insulinantwort auf einen DPP4-Hemmer bei Diabetikern bedingt und somit unsere Ergebnisse bestätigen (Stensen, Gasbjerg et al. Diabetes 2022). Zudem konnte kürzlich gezeigt werden, dass ein GIPr Antagonist die Wirksamkeit des dualen Inkretinagonisten Tirzepatid in menschlichen Inselzellen deutlich abschwächt (El, Douros et al. Nat Metab 2023).

Präklinische Studien zur Erforschung der Wirkmechanismen von GLP-1 und DPP4-Hemmung

Obwohl humanphysiologische Studien sicherlich den Goldstandard für die Untersuchung der Pathophysiologie des Diabetes darstellen, lassen sich manche Fragestellungen besser in

präklinischen Modellen untersuchen. Die Tatsache, dass GLP-1 schnell inaktiviert wird, in der Zirkulation kaum messbar ist und relative hohe pharmakologische Dosen infundiert werden müssen, um einen insulinotropen Effekt zu beobachten, lassen Zweifel an einem endokrinen Mechanismus des Hormons GLP-1 aufkommen. Mehrere Autoren haben daher postuliert, dass GLP-1 eher im Sinne eines Neurotransmitters über vagale Afferenzen und Efferenzen die β -Zelle erreicht. Vorarbeiten aus unserem eigenen Labor haben dabei in Ratten den GLP-1r in Nervenendigungen des *N. vagus* im Bereich der Portalvene nachgewiesen und eine Verschlechterung der oralen Glukosetoleranz nach portaler Infusion eines GLP-1r-Antagonisten gezeigt (Vahl, Tauchi et al. *Endocrinology* 2007). In einer Studie mit männlichen Ratten wollten wir zeigen, dass die portale Infusion von GLP-1 einen stärkeren insulinotropen Effekt hat als die juguläre Infusion der gleichen Konzentration. Tatsächlich zeigte sich aber ein größerer Effekt von jugulär infundiertem GLP-1, was mit entsprechend höheren arteriellen Plasmaspiegeln von aktivem GLP-1 korrelierte. Auch die zusätzliche Gabe eines DPP4-Hemmers führte nicht zu einer vergleichbaren insulinotropen Wirkung von portalem und jugulärem GLP-1 und der Unterschied in den arteriellen GLP-1 Plasmakonzentrationen blieb bestehen [**Publikation 7: (Aulinger, Perabo et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020)**]. Damit konnten wir zwar keinen von der Portalvene ausgehenden neuroendokrinen Wirkmechanismus von GLP-1 nachweisen, diese Daten zeigen aber dass die Zweifel an einem endokrinen Wirkmechanismus berechtigt sind. Zudem scheinen im hepatischen Kreislauf neben DPP4 andere Peptidasen eine wichtige Rolle im Abbau von GLP-1 zu spielen. Dies suggeriert, dass auch DPP4-Hemmer ihre blutzuckersenkende Wirkung nicht primär über zirkulierendes GLP-1 vermitteln.

GLP-1 vermittelt nicht nur den Inkretineffekt an der β -Zelle, sondern auch einen anorektischen Effekt im ZNS. Ob dies auch unter physiologischen Bedingungen passiert ist unklar. Während GLP-1r Agonisten deutlich die Nahrungsaufnahme reduzieren und in klinischen Studien zu einer Gewichtsreduktion der Probanden führen, ist dies für DPP4-Hemmer nicht beschrieben. Eine mögliche Erklärung liegt in den unterschiedlichen Plasmaspiegeln von endogenem GLP-1 und den pharmakologischen GLP-1r Agonisten. Wir haben daher die Potenz von pharmakologischen Dosen von GLP-1 und dem Agonisten Exendin-4 in Mäusen und Ratten verglichen. Um den

Abbau von GLP-1 durch DPP4 zu verhindern, wurde DPP4 pharmakologisch (Vildagliptin) oder genetisch (DPP4 -/-) ausgeschaltet. Dennoch blieb ein deutlicher Unterschied im anorektischen Effekt von GLP-1 und Exendin-4 bestehen, der nicht allein durch pharmakokinetische Unterschiede zu erklären ist. Zudem führte die DPP4-Hemmung selbst in einem Ratten-Modell überschießender GLP-1 Sekretion (Roux-Y-Gastric Bypass) zu keiner zusätzlichen Reduktion der Nahrungsaufnahme [**Publikation 8: (Jessen, Aulinger et al. Endocrinology 2012)**].

Zusammenfassend haben die hier aufgeführten Publikationen der kumulativen Habilitationsarbeit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Inkretinphysiologie und Pharmakologie beigetragen. Die einzelnen Studien aus dem klinischen und präklinischen Bereich beleuchten dabei verschiedene Aspekte der Wirkung von GLP-1, stellen jedoch einen zusammenhängenden wissenschaftlichen Kontext dar. Insbesondere die humanphysiologischen Studien aus dem Labor von Prof. D'Alessio in Cincinnati (USA), sowie bei Prof. Göke in München konnten sehr gut publiziert werden und wurden aufgrund ihres proof-of-concept Designs bis heute zahlreich zitiert. Die weiter oben berichteten aktuellen Entwicklungen zur Pharmakologie des Inrektinsystems, prognostizieren ein anhaltendes, hohes wissenschaftliches Interesse an GLP-1 in den kommenden Jahren und die u.a. hier gelegten Grundlagen der Inkretinphysiologie.

Literatur

- Aulinger, B. A., A. Bedorf, G. Kutscherauer, J. de Heer, J. J. Holst, B. Goke and J. Schirra (2014). "Defining the role of GLP-1 in the enteroinsular axis in type 2 diabetes using DPP-4 inhibition and GLP-1 receptor blockade." Diabetes **63**(3): 1079-1092.
- Aulinger, B. A. and D. A. D'Alessio (2023). "Assessment of the incretin effect in healthy subjects: Concordance between clamp and OGTT methods." Am J Physiol Endocrinol Metab.
- Aulinger, B. A., M. Perabo, R. J. Seeley, K. G. Parhofer and D. A. D'Alessio (2020). "Rapid hepatic metabolism blunts the endocrine action of portally infused GLP-1 in male rats." Am J Physiol Endocrinol Metab **318**(2): E189-E197.
- Aulinger, B. A., T. P. Vahl, R. L. Prigeon, D. A. D'Alessio and D. A. Elder (2016). "The incretin effect in obese adolescents with and without type 2 diabetes: impaired or intact?" Am J Physiol Endocrinol Metab **310**(9): E774-781.
- Aulinger, B. A., T. P. Vahl, H. E. Wilson-Perez, R. L. Prigeon and D. A. D'Alessio (2015). "beta-Cell Sensitivity to GLP-1 in Healthy Humans Is Variable and Proportional to Insulin Sensitivity." J Clin Endocrinol Metab **100**(6): 2489-2496.
- Baggio, L. L. and D. J. Drucker (2007). "Biology of incretins: GLP-1 and GIP." Gastroenterology **132**(6): 2131-2157.
- Bayliss, W. M. and E. H. Starling (1902). "The mechanism of pancreatic secretion." J Physiol **28**(5): 325-353.
- Brown, J. C. (1971). "A gastric inhibitory polypeptide. I. The amino acid composition and the tryptic peptides." Can J Biochem **49**(2): 255-261.
- Campbell, J. E. and D. J. Drucker (2013). "Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action." Cell Metab **17**(6): 819-837.
- Campbell, J. E., T. D. Muller, B. Finan, R. D. DiMarchi, M. H. Tschop and D. A. D'Alessio (2023). "GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications." Cell Metab **35**(9): 1519-1529.
- Creutzfeldt, W. (1979). "The incretin concept today." Diabetologia **16**(2): 75-85.
- Drucker, D. J. (2018). "The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications." Diabetes **67**(9): 1710-1719.
- Drucker, D. J., J. F. Habener and J. J. Holst (2017). "Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides." J Clin Invest **127**(12): 4217-4227.
- Dupre, J. and J. C. Beck (1966). "Stimulation of release of insulin by an extract of intestinal mucosa." Diabetes **15**(8): 555-559.
- Dupre, J., S. A. Ross, D. Watson and J. C. Brown (1973). "Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man." J Clin Endocrinol Metab **37**(5): 826-828.
- Ebert, R., H. Unger and W. Creutzfeldt (1983). "Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoadsorption." Diabetologia **24**(6): 449-454.

- El, K., J. D. Douros, F. S. Willard, A. Novikoff, A. Sargsyan, D. Perez-Tilve, D. B. Wainscott, B. Yang, A. Chen, D. Wothe, C. Coupland, M. H. Tschop, B. Finan, D. A. D'Alessio, K. W. Sloop, T. D. Muller and J. E. Campbell (2023). "The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets." Nat Metab **5**(6): 945-954.
- Elrick, H., L. Stimmler, C. J. Hlad, Jr. and Y. Arai (1964). "PLASMA INSULIN RESPONSE TO ORAL AND INTRAVENOUS GLUCOSE ADMINISTRATION." J Clin Endocrinol Metab **24**: 1076-1082.
- ElSayed, N. A., G. Aleppo, V. R. Aroda, R. R. Bannuru, F. M. Brown, D. Bruemmer, B. S. Collins, M. E. Hilliard, D. Isaacs, E. L. Johnson, S. Kahan, K. Khunti, J. Leon, S. K. Lyons, M. L. Perry, P. Prahalad, R. E. Pratley, J. J. Seley, R. C. Stanton, R. A. Gabbay and A. on behalf of the American Diabetes (2023). "9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023." Diabetes Care **46**(Suppl 1): S140-S157.
- Frias, J. P., M. J. Davies, J. Rosenstock, F. C. Perez Manghi, L. Fernandez Lando, B. K. Bergman, B. Liu, X. Cui, K. Brown and S.-. Investigators (2021). "Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes." N Engl J Med **385**(6): 503-515.
- Heding, L. G. (1971). "Radioimmunological determination of pancreatic and gut glucagon in plasma." Diabetologia **7**(1): 10-19.
- Holst, J. J., L. G. Heding and J. F. Rehfeld (1973). "Gut glucagon and reactive hypoglycaemia." Lancet **1**(7810): 1008.
- Holst, J. J., C. Orskov, O. V. Nielsen and T. W. Schwartz (1987). "Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut." FEBS Lett **211**(2): 169-174.
- Jastreboff, A. M., L. J. Aronne, N. N. Ahmad, S. Wharton, L. Connery, B. Alves, A. Kiyosue, S. Zhang, B. Liu, M. C. Bunck, A. Stefanski and S.-. Investigators (2022). "Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity." N Engl J Med **387**(3): 205-216.
- Jastreboff, A. M., L. M. Kaplan, J. P. Frias, Q. Wu, Y. Du, S. Gurbuz, T. Coskun, A. Haupt, Z. Milicevic, M. L. Hartman and I. Retatrutide Phase 2 Obesity Trial (2023). "Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity - A Phase 2 Trial." N Engl J Med **389**(6): 514-526.
- Jessen, L., B. A. Aulinger, J. L. Hassel, K. J. Roy, E. P. Smith, T. M. Greer, S. C. Woods, R. J. Seeley and D. A. D'Alessio (2012). "Suppression of food intake by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: relative potencies and role of dipeptidyl peptidase-4." Endocrinology **153**(12): 5735-5745.**
- Kreymann, B., G. Williams, M. A. Ghatei and S. R. Bloom (1987). "Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man." Lancet **2**(8571): 1300-1304.
- La Barre, J. (1932). "Sur les possibilite´s d'un traitement du diabète par l'incrétine." Bull Acad R Med Belg **12**: 620-634.
- Marso, S. P., G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen, P. Kristensen, J. F. E. Mann, M. A. Nauck, S. E. Nissen, S. Pocock, N. R. Poulter, L. S. Ravn, W. M. Steinberg, M. Stockner, B. Zinman, R. M. Bergenstal and J. B. Buse (2016). "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." New England Journal of Medicine **375**(4): 311-322.
- McIntyre, N., C. D. Holdsworth and D. S. Turner (1964). "NEW INTERPRETATION OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE." Lancet **2**(7349): 20-21.

McIntyre, N., C. D. Holdsworth and D. S. Turner (1965). "Intestinal factors in the control of insulin secretion." J Clin Endocrinol Metab **25**(10): 1317-1324.

Mojsov, S., G. C. Weir and J. F. Habener (1987). "Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas." J Clin Invest **79**(2): 616-619.

Moore, B. (1906). "On the treatment of Diabetes mellitus by acid extract of Duodenal Mucous Membrane." Biochem J **1**(1): 28-38.

Muller, T. D., B. Finan, S. R. Bloom, D. D'Alessio, D. J. Drucker, P. R. Flatt, A. Fritsche, F. Gribble, H. J. Grill, J. F. Habener, J. J. Holst, W. Langhans, J. J. Meier, M. A. Nauck, D. Perez-Tilve, A. Pocai, F. Reimann, D. A. Sandoval, T. W. Schwartz, R. J. Seeley, K. Stemmer, M. Tang-Christensen, S. C. Woods, R. D. DiMarchi and M. H. Tschoop (2019). "Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)." Mol Metab **30**: 72-130.

Nauck, M., F. Stockmann, R. Ebert and W. Creutzfeldt (1986). "Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes." Diabetologia **29**(1): 46-52.

Nauck, M. A., M. M. Heimesaat, C. Orskov, J. J. Holst, R. Ebert and W. Creutzfeldt (1993). "Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus." J Clin Invest **91**(1): 301-307.

Pi-Sunyer, X., A. Astrup, K. Fujioka, F. Greenway, A. Halpern, M. Krempf, D. C. Lau, C. W. le Roux, R. Violante Ortiz, C. B. Jensen and J. P. Wilding (2015). "A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management." N Engl J Med **373**(1): 11-22.

Salehi, M., B. Aulinger and D. A. D'Alessio (2012). "Effect of glycemia on plasma incretins and the incretin effect during oral glucose tolerance test." Diabetes **61(11): 2728-2733.**

Salehi, M., B. Aulinger, R. L. Prigeon and D. A. D'Alessio (2010). "Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes." Diabetes **59(6): 1330-1337.**

Sims, E. K., A. L. J. Carr, R. A. Oram, L. A. DiMeglio and C. Evans-Molina (2021). "100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy." Nat Med **27**(7): 1154-1164.

Stensen, S., L. S. Gasbjerg, M. M. Rosenkilde, T. Vilsboll, J. J. Holst, B. Hartmann, M. B. Christensen and F. K. Knop (2022). "Endogenous Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Contributes to Sitagliptin-Mediated Improvement in beta-Cell Function in Patients With Type 2 Diabetes." Diabetes **71**(10): 2209-2221.

Vahl, T. P., M. Tauchi, T. S. Durler, E. E. Elfers, T. M. Fernandes, R. D. Bitner, K. S. Ellis, S. C. Woods, R. J. Seeley, J. P. Herman and D. A. D'Alessio (2007). "Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats." Endocrinology **148**(10): 4965-4973.

Abdrucke der wissenschaftlichen Arbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

Publikation 1

**Effect of Endogenous GLP-1 on Insulin Secretion in
Type 2 Diabetes**

Salehi M, **Aulinger B**, Prigeon RL, D'Alessio DA

Diabetes 59:1330-1337, 2010

doi: 10.2337/db09-1253

Publikation 2

**Effect of Glycemia on Plasma Incretins and the
Incretin Effect During Oral Glucose Tolerance Test**

Salehi M, **Aulinger B**, D'Alessio DA

Diabetes 61:2728-2733, 2012

doi: 10.2337/db11-1825

Publikation 3

The incretin effect in obese adolescents with and without type 2 diabetes: impaired or intact?

Aulinger BA*, Vahl TP* Prigeon RL, D'Alessio DA, Elder DA

***Am J Physiol Endocrinol Metab* 310:E774-E781, 2016**

doi: 10.1152/ajpendo.00496.2015

* equal contribution

Publikation 4

**Assessment of the incretin effect in healthy subjects:
Concordance between clamp and OGTT methods**

Aulinger BA, D'Alessio DA

***Am J Physiol Endocrinol Metab. 2023 Sep 13. Epub ahead of
print.***

doi: 10.1152/ajpendo.00104.2022

Publikation 5

β -cell Sensitivity to GLP-1 in Healthy Humans is Variable and Proportional to Insulin Sensitivity

Aulinger BA, Vahl TP, Wilson-Pérez HE, Prigeon RL, D'Alessio DA

***J Clin Endocrinol Metab* 100(6):2489-2496, 2015**

doi: 10.1210/jc.2014-4009

Publikation 6

Defining the Role of GLP-1 in the Enteroinsular Axis in Type 2 Diabetes Using DPP-4 Inhibition and GLP-1 Receptor Blockade

Aulinger BA, Bedorf A, Kutscherauer G, de Heer J, Holst JJ,
Göke B, Schirra J

Diabetes 63:1079-1092, 2014

doi: 10.2337/db13-1455

Publikation 7

Rapid hepatic metabolism blunts the endocrine action of portally infused GLP-1 in male rats

Aulinger BA, Perabo M, Seeley RJ, Parhofer KG, D'Alessio DA

***Am J Physiol Endocrinol Metab* 318: E189–E197, 2020**

doi: 10.1152/ajpendo.00298.2019

Publikation 8

Suppression of Food Intake by Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Relative Potencies and Role of Dipeptidyl Peptidase-4

Jessen L*, **Aulinger BA***, Hassel JL, Roy KJ, Smith EP, Greer TM, Woods SC, Seeley RJ, D'Alessio DA

Endocrinology 153: 5735–5745, 2012

doi: 10.1210/en.2012-1358

* equal contribution