

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**The impact of insulin-independent, glucagon-induced  
suppression of total ghrelin on satiety in obesity and type 1  
diabetes mellitus**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

AYMAN M. ARAFAT

aus Damaskus/Syrien

Datum der Promotion: 12.09.2014

## **Inhaltsverzeichnis**

### **1. Abstrakt**

**1.1 Abstrakt in Englisch 3-4**

**1.2 Abstrakt in Deutsch 5-6**

**2. Eidesstattliche Versicherung 7**

**3. Anteilserklärung 8**

**4. Auszug aus der Journal Summary List  
(ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>) 9-12**

**5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation 13-23**

**6. Lebenslauf 24-25**

### **7. Publikationsliste**

**7.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor 26-27**

**7.2 Originalarbeiten als Koautor 28-31**

**8. Danksagung 32**

## 1. Abstrakt

### 1.1 Abstrakt in Englisch

#### **The Impact of Insulin-independent Glucagon-induced Suppression of Total-Ghrelin on Satiety in Obesity and Type 1 Diabetes mellitus**

##### *Aims/hypothesis*

The mechanisms underlying the glucagon-induced satiety effect are unclear. We have shown earlier that glucagon induces a remarkable decrease in total-ghrelin, which is a 28-amino acid gastric peptide known to regulate feeding behavior and adiposity. We also demonstrated that these effects are exerted at brain-hypothalamo-pituitary level. The aim of our current work was to further investigate glucagon-suppressive effects on circulating total- and acylated-ghrelin, both in obesity and in type 1 diabetes (T1DM), with respect to the role of glucagon in appetite control. We further aimed to identify a possible mechanistic impact of changes in endogenous insulin.

##### *Methods*

In our prospective, double-blinded, placebo-controlled study, we investigated the endocrine and metabolic responses to intramuscular glucagon administration in 13 patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM: 6/7 males/females; BMI  $24.8 \pm 0.95 \text{ kg/m}^2$ ), in 11 obese (OP: 5/6;  $34.4 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$ ) and in 13 healthy lean participants (LP: 6/7;  $21.7 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ ).

##### *Results*

Plasma glucagon increased significantly after i.m. glucagon administration by ~ 8-9 fold in all study groups and returned to baseline levels by 240 minutes. Insulin levels increased with a peak after 30 minutes followed by a decrease towards baseline level after 120 minutes in OP and LP ( $p < 0.01$ ), but did not change in patients with T1DM.

As compared to placebo, glucagon significantly increased satiety index (SI) in T1DM and in LP ( $p < 0.001$ ), but failed to induce satiety in OP ( $p = 0.152$ ). The glucagon-induced

satiety response was even detectable after 24-h of administration in LP and T1DM ( $p < 0.01$ ) but not in OP ( $p > 0.05$ ). Total-ghrelin significantly decreased after glucagon administration in all study groups ( $p < 0.01$ ). Similarly, acylated-ghrelin significantly decreased in LP ( $p < 0.01$ ). However, acylated-ghrelin concentrations showed no change in OP ( $p = 0.248$ ) and even increased substantially in T1DM ( $p < 0.01$ ). Changes in acylated-ghrelin correlated positively with changes in NEFA concentrations in all groups ( $r = 0.31-0.43$ ;  $p < 0.01$ ).

#### *Conclusions/interpretation*

Herein we present novel data showing that intramuscular administration of glucagon significantly decreased circulating total-ghrelin in both lean and obese participants and in patients with T1DM, suggesting a mechanism that is independent of endogenous insulin levels. We also show that glucagon-induced satiety effects were preserved in T1DM, but were lost in obesity despite an intact hypothalamic-pituitary axis. The insulin-independent impact of glucagon on satiety was not mediated by changes in both total- and acyl-ghrelin, which however appeared to be more related to glucagon and /or insulin-induced modification of lipolysis.

## 1.2 Abstrakt in Deutsch

### **Die Insulin-unabhängige, Glucagon-induzierte Suppression von Ghrelin und das Sättigungsgefühl bei Adipositas und Typ-1-Diabetes mellitus**

#### *Einleitung*

Die zugrunde liegenden Mechanismen des Glucagon-induzierten Einflusses auf das Sättigungsgefühl sind unklar. Wir haben bereits gezeigt, dass Glucagon die Ausschüttung des 28-Aminosäuren-langen orexigenen Peptids "Ghrelin" hemmt, welches die Nahrungsaufnahme reguliert und somit eine Rolle bei der Entstehung von Adipositas spielen könnte. Wir haben ebenfalls zeigen können, dass Glucagon diese Effekte auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene induziert.

Gegenstand unserer aktuellen Arbeit ist, die Glucagon-induzierte Hemmung des zirkulierenden "Gesamt-Ghrelins" und dessen aktivierten Form "Acyl-Ghrelin" bei Adipositas und Typ-1 Diabetes mellitus (T1DM), sowie die Zusammenhänge mit Appetit-Regulation, zu untersuchen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Glucagon-induzierten Veränderungen durch den Einfluss auf das körpereigene Insulin vermittelt werden.

#### *Methodik*

In unserer prospektiven, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersuchten wir die endokrinen und metabolischen Einflüsse des intramuskulär-applizierten Glucagons bei 13 Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus (T1DM : 6 Männer/ 7 Frauen; BMI  $24,8 \pm 0,95$  kg/m<sup>2</sup>), bei 11 adipösen Teilnehmern (OP : 5/ 6;  $34,4 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>) und bei 13 normalgewichtigen sonst gesunden Probanden (LP : 6/ 7;  $21,7 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>).

#### *Ergebnisse*

Der Glucagon-Spiegel zeigte nach i.m. Gabe einen ~ 8-9 fachen Anstieg in allen Studiengruppen mit einem Rückgang auf das Ausgangsniveau nach 240 min. Hingegen zeigte der Insulin-Spiegel einen maximalen Anstieg nach 30 min, gefolgt von einem

Rückgang auf das Basisniveau nach 120 min in OP und LP ( $p < 0,01$ ), aber nicht bei Patienten mit T1DM.

Im Vergleich zu Placebo induzierte Glukagon einen signifikanten Anstieg im Sättigungsindex (SI) bei T1DM und in LP ( $p < 0,001$ ). Allerdings zeigte Glukagon bei adipösen Teilnehmern keinen Einfluss auf das Hungergefühl ( $p = 0,152$ ). Das Glucagon-induzierte Sättigungsgefühl war bei LP und T1DM sogar nach 24h nachweisbar ( $p < 0,01$ ).

Glukagon induzierte eine signifikante Hemmung des Gesamt-Ghrelin-Spiegels bei allen Studienteilnehmern ( $p < 0,01$ ). Acyl-Ghrelin zeigte ebenfalls einen signifikanten Abfall bei LP ( $p < 0,01$ ). Allerdings zeigte der Acyl-Ghrelin-Spiegel keine Veränderung bei OP ( $p = 0,248$ ) und sogar einen signifikanten Anstieg bei T1DM ( $p < 0,01$ ).

Die Veränderungen in der Acyl-Ghrelin-Konzentrationen korrelierten positiv mit den Veränderungen in den NEFA-Konzentrationen in allen Gruppen ( $r = 0,31$  bis  $0,43$ ,  $p < 0,01$ ).

### *Schlussfolgerung*

Die Glukagon-induzierte Hemmung des Gesamt-Ghrelin-Spiegels blieb erhalten, sowohl bei normalgewichtigen Teilnehmern als auch bei adipösen und bei Patienten mit T1DM, was auf einen von dem endogenen Insulinspiegel unabhängigen Mechanismus hinweist. Unsere neu gewonnenen Erkenntnisse zeigten auch, dass das Glucagon-induzierte Sättigungsgefühl bei T1DM erhalten geblieben ist, aber nicht bei adipösen Teilnehmern trotz intakter hypothalamisch-hypophysären Achsen. Der Insulin-unabhängige Glukagon-induzierte Einfluss auf die Sättigung ist jedoch nicht durch Veränderungen im Gesamt-Ghrelin vermittelt. Auch Acyl-Ghrelin vermittelte den Effekt auf die Sättigung nicht und erschien eher durch den Glucagon- und /oder Insulin-induzierten Einfluss auf die Lipolyse reguliert.

## 2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, MHD. AYMAN ARAFAT, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [ **The impact of insulin-independent, glucagon-induced suppression of total ghrelin on satiety in obesity and type 1 diabetes mellitus** ] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### 3. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

**Arafat AM, Weickert MO, Adamidou A, Otto B, Perschel FH, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF: The impact of insulin-independent, glucagon-induced suppression of total ghrelin on satiety in obesity and type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4133-4142.**

Beitrag im Einzelnen:

- Planung und Durchführung der Studie (Erstellung von Prüfplan, Ethikantrag, BfArM, Einwilligung der Probanden, Randomisierung, Durchführung der Untersuchungen...).
- Beschaffung, Analyse und Interpretation der Daten.
- Erstellung von Statistik.
- Konzeption und Entwurf der Publikation.
- Entwurf der Revisionen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden

---



#### 4. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>):

	Abbreviated Journal Title	ISSN	Impact Factor	5-Year Impact Factor	2012 Articles	Eigenfactor <sup>®</sup> Score
1.	ENDOCR REV	0163-769X	14.873	22.160	26	0.02049
2.	CELL METAB	1550-4131	14.619	17.551	148	0.07219
3.	NAT REV ENDOCRINOL	1759-5029	11.025	11.479	64	0.01230
4.	TRENDS ENDOCRIN MET	1043-2760	8.901	8.248	74	0.01723
5.	FRONT NEUROENDOCRIN	0091-3022	7.985	10.876	29	0.00893
6.	DIABETES	0012-1797	7.895	8.611	347	0.09614
7.	DIABETES CARE	0149-5992	7.735	7.555	427	0.11446
8.	J MAMMARY GLAND BIOL	1083-3021	7.524	5.838	25	0.00526
9.	J PINEAL RES	0742-3098	7.304	5.451	92	0.00734
10.	ANTIOXID REDOX SIGN	1523-0864	7.189	7.548	222	0.04169
11.	OBES REV	1467-7881	6.870	7.021	101	0.01921
12.	DIABETOLOGIA	0012-186X	6.487	6.772	339	0.05860
<b>13.</b>	<b>J CLIN ENDOCR METAB</b>	<b>0021-972X</b>	<b>6.430</b>	<b>6.568</b>	<b>809</b>	<b>0.12687</b>
14.	J BONE MINER RES	0884-0431	6.128	6.227	257	0.04445
15.	CURR OPIN LIPIDOL	0957-9672	5.839	5.738	64	0.01011
16.	J CEREBR BLOOD F MET	0271-678X	5.398	5.660	194	0.03150
17.	FREE RADICAL BIO MED	0891-5849	5.271	5.969	450	0.05187
18.	ENDOCR-RELAT CANCER	1351-0088	5.261	5.172	94	0.01435
19.	INT J OBESITY	0307-0565	5.221	5.522	213	0.03754
20.	DIABETES OBES METAB	1462-8902	5.181	4.415	173	0.01731
21.	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	5.137	5.926	198	0.02404
22.	BEST PRACT RES CL EN	1521-690X	4.912	5.181	66	0.00927
23.	MOL ENDOCRINOL	0888-8809	4.746	4.868	168	0.02963
24.	ENDOCRINOLOGY	0013-7227	4.717	4.833	559	0.07696
25.	ACTA DIABETOL	0940-5429	4.631	3.608	93	0.00335
26.	REV ENDOCR METAB DIS	1389-9155	4.583	4.526	27	0.00401
27.	CURR OPIN CLIN NUTR	1363-1950	4.519	4.183	88	0.01029
28.	AM J PHYSIOL-ENDOC M	0193-1849	4.514	4.828	306	0.04474
29.	METABOLOMICS	1573-3882	4.433	4.697	120	0.00468
30.	CARDIOVASC DIABETOL	1475-2840	4.209	3.774	157	0.00463
31.	J INHERIT METAB DIS	0141-8955	4.070	3.415	113	0.00964
32.	J ENDOCRINOL	0022-0795	4.058	3.532	141	0.01617

Abbreviated Journal Title	ISSN	Impact Factor	5-Year Impact Factor	2012 Articles	Eigenfactor® Score
33. MOL CELL ENDOCRINOL	0303-7207	4.039	3.824	369	0.02792
34. OSTEOPOROSIS INT	0937-941X	4.039	4.609	293	0.02773
35. CURR OPIN ENDOCRINOL	1752-296X	3.985		68	0.00631
36. J STEROID BIOCHEM	0960-0760	3.984	3.138	115	0.01574
37. NUTR METAB CARDIOVAS	0939-4753	3.978	3.828	145	0.00966
38. OBESITY	1930-7381	3.922	4.724	337	0.05260
39. PROSTATE	0270-4137	3.843	3.410	188	0.01613
40. BONE	8756-3282	3.823	4.247	309	0.03698
41. ENDOCRIN METAB CLIN	0889-8529	3.792	3.563	42	0.00523
42. HORM BEHAV	0018-506X	3.735	4.006	167	0.01715
43. J MOL ENDOCRINOL	0952-5041	3.577	3.347	66	0.00634
44. THYROID	1050-7256	3.544	3.869	168	0.01890
45. NEUROENDOCRINOLOGY	0028-3835	3.537	3.628	61	0.00570
46. CLIN ENDOCRINOL	0300-0664	3.396	3.257	258	0.02192
47. J NEUROENDOCRINOL	0953-8194	3.331	3.482	144	0.01231
48. STRESS	1025-3890	3.252	3.453	68	0.00479
49. DIABETIC MED	0742-3071	3.241	3.303	298	0.02006
50. CURR DIABETES REP	1534-4827	3.165		86	0.00455
51. EUR J ENDOCRINOL	0804-4643	3.136	3.575	234	0.02351
52. METABOLISM	0026-0495	3.096	2.815	211	0.01682
53. BIOFACTORS	0951-6433	3.088	3.030	56	0.00477
54. DIABETES-METAB RES	1520-7552	2.968	3.163	124	0.00786
55. J DIABETES	1753-0393	2.939	2.687	47	0.00144
56. GEN COMP ENDOCR	0016-6480	2.823	2.880	289	0.01488
57. STEROIDS	0039-128X	2.803	2.739	197	0.00957
58. DIABETES RES CLIN PR	0168-8227	2.741	2.618	301	0.01847
59. PROTAG LEUKOTR ESS	0952-3278	2.732	2.866	57	0.00540
60. COMP BIOCHEM PHYS C	1532-0456	2.707	2.961	100	0.00797
61. PITUITARY	1386-341X	2.667	2.255	81	0.00269
62. BMC ENDOCR DISORD	1472-6823	2.650		33	0.00135
63. DIABETES VASC DIS RE	1479-1641	2.594		38	0.00275
64. INT J ENDOCRINOL	1687-8337	2.518	2.383	131	0.00122
65. CALCIFIED TISSUE INT	0171-967X	2.495	2.677	102	0.00789
66. DIABETES METAB	1262-3636	2.388	2.856	87	0.00637
67. DOMEST ANIM ENDOCRIN	0739-7240	2.377	2.322	58	0.00310

68. METAB BRAIN DIS	0885-7490	2.333	2.680	69	0.00252
69. ENDOCR PRACT	1530-891X	2.327		112	0.00788
<b>Abbreviated Journal Title</b>	<b>ISSN</b>	<b>Impact Factor</b>	<b>5-Year Impact Factor</b>	<b>2012 Articles</b>	<b>Eigenfactor<sup>®</sup> Score</b>
70. VITAM HORM	0083-6729	2.296	2.651	57	0.00357
71. GROWTH HORM IGF RES	1096-6374	2.256	2.082	40	0.00321
72. ENDOCRINE	1355-008X	2.250	2.028	153	0.00477
73. ENDOCR J	0918-8959	2.228	2.096	121	0.00699
74. J BONE MINER METAB	0914-8779	2.219	2.375	86	0.00523
75. DIABETES TECHNOL THE	1520-9156	2.205	2.247	167	0.00609
76. GROWTH FACTORS	0897-7194	2.195	2.337	37	0.00222
77. HORM METAB RES	0018-5043	2.145	2.168	154	0.00797
78. REPROD BIOL ENDOCRIN	1477-7827	2.144	2.266	113	0.00616
79. PEDIATR DIABETES	1399-543X	2.077	2.564	104	0.00685
80. NEUROPEPTIDES	0143-4179	2.067	1.859	45	0.00245
81. J DIABETES COMPLICAT	1056-8727	2.056	2.076	95	0.00315
82. REGUL PEPTIDES	0167-0115	2.056	2.056	96	0.00705
83. HORM-INT J ENDOCRINO	1109-3099	2.013		56	0.00173
84. J TRACE ELEM MED BIO	0946-672X	1.959	2.320	60	0.00215
85. DIABETES EDUCATOR	0145-7217	1.936	2.649	52	0.00526
86. DIABETOL METAB SYNDR	1758-5996	1.924	1.789	52	0.00107
87. EXP DIABETES RES	1687-5214	1.893	2.520	169	0.00178
88. NEUROIMMUNOMODULAT	1021-7401	1.835	2.416	44	0.00299
89. J DIABETES INVEST	2040-1116	1.770	1.780	77	0.00067
90. J CLIN DENSITOM	1094-6950	1.713	2.028	63	0.00306
91. AGING MALE	1368-5538	1.711	1.777	41	0.00085
92. ANN NUTR METAB	0250-6807	1.661	2.314	85	0.00449
93. J ENDOCRINOL INVEST	0391-4097	1.654	1.567	163	0.00635
94. PRIM CARE DIABETES	1751-9918	1.609		44	0.00130
95. ENDOCR PATHOL	1046-3976	1.600	1.463	37	0.00168
96. OBESITY FACTS	1662-4025	1.583	2.042	71	0.00222
97. EXP CLIN ENDOCR DIAB	0947-7349	1.555	1.533	118	0.00454
98. HORM RES PAEDIAT	1663-2818	1.553	1.560	101	0.00253
99. ISLETS	1938-2014	1.545	1.719	45	0.00129
100. MINERVA ENDOCRINOL	0391-1977	1.396		32	0.00085
101. MAGNESIUM RES	0953-1424	1.378	1.346	23	0.00073
102. BIOL TRACE ELEM RES	0163-4984	1.307	1.429	359	0.00610

103 GYNECOL ENDOCRINOL	0951-3590	1.303	1.407	238	0.00432
104 FRONT HORM RES	0301-3073	1.237	2.686		0.00097
105 ENDOKRYNOL POL	0423-104X	1.070		66	0.00090
<b>Abbreviated Journal Title</b>	<b>ISSN</b>	<b>Impact Factor</b>	<b>5-Year Impact Factor</b>	<b>2012 Articles</b>	<b>Eigenfactor<sup>®</sup> Score</b>
106 ENDOCR RES	0743-5800	1.026	1.000	24	0.00044
107 ANN ENDOCRINOL-PARIS	0003-4266	1.022	0.686	71	0.00111
108 NEUROENDOCRINOL LETT	0172-780X	0.932	1.047	103	0.00400
109 ARQ BRAS ENDOCRINOL	0004-2730	0.878	0.923	100	0.00268
110 NUTR DIABETES	2044-4052	0.818	0.818	36	0.00012
111 J PEDIATR ENDOCR MET	0334-018X	0.747	0.880	203	0.00328
112 OBES RES CLIN PRACT	1871-403X	0.506	0.556	37	0.00045
113 TRACE ELEM ELECTROLY	0946-2104	0.500	0.354	36	0.00018
114 CAN J DIABETES	1499-2671	0.458			0.00115
115 INT J DIABETES DEV C	0973-3930	0.451		34	0.00024
116 ACTA ENDOCRINOL-BUCH	1841-0987	0.450	0.244	59	0.00007
117 DIABETOL STOFFWECHS	1861-9002	0.427	0.351	33	0.00014
118 NUTR CLIN METAB	0985-0562	0.333	0.297	32	0.00011
119 DIABETOLOGE	1860-9716	0.250		56	0.00005
120 DIABETES STOFFWECH H	1861-7603	0.175	0.161	24	0.00008
121 OBES METAB-MILAN	1825-3865	0.143	0.260	0	0.00010
122 ENDOCRINOLOGIST	1051-2144	0.116	0.106	0	0.00015

## 5. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

[J Clin Endocrinol Metab.](#) 2013 Oct;98(10):4133-42.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1635>























**6. Lebenslauf:**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 7. Publikationsliste

- | <b>7.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor</b>   | <b>IF</b>    |
|---|--------------|
| 1. <b>Arafat MA</b> , Otto B, Rochlitz H, Tschop M, Bahr V, Mohlig M, Diederich S, Spranger J, Pfeiffer AF: Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans. <i>Eur J Endocrinol</i> 2005; 153:397-402.   | <b>2,962</b> |
| 2. <b>Arafat AM</b> , Perschel FH, Otto B, Weickert MO, Rochlitz H, Schofl C, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF: Glucagon suppression of ghrelin secretion is exerted at hypothalamus-pituitary level. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2006; 91:3528-3533.   | <b>5,799</b> |
| 3. <b>Arafat AM</b> , Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, Strasburger CJ, Schofl C, Pfeiffer AF: Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008; 93:1254-1262. | <b>6,325</b> |
| 4. <b>Arafat AM</b> , Weickert MO, Frystyk J, Spranger J, Schofl C, Mohlig M, Pfeiffer AF: The role of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2 in the insulin-mediated decrease in IGF-I bioactivity. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2009; 94:5093-5101.   | <b>6,202</b> |
| 5. <b>Arafat AM</b> , Mohlig M, Weickert MO, Schofl C, Spranger J, Pfeiffer AF: Improved insulin sensitivity, preserved beta cell function and improved whole-body glucose metabolism after low-dose growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency: a pilot study. <i>Diabetologia</i> 2010; 53:1304-1313.   | <b>6,973</b> |
| 6. Budde H, Voelcker-Rehage C, Pietrassyk-Kendziorra S, Machado S, Ribeiro P, <b>Arafat AM</b> : Steroid hormones in the saliva of adolescents after different exercise intensities and their influence on working memory in a school setting. <i>Psychoneuroendocrinology</i> 2010; 35:382-391.  | <b>5,168</b> |
| 7. <b>Arafat AM</b> , Muller L, Mohlig M, Mayr B, Kremenevskaya N, Pfeiffer   |              |

- AF, Buchfelder M, Schofl C: Comparison of oral glucose tolerance test (OGTT) 100 g with OGTT 75 g for evaluation of acromegalic patients and the impact of gender on test reproducibility. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:685-691. **3,168**
8. **Arafat AM**, Kaczmarek P, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmerek E, Kolodziejcki P, Szczepankiewicz D, Sassek M, Wojciechowicz T, Wiedenmann B, Pfeiffer AF, Nowak KW, Strowski MZ: Glucagon increases circulating fibroblast growth factor 21 independently of endogenous insulin levels: a novel mechanism of glucagon-stimulated lipolysis? *Diabetologia* 2013; 56:588-597. **6,487**
9. **Arafat AM**, Weickert MO, Adamidou A, Otto B, Perschel FH, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF: The impact of insulin-independent, glucagon-induced suppression of total ghrelin on satiety in obesity and type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4133-4142. **6,430**
10. Bidlingmaier B, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, Koerner A, Obermayer-Pietsch B, Hübener C, Dahlgren J, Frystyk J, Pfeiffer AFH, Doering A, Bielohuby M, Wallaschofski H, **Arafat AM**: Reference intervals for insulin-like growth-factor-I (IGF-I) from birth to senescence: Results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1712-21. **6,430**
11. Friedrich N\*, Wolthers OD\*, **Arafat AM\***, Emeny RT, Spranger J, Roswall J, Kratzsch J, Grabe HJ, Hübener C, Pfeiffer AFH, Doering A, Bielohuby M, Dahlgren J, Frystyk J, Wallaschofski H, Bidlingmaier M: Age and sex specific reference intervals across life-span for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) and the IGF-I/IGFBP-3 ratio measured by new automated chemiluminescence assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1675-86. **6,430**

<b>7.2 Originalarbeiten als Koautor</b>	<b>IF</b>
1. Weickert MO, Mohlig M, Schofl C, <b>Arafat AM</b> , Otto B, Viehoff H, Koebnick C, Kohl A, Spranger J, Pfeiffer AF: Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. <i>Diabetes Care</i> 2006; 29:775-780.	<b>7,912</b>
2. Mohlig M, Weickert MO, Ghadamgadai E, Machlitt A, Pfuller B, <b>Arafat AM</b> , Pfeiffer AF, Schofl C: Adipocyte fatty acid-binding protein is associated with markers of obesity, but is an unlikely link between obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome women. <i>Eur J Endocrinol</i> 2007; 157:195-200.	<b>3,239</b>
3. Mohlig M, Weickert MO, Ghadamgahi E, <b>Arafat AM</b> , Spranger J, Pfeiffer AF, Schofl C: Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance, but appears unsuited for metabolic screening in women with polycystic ovary syndrome. <i>Eur J Endocrinol</i> 2008; 158:517-523.	<b>3,791</b>
4. Weickert MO, Loeffelholz CV, <b>Arafat AM</b> , Schofl C, Otto B, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF: Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans. <i>J Endocrinol Invest</i> 2008; 31:119-124.	<b>1,888</b>
5. Roemmler J, Kuenkler M, Otto B, <b>Arafat AM</b> , Bidlingmaier M, Schopohl J: Influence of long-term growth hormone replacement on leptin and ghrelin in GH deficiency before and after glucose load. <i>Regul Pept</i> 2009; 158:40-46.	<b>2,16</b>
6. Weickert MO, Schofl-Siegert B, <b>Arafat AM</b> , Pfeiffer AF, Mohlig M, Schofl C: A reverse postural test as a screening tool for aldosterone-producing adenoma: a pilot study. <i>Endocrine</i> 2009; 36:75-82.	<b>1,278</b>
7. Mai K, Bobbert T, Groth C, Assmann A, Mainus S, Kraatz J, Andres J, <b>Arafat AM</b> , Pfeiffer AF, Mohlig M, Spranger J: Physiological modulation of circulating FGF21: relevance of free fatty acids and insulin. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i> 2010; 299: E126-30.	<b>4,686</b>

8. Roemmler J, Otto B, **Arafat AM**, Bidlingmaier M, Schopohl J: Influence of pegvisomant on serum ghrelin and leptin levels in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:727-734. **3,482**
9. Ruhla S, Weickert MO, **Arafat AM**, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, Schofl C, Pfeiffer AF, Mohlig M: A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:696-701. **3,323**
10. von Loeffelholz C, Mohlig M, **Arafat AM**, Isken F, Spranger J, Mai K, Randeve HS, Pfeiffer AF, Weickert MO: Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:507-513. **3,482**
11. Birkenfeld AL, Lee HY, Majumdar S, Jurczak MJ, Camporez JP, Jornayvaz FR, Frederick DW, Guigni B, Kahn M, Zhang D, Weismann D, **Arafat AM**, Pfeiffer AF, Lieske S, Oyadomari S, Ron D, Samuel VT, Shulman GI: Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha (eIF2alpha) endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. *J Biol Chem* 2011; 286:36163-36170. **4,773**
12. Hocher B, Heiden S, von WK, **Arafat AM**, Rahnenfuhrer J, Alter M, Kalk P, Ziegler D, Fischer Y, Pfab T: Renal effects of the novel selective adenosine A1 receptor blocker SLV329 in experimental liver cirrhosis in rats. *PLoS One* 2011; 6:e17891. **4,092**
13. Isken F, Abraham U, Weickert MO, Keyhani-Nejad F, **Arafat AM**, Spranger J, Pfeiffer AF, Mohlig M: Annual change in insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 2011; 43:720-722. **2,188**
14. Mohlig M, **Arafat AM**, Osterhoff MA, Isken F, Weickert MO, Spranger J, Pfeiffer AF, Schofl C: Androgen receptor CAG repeat length polymorphism modifies the impact of testosterone on insulin sensitivity in men. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:1013-1018. **3,423**
15. Ruhla S, **Arafat AM**, Weickert MO, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, Schofl C, Pfeiffer AF, Mohlig M: T3/rT3-ratio is associated with insulin

- resistance independent of TSH. *Horm Metab Res* 2011; 43:130-134. **2,188**
16. Skrzypski M, Le T, Kaczmarek P, Pruszyńska-Oszmalek E, Pietrzak P, Szczepankiewicz D, Kolodziejcki PA, Sassek M, **Arafat A**, Wiedenmann B, Nowak KW, Strowski MZ: Orexin A stimulates glucose uptake, lipid accumulation and adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes and isolated primary rat adipocytes. *Diabetologia* 2011; 54:1841-1852. **6,814**
17. Weickert MO, **Arafat AM**, Blaut M, Alpert C, Becker N, Leupelt V, Rudovich N, Mohlig M, Pfeiffer AF: Changes in dominant groups of the gut microbiota do not explain cereal-fiber induced improvement of whole-body insulin sensitivity. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8:90. **2,885**
18. Weickert MO, Roden M, Isken F, Hoffmann D, Nowotny P, Osterhoff M, Blaut M, Alpert C, Gogebakan O, Bumke-Vogt C, Mueller F, Machann J, Barber TM, Petzke KJ, Hierholzer J, Hornemann S, Kruse M, Illner AK, Kohl A, Loeffelholz CV, **Arafat AM**, Mohlig M, Pfeiffer AF: Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:459-471. **6,669**
19. Birkenfeld AL, Boschmann M, Engeli S, Moro C, **Arafat AM**, Luft FC, Jordan J: Atrial natriuretic Peptide and adiponectin interactions in man. *PLoS One* 2012; 7:e43238. **4,092**
20. Hattersley JG, Mohlig M, Roden M, **Arafat AM**, Loeffelholz CV, Nowotny P, Machann J, Hierholzer J, Osterhoff M, Khan M, Pfeiffer AF, Weickert MO: Quantifying the improvement of surrogate indices of hepatic insulin resistance using complex measurement techniques. *PLoS One* 2012; 7:e39029. **4,092**
21. Rudovich N, Pivovarova O, Traberth A, Sparwasser A, Weickert MO, Bernigau W, Birkenfeld AL, **Arafat AM**, Bergmann A, Pfeiffer AF: Acarbose treatment enhances mid-regional pro-atrial natriuretic peptide concentrations in non-diabetic individuals: further evidence

- for a common cardiometabolic pathway? *Diabetologia* 2012; 55: 3392-5. **6,814**
22. Ruhla S, **Arafat AM**, Osterhoff M, Weickert MO, Mai K, Spranger J, Schofl C, Pfeiffer AF, Mohlig M: Levothyroxine medication is associated with adiposity independent of TSH. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120:351-354. **1,693**
23. Skrzypski M, Kaczmarek P, Le TT, Wojciechowicz T, Pruszynska-Oszmalek E, Szczepankiewicz D, Sassek M, **Arafat A**, Wiedenmann B, Nowak KW, Strowski MZ: Effects of orexin A on proliferation, survival, apoptosis and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes into mature adipocytes. *FEBS Lett* 2012; 586:4157-4164. **3,538**
24. Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, Muller TD, Heppner KM, Ottaway N, Holland J, Hembree JL, Smiley D, Gelfanov V, Krishna R, **Arafat AM**, Konkar A, Belli S, Kapps M, Woods SC, Hofmann SM, D'Alessio D, Pfluger PT, Perez-Tilve D, Seeley RJ, Konishi M, Itoh N, Kharitonov A, Spranger J, DiMarchi RD, Tschop MH: Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions. *Diabetes* 2013; 62:1453-1463. **7,895**

## **8. Danksagung**

Diese wissenschaftliche Arbeit ist nicht das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich bei allen, die diese Arbeit ermöglicht haben, herzlich bedanken.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater und Mentor Herrn Professor Andreas Pfeiffer richten, der mich zu jeder Zeit mit seinem unerschöpflichen Fundus an thematischen und wissenschaftlichen Hinweisen stets in neue Sphären gelenkt hat.

Ferner möchte ich meiner Familie danken, die nicht nur meine Zeiten der überstrapazierten Nerven geduldet und überstanden hat, sondern die mich stets bestärkt hat, wenn ich an mir gezweifelt habe.