**Inkretin-basierte Ko- und Tri-Agonisten**

**Innovative Polypharmakologie zur Behandlung von Adipositas und Diabetes**

**Inkretin-based co- and tri-Agonists**

**Innovative polypharmacology for the treatment of obesity and diabetes**

Alexandra Harger1,2, Kerstin Stemmer1,2, Matthias H. Tschöp2,3,4, Timo D. Müller1,2

1 Institut für Diabetes und Adipositas, Helmholtz, Diabetes Center (HDC), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Deutschland

2 Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland

3 Lehrstuhl für Stoffwechselerkrankungen, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, München, Deutschland

4 Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg, Deutschland

Zusammenfassung

*Hintergrund*. Mit der globalen Zunahme an Übergewicht und Fettleibigkeit steigt auch die Prävalenz von Typ-2 Diabetes. Von chirurgischen Maßnahmen abgesehen bringen verfügbare Therapieansätze oft nicht den gewünschten Erfolg. Daher sind innovative pharmakologische Ansätze gefragt, welche idealerweise die Therapie beider Erkrankungen zum Ziel hat.

*Ziel der Arbeit*. Es soll ein Überblick über spezielle in Entwicklung befindliche Therapien zur Behandlung von Adipositas und Diabetes gegeben werden.

*Material und Methoden*. Arbeiten zu Ko- und Tri-Agonisten zur Behandlung von Adipositas und Diabetes werden vorgestellt und diskutiert.

*Ergebnisse*. Unlängst wurden Peptide entwickelt, welche durch Sequenzhybridisierung die Rezeptoren von bis zu drei Hormonen aktivieren und somit deren positive Effekte in einem einzigen Molekül vereinen. In präklinischen Studien erwiesen sich Polyagonisten mit Aktivität an den Rezeptoren für das Glukagon-ähnliche Peptid-1 (GLP-1), Glukagon sowie das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) als vielversprechend zur Behandlung von Adipositas und Diabetes. Positive Effekte zeigte auch der GLP-1-vermittelte Transport von kerngesteuerten Hormonen wie Östrogen oder Dexamethason.

*Diskussion*. Ko- und Tri-Agonisten stellen einen neuen vielversprechenden Ansatz in der Entwicklung neuer Pharmakotherapien dar.

*Schlüsselwörter*. Adipositas, Diabetes, Multihormonbehandlung, Blutzuckerregulation, Glucagon-like Peptid 1

Abstract

*Background*. The worldwide rise in overweight and obesity is paralleled by an increasing prevalence of type-2 diabetes. Apart from bariatric surgery, treatment options to decrease body weight are often underwhelming. Innovative pharmacological options are required to cope with the global “Diabesity” pandemic.

*Objectives*. We here discuss certain novel pharmacological approaches, with a special focus on polyagonist-based pharmacotherapies.

*Materials and methods*. Articles on co- and tri-agonists for the treatment of obesity and diabetes are discussed.

*Results*. For the treatment of obesity and type-2 diabetes, unimolecular peptides have been developed. Such peptides activate the receptors of multiple hormones and bundle their positive effects in one single molecule. In preclinical studies, polyagonists targeting the receptors for glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucagon, or glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) were promising to reduce body weight and blood glucose. Also GLP-1-mediated delivery of the nuclear hormones estrogen or dexamethasone yielded beneficial effects in preclinical studies of obesity.

*Conclusions*. Polyagonists represent an innovative strategy for the development of novel pharmacotherapies to treat obesity and diabetes.

Keywords. Obesity, diabetes, multihormone treatment, blood glucose regulation, glucagon-like peptide 1

Hinführung zum Thema

Adipositas und Typ-2 Diabetes stellen weltweit eine zunehmende Belastung unserer Gesundheit dar. Chirurgische Maßnahmen sind bislang die wirkungsvollste Therapie, sind jedoch invasiv, zumeist nicht reversibel und oft nur einer kleinen Anzahl extrem bedürftiger Menschen vorbehalten. Neuartige Pharmakotherapien, welche die gewichtsreduzierende und antidiabetische Wirkungen verschiedener Hormone in sich vereinen, stellen einen innovativen Ansatz zur Entwicklung neuer pharmakologischer Therapien dar.

Epidemiologie und Pathogenese

Seit langem benennt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Übergewicht und Adipositas als wachsendes Problem unserer Gesellschaft. Überwicht droht mittlerweile Risikofaktoren wie Unterernährung, Rauchen und Infektionskrankheiten zu überholen. Mit der wachsenden Prävalenz von Übergewicht steigt das Risiko für mit Adipositas vergesellschaftete Begleiterkrankungen, wie etwa koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck, bestimmte (v.a. gastrointestinale) Krebserkrankungen sowie Typ-2 Diabetes (T2DM) [30]. Zunehmend sind auch Länder mit mittleren und niedrigen Einkommen betroffen. Im Jahr 2016 waren weltweit mehr als 40% der Erwachsenen übergewichtig, 13% davon waren adipös. Zudem starben 1,6 Millionen Menschen an den Folgen des Diabetes [29].

Auch in Deutschland ist die Prävalenz von Adipositas und T2DM unverändert steigend. Nach Angaben des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung leiden in Deutschland ca. 9,5% der Bevölkerung an T2DM und jährlich werden ca. 500.000 Personen neu diagnostiziert. Die medizinische Versorgung dieser Patienten belastet unser Gesundheitssystem: in Deutschland sind die Behandlungskosten für Patienten mit T2DM etwa doppelt so hoch wie für Personen ohne Diabeteserkrankung [6].

Behandlung von Adipositas

Grundlage der Adipositastherapie (Basistherapie) ist eine Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie. Ziel ist die tägliche Energiezufuhr durch hypokalorische Ernährung zu reduzieren und dabei gleichzeitig den Energieumsatz durch Bewegungssteigerung zu erhöhen [5]. Ein moderater Gewichtsverlust von 5 - 10% führt bereits zu klinisch relevanten Stoffwechselveränderungen, wie etwa der Erhöhung der Insulinsensitivität, der verbesserten Funktion der pankreatischen Betazellen sowie der Verringerung der hepatischen Lipidakkumulation [16]. Zur nachhaltigen Gewichtsreduktion bedarf es aber zumeist einer unterstützenden Pharmakotherapie. Zur pharmakologischen Behandlung von Adipositas empfiehlt die Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) den Einsatz von Orlistat in Kombination mit der Basistherapie. Orlistat reduziert die Absorption von Nahrungsfetten durch Inhibition der Pankreaslipase. Häufige Nebenwirkungen sind u.a. Fettstühle, Blähungen sowie Durchfall, weshalb Orlistat nur zeitlich begrenzt eingenommen werden sollte.

Saxenda® (Liraglutid 3mg, Novo Nordisk, Bagsværd, Dänemark), ein Agonist am Rezeptor für das Glukagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1), ist seit 2015 in Europa zur Behandlung der Adipositas zugelassen. Die gewichtsreduzierende Wirkung von Saxenda beruht u.a. auf seiner Fähigkeit über zentralnervöse Mechanismen den Appetit zu zügeln. Der durch Saxenda® induzierte Gewichtsverlust liegt bei ca. 5-10% nach 52 wöchiger Behandlung [20].

Im Jahr 2018 wurde Mysimba® (Orexigen Therapeutics, La Jolla, Kalifornien, USA) für die Behandlung von Adipositas in Deutschland zugelassen. Mysimba® ist eine Kombination aus dem Opoidantagonisten Naltrexon und dem Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer Bupropion. Mysimba® senkt den Appetit u.a. durch die verstärkte Freisetzung des α-Melanozyten-stimulierenden Hormon (α-MSH) aus Proopiomelanokortin-Neuronen (POMC) des Hypothalamus. Der appetitzügelnde Effekt von α-MSH beruht dabei auf seiner agonistischen Aktivität am Melanokortin-4-Rezeptor (MC4R) im Hypothalamus. Klinische Studien zeigen einen Gewichtsverlust von 10,7% nach 76 wöchiger Behandlung mit Naltrexon/Bupropion [28].

Unimolekulare Polyagonisten zur Behandlung des Metabolischen Syndroms

Das körpereigene Inkretinhormon GLP-1 wird vorwiegend von L-Zellen im Ileum und Kolon produziert und nach Stimulation durch Nahrungsreize (v.a. Glukose) in den Blutkreislauf sezerniert. Im Pankreas verstärkt GLP-1 die glukoseabhängige Sekretion von Insulin aus den Betazellen. Zudem hemmt GLP-1 die Sekretion von Glukagon aus den Alphazellen des Pankreas und vermindert so die Glukoseproduktion in der Leber. Dadurch trägt GLP-1 signifikant zu einer Verminderung des Blutzuckers bei. Darüber hinaus senkt GLP-1 die Magenperistaltik, verringert über zentralnervöse Mechanismen das Körpergewicht durch Inhibition der Nahrungsaufnahme und stimuliert in Nagetieren die Proliferation von Betazellen [1]. Zahlreiche biochemisch modifizierte GLP-1 Analoga werden derzeit erfolgreich für die Behandlung des Typ-2 Diabetes eingesetzt. Je nach biochemischer Modifikationen haben diese Moleküle eine Halbwertszeit (HWZ) von bis zu 160 Std, was im Vergleich zum natürlichen GLP-1 (HWZ 2-3 min) eine enorme Verbesserung darstellt. Zu den verfügbaren GLP-1 Mimetika gehören u.a. Exenatide (Bayetta®, Amylin Pharmaceuticals Inc., San Diego, Kalifornien, USA), Liraglutid (Victoza®, Novo Nordisk), Dulaglutid (Trulicity®, Eli Lilly & Co, Indianapolis, Indiana, USA) und Semaglutid (Ozempic®, Novo Nordisk). Die meisten GLP-1 Analoga führen zu einer Gewichtsreduktion von <10% [26]. Die gewichtsreduzierende Wirkung ist dabei durch das dosis-abhängige Auftreten von Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Erbrechen und Durchfall eingeschränkt [17]. Das Grundprinzip GLP-1-basierter polypharmakologischer Ansätze besteht darin, die Wirkung verschiedener Hormone in einem einzigen Molekül zu vereinen um so den Gewichtsverlust bei tolerablen Dosierungen zu maximieren.

GLP-1/Glukagon Ko-Agonist

Glukagon wird bei niedrigem Blutzuckerspiegel von den Alphazellen des Pankreas sezerniert [19]. Glukagon war lange Ziel antagonistischer Therapieansätze, da es durch Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse den Blutzuckerspiegel erhöht. Im Zuge dieser Bemühungen wurden beachtliche Erfolge verzeichnet [15, 25]. Nebeneffekte waren u.a. erhöhter Blutdruck, Gewichtszunahme und Anstieg von Cholesterin [13].

Glukagon erniedrigt das Körpergewicht durch Stimulation der Lipolyse, Inhibition der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Energieumsatzes [19]. Diese Eigenschaften machen Glukagon für die Adipositasbehandlung interessant, jedoch steht diesen positiven Eigenschaften die Erhöhung des Blutzuckers entgegen. Das Prinzip des GLP-1/Glukagon Ko-Agonisten war deshalb, dass die gewichtssenkende Wirkung von GLP-1 mit den lipolytischen und thermogenetischen Eigenschaften von Glukagon das Körpergewicht senkt während die Blutzuckersenkende Wirkung von GLP-1 dem diabetogenen Potential von Glukagon entgegenwirkt [19]. Durch die Fusion von GLP-1 und Glukagon zu einem unimolekularen Ko-Agonisten gelang es, die positiven Eigenschaften des Glukagons auf den Fett- und Energiestoffwechsel zu erhalten und gleichzeitig dessen hyperglykämische Wirkung durch GLP-1 abzudämpfen. Der erste GLP-1/Glukagon Ko-Agonist basierte auf der Peptidsequenz von Glukagon, in welche stufenweise GLP-1 Aminosäuen integriert wurden. Das Resultat war ein Molekül welches gleichermaßen beide Rezeptoren anspricht. Der GLP-1/Glukagon Ko-Agonist bewirkte in Diät-induziert adipösen Mäusen eine Normalisierung des Körpergewichtes innerhalb von 4 Wochen, was vorwiegend auf eine Reduktion der Körperfettmasse zurückzuführen war. Zugleich verbesserte das Molekül die Glukosetoleranz sowie die hepatische Steatose [3].

Ein ähnliches Molekül wurde auf der Basis von Oxyntomodulin entwickelt, einem Peptid aus der Glukagonfamilie, welches zusammen mit GLP-1 aus L-Zellen sekretiert wird. Oxyntomodulin aktiviert die Rezeptoren für GLP-1 sowie Glukagon, zeigt jedoch stärkere Aktivität am GLP-1 Rezeptor. Der Oxyntomodulin-basierte Ko-Agonist zeigte ebenfalls eine starke Reduktion des Körpergewichtes, einhergehend mit einer Verbesserung der Glukosetoleranz und Verbesserung der Blutglukosespiegel [22]. Über die Jahre wurden verschiedene weitere GLP-1/Glukagon Ko-Agonisten entwickelt und deren Potential zur Behandlung von Adipositas und Diabetes wurde eindrucksvoll in Mäusen, nicht-humanen Primaten und nunmehr auch Menschen bestätigt [14, 24]. Mehrere dieser Ko-Agonisten befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung.

GLP-1/GIP Ko-Agonist

Das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wird nach Nahrungsstimuli (v.a. Lipiden) aus K-Zellen des Duodenum und Jejunum sezerniert. Ähnlich GLP-1 stimuliert GIP die Insulinsekretion im Pankreas. Unter normo- sowie hypoglykämischen Bedingungen kann GIP jedoch auch die Glukagonsekretion stimulieren [19]. Aufgrund seiner bivalenten Funktion im Glukosestoffwechsel ist GIP auch für die pharmakologische Behandlung des Typ-2 Diabetes interessant. Das Potential von GIP wird jedoch kontrovers diskutiert. Mäuse mit Funktionsverlust des GIP Rezeptors (GIPR KO Mäuse) sind resistent gegenüber Diät-induzierter Adipositas [18]. Patienten mit Typ-2 Diabetes zeigen zudem eine verminderte GIP-stimulierte Insulinsekretion [27]. Zudem erhöht GIP *in vitro* die Akkumulation von Lipiden durch Stimulation der Lipogenese [21]. Aufgrund dieser Beobachtungen wird Antagonisten am GIP Rezeptor ein gewisses pharmakologisches Potential zur Behandlung der Adipositas zugesprochen. Mehrere GIP Antagonisten sind derzeit in klinischer Entwicklung. Dem gegenüber zeigen andere Studien, dass GIP das Körpergewicht senkt [8]. Sowohl GIPR Agonisten wie auch Antagonisten zeigen also positive Wirkung auf den Zucker- und Energiestoffwechsel.

Das Prinzip GLP-1 und GIP in einem Molekül zu vereinen, basierte auf der Hypothese, dass beide Inkretinhormone zusammen den Zuckerstoffwechsel nachhaltig verbessern, wobei die gewichtssenkende Wirkung von GLP-1 der potentiell adipogenen Wirkung von GIP entgegenwirkt. Gestützt wurde diese Hypothese durch die Beobachtung, dass die gleichzeitige Gabe beider Hormone das Körpergewicht sowie die Glukosetoleranz Diät-induziert adipöser Mäuse senkt, und dies sogar stärker als die alleinige Gabe der einzelnen Hormone [7]. Der GLP-1/GIP Ko-Agonist zeigte in Mäusen eine stärkere Reduktion von Körpergewicht und Blutzucker als die Behandlung mit Liraglutid oder Exenatid. Die positiven Effekte des Ko-Agonisten konnten anschließend in Ratten sowie nicht-humanen Primaten bestätigt werden [7]. In ersten klinischen Studien wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des GLP-1/GIP Ko-Agonisten u.a. in Typ-2 diabetischen Patienten bestätigt [11, 23]. In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie in Typ-2 Diabetikern bewies ein solcher Ko-Agonist (LY3298176, Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, USA) unlängst deutlich bessere Wirksamkeit im Hinblick auf Glukoseregulation und Gewichtsreduktion als Dulaglutid bei vergleichbarem Toleranzprofil [12]. Abhängig von der Dosierung verbesserte der GLP-1/GIP KO-Agonist den HbA1c um bis zu 2,4%. Mehr als 20% der mit dem Ko-Agonisten behandelten Patienten erreichte zudem einen Gewichtsverlust von mehr als 15%, bei der Behandlung mit Dulaglutide gelang dies nur 2% der Patienten [12].

GLP-1/GIP/Glukagon Triple-Agonist

Basierend auf dem Erfolg der Ko-Agonisten wurde ein Peptid entwickelt, welches die Wirkung von GLP-1, GIP und Glukagon in einem einzigen Molekül vereint. Dieser Tri-Agonist aktiviert nicht nur gleichermaßen die Rezeptoren für GLP-1, GIP und Glukagon, er ist auch 10-fach potenter an jedem der drei Rezeptoren [9]. Dies erlaubt die Verwendung sehr geringer Dosierungen, was sich potentiell positiv auf die Sicherheit und Toleranz des Wirkstoffs auswirkt. In fettleibigen Mäusen führte die 4-wöchige Behandlung mit dem Tri-Agonisten zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichtes. Bei gleicher Dosierung zeigte sich der Tri-Agonist sogar effektiver in der Gewichtsreduktion als der GLP-1/GIP Ko-Agonist. Wie der GLP-1/GIP Ko-Agonist verbesserte auch der Tri-Agonist die Glukosetoleranz, zeigte jedoch eine noch stärkere Verbesserung von Insulinsensitivität (HOMA-IR), Cholesterin und Leberfett [9]. Mehrere Tri-Agonisten befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung [1].

Hybride aus Peptiden und kerngesteuerten Hormonen

Kerngesteuerte Hormone wie z.B. Östrogen haben zahlreiche positive Eigenschaften auf den Stoffwechsel. So senkt Östrogen u.a. über Signalmechanismen im Gehirn die Nahrungsaufnahme, während gleichzeitig der Energieverbrauch erhöht wird. Östrogen verbessert auch den Glukosestoffwechsel durch Stimulation der Insulinproduktion in den Betazellen des Pankreas bei gleichzeitiger Inhibition der hepatischen Glukoseproduktion. Östrogen hat jedoch besonders im Uterus und Brustgewebe ein gewisses mitogenes und karzinogenes Potential, was dessen pharmakologische Verwendung zur Behandlung von Adipositas einschränkt. Um Östrogen zur Behandlung von Adipositas und Diabetes zu nutzen, müsste man Östrogen gezielt nur in solche Gewebe transportieren, in welchen es positive Wirkung auf den Energiestoffwechsel hat, und es gleichzeitig aus Geweben wie dem Uterus und Brustgewebe fernhalten. Genau auf dieser Strategie basierte die Entwicklung eines GLP-1/Östrogen Hybrids [10]. Durch die stabile kovalente Bindung von Östrogen an GLP-1 gelangt Östrogen nur in solche Zellen, welche den GLP-1 Rezeptor besitzen, nicht jedoch in Zellen, welche den Rezeptor für GLP-1 nicht besitzen (wie etwa der Uterus oder das Brustgewebe). Die Wirkung dieses GLP-1/Östrogen Konjugates auf den Zucker- und Energiestoffwechsel wurde unlängst im Tiermodell bestätigt. So verbesserte die tägliche Behandlung fettleibiger Mäuse mit diesem Molekül innerhalb weniger Tage das Körpergewicht, sowie den Cholesterin- und Blutzuckerspiegel. Wie zu erwarten zeigte das Molekül dabei keine mitogene oder onkogene Wirkung im GLP-1 Rezeptor negativen Uterus und Brustgewebe der Mäuse [10].

Kürzlich wurde ein Hybridmolekül entwickelt, welches das kerngesteuerte Hormon Dexamethason kovalent an GLP-1 bindet. Das Prinzip dieses Moleküls bestand darin, die entzündungshemmende Wirkung von Dexamethason auf solche Zellen zu konzentrieren welche den Rezeptor für GLP-1 ausbilden, wie beispielsweise das Gehirn und das Pankreas [2]. Die tägliche Behandlung mit diesem Konjugat führte in Diät-induziert adipösen Mäusen rasch zur nachhaltigen Reduktion des Körpergewichts [4].

Das goldene Zeitalter der Multiagonisten

Zusammenfassend stellt die Entwicklung polyagonistisch wirkender Moleküle eine vielversprechende Strategie für die Behandlung von Adipositas und Diabetes dar. Zahlreiche solcher Ko-Agonisten befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung.

Fazit für die Praxis

* Trotz einiger Medikamentenneuzulassungen und verstärkter Aufklärung unter der Bevölkerung steigen die Prävalenzen von Adipositas und Typ 2 Diabetes weiter an
* Zur Zeit sind in Europa 3 Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas zugelassen: Orlistat, Liraglutide und Naltrexon/Bupropion.
* Die effektivste Therapie gegen Fettleibigkeit und T2DM ist nach wie vor der Magenbypass – mit begrenzter Indikation und substanziellen Risiken einer invasiven Intervention.
* Unimolekulare Polyagonisten zur gleichzeitigen Behandlung von Adipositas und Diabetes zeigten beeindruckende Ergebnisse in präklinischen Studien.
* Durch die Verbindung von bis zu 3 Hormonen in einem Molekül und deren synergistische Wirkung kann die Dosis pro Hormon verringert und dadurch Nebenwirkungen minimiert werden.
* Die Duo-Aktivatoren basierend auf GLP-1/GIP und GLP-1/Glukagon bewiesen auch in Phase 2 klinischen Studien zum Teil überlegene Effektivität bei der Reduktion der Nüchtern-Plasmaglukose, HbA1c und Körpergewicht.

Korrespondenzadresse

PD Dr. T. D. Müller

Institut für Diabetes und Adipositas, Helmholtz Diabetes Center, Helmholtz Zentrum München

Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg, Deutschland

timo.mueller@helmholtz-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenskonflikt.** A. Harger, K. Stemmer und T. D. Müller geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. M. H. Tschöp ist Berater von ERX Pharmaceuticals, Inc., MA, USA.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Abkürzungsverzeichnis

|  |  |
| --- | --- |
| α-MSH | Alpha-Melanozyten stimulierendes Hormon |
| DAG | Deutsche Adipositas-Gesellschaft |
| GIP | Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid |
| GIPR | Glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid Rezeptor |
| GLP-1 | Glukagon-ähnliches Peptid-1 |
| HOMA-IR | „Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance“ |
| HWZ | Halbwertszeit |
| KO | „Knock-out“ |
| MC4R | Melanokortin 4 Rezeptor |
| POMC | Proopiomelanokortin |
| T2DM | Typ-2 Diabetes mellitus |
| WHO | „World Health Organization“ |

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Effekte von GLP-1, GIP und Glukagon auf den Stoffwechsel. Adaptiert unter Verwendung von pch.vector / Freepik.

Referenzen

1. Brandt SJ, Kleinert M, Tschop MH et al. (2018) Are peptide conjugates the golden therapy against obesity? J Endocrinol 238:R109-R119

2. Campbell JE, Drucker DJ (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab 17:819-837

3. Day JW, Ottaway N, Patterson JT et al. (2009) A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. Nature Chemical Biology 5:749-757

4. Decarie-Spain L, Fisette A, Zhu Z et al. (2019) GLP-1/dexamethasone inhibits food reward without inducing mood and memory deficits in mice. Neuropharmacology 151:55-63

5. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Prävention und Therapie der Adipositas. https://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001l\_S3\_Adipositas\_Praevention\_Therapie\_2014-11.pdf. Zugegriffen: 13 Mai 2019

6. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Hilfe (2019) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/20181114gesundheitsbericht\_2019.pdf. Zugegriffen: 13 Mai 2019

7. Finan B, Ma T, Ottaway N et al. (2013) Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. Sci Transl Med 5:209ra151

8. Finan B, Muller TD, Clemmensen C et al. (2016) Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. Trends Mol Med 22:359-376

9. Finan B, Yang B, Ottaway N et al. (2015) A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. Nature Medicine 21:27-36

10. Finan B, Yang B, Ottaway N et al. (2012) Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome. Nat Med 18:1847-1856

11. Frias JP, Bastyr EJ, Vignati L et al. (2017) The Sustained Effects of a Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist, NNC0090-2746, in Patients with Type 2 Diabetes. Cell Metabolism 26:343-352.e342

12. Frias JP, Nauck MA, Van J et al. (2018) Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. The Lancet 392:2180-2193

13. Guzman CB, Zhang XM, Liu R et al. (2017) Treatment with LY2409021, a glucagon receptor antagonist, increases liver fat in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 19:1521-1528

14. Henderson SJ, Konkar A, Hornigold DC et al. (2016) Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. Diabetes, Obesity and Metabolism 18:1176-1190

15. Kazda CM, Ding Y, Kelly RP et al. (2016) Evaluation of efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist LY2409021 in patients with type 2 diabetes: 12-and 24-week phase 2 studies. Diabetes Care 39:1241-1249

16. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J et al. (2016) Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. Cell Metab 23:591-601

17. Marino AB, Cole SW, Nuzum DS (2014) Alternative dosing strategies for liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm 71:223-226

18. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N et al. (2002) Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat Med 8:738-742

19. Müller TD, Finan B, Clemmensen C et al. (2017) The New Biology and Pharmacology of Glucagon. Physiological Reviews 97:721-766

20. O'neil PM, Birkenfeld AL, Mcgowan B et al. (2018) Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. The Lancet 392:637-649

21. Oben J, Morgan L, Fletcher J et al. (1991) Effect of the entero-pancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36) amide, on fatty acid synthesis in explants of rat adipose tissue. J Endocrinol 130:267-272

22. Pocai A, Carrington PE, Adams JR et al. (2009) Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. Diabetes 58:2258-2266

23. Schmitt C, Portron A, Jadidi S et al. (2017) Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 19:1436-1445

24. Tillner J, Posch MG, Wagner F et al. (2019) A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: Results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 21:120-128

25. Vajda EG, Logan D, Lasseter K et al. (2017) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of the glucagon receptor antagonist LGD-6972 in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism 19:24-32

26. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE et al. (2012) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 344:d7771

27. Vilsboll T, Knop FK, Krarup T et al. (2003) The pathophysiology of diabetes involves a defective amplification of the late-phase insulin response to glucose by glucose-dependent insulinotropic polypeptide-regardless of etiology and phenotype. J Clin Endocrinol Metab 88:4897-4903

28. Wilding JP (2017) Combination therapy for obesity. Journal of Psychopharmacology 31:1503-1508

29. World Health Organization (2019) Fact Sheets Diabetes. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. Zugegriffen: 13 Mai 2019

30. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 894:i-xii, 1-253