

Glucagon-like peptide 1 stimulation in relation to body weight

Citation for published version (APA):

Adam, T. C. M. (2005). *Glucagon-like peptide 1 stimulation in relation to body weight*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20050120ta>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20050120ta](https://doi.org/10.26481/dis.20050120ta)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

During the last decades the prevalence of obesity dramatically increased. Weight gain occurs when energy intake is increased or energy expenditure is decreased. Acute and long-term food intake and energy balance are regulated through distinct, but interacting mechanisms, such as neural and hormonal signals. Hormonal signals are for example gastrointestinal hormones that are released by the intestinal L cells, like peptide YY 3-36 or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) that are released in response to nutrient sensing in the intestine. Those hormones have peripheral as well as central effects in areas that are supposed to be involved in the sensation of hunger and satiety. Via such actions the hormones mentioned are expected to play a role in both the frequency and amount of energy intake. For a hormone like GLP-1, that is believed to be involved in the regulation of hunger and satiety it has been suggested that basal concentrations as well as the release in response to a meal are decreased in overweight and obese subjects compared to normal-weight subjects. This has been considered a cause for the development of obesity. However, most of the work showing clear relationships between these gastrointestinal hormones and satiety were executed with exogenous hormone application in supraphysiological doses. The research described in this thesis focused on one gastrointestinal peptide in particular, namely GLP-1.

One approach for the therapeutic use of GLP-1 is to enhance its endogenous release, in order to avoid compliance issues that are related to the necessary injections of peptide hormones. Therefore different ways to stimulate GLP-1 release endogenously in normal-weight as well as in overweight and obese subjects were investigated as well as the effect of gender on these findings. Furthermore, the effects of weight loss and weight maintenance on GLP-1 release were explored. In addition it was investigated whether endogenously stimulated GLP-1 release affects satiety sensations in subjects with different weight status.

GLP-1 is believed to play a role in the regulation of food intake and satiety, but also functions as an incretin. Incretins stimulate insulin release and improve glucose tolerance and thereby GLP-1 presently is discussed as a target peptide for the treatment of type II diabetes. With regard to nutrients, carbohydrates, especially glucose, was shown to stimulate GLP-1. With respect to the role of GLP-1 for diabetes and obesity another carbohydrate than glucose, i.e. galactose and the ability to stimulate GLP-1 release has been tested in the present thesis. Soluble viscous fiber (modified guar gum) is believed to increase the contact of carbohydrates with receptors in the small intestine. Therefore a study was performed where galactose in combination with guar gum was tested as a potential stimulus for GLP-1 release.

In combination with guar gum galactose stimulated GLP-1 release in a manner similar to glucose in combination with guar gum. All tested nutrient combinations showed a relationship between GLP-1 release and satiety after 30 and 120 minutes of ingestion. After finding the combination of galactose and guar gum effective in stimulating GLP-1, the mixture was combined with a standard breakfast. The effect of the galactose with

guar gum and breakfast combination was significantly more effective in stimulating GLP-1 release than breakfast alone. The effect on GLP-1 release has been analyzed for men and women separately. Body fat was the most discriminative variable between men and women in the experiment and was significantly related to GLP-1 release in women. Since leptin is an adiposity signal that is secreted in direct proportion to the amount of body fat stored in the adipocytes and since in animal as well as in human studies leptin was shown to stimulate GLP-1 release, leptin may be a possible explanation for the gender related difference in GLP-1 release. Furthermore the increase in satiety was related to the increase in GLP-1 release at 60 and 90 minutes after ingestion, independent of gender and only present when the breakfast was combined with water instead of galactose and guar gum.

GLP-1 receptor stimulation also has been shown to play a role in the physiological adaption to a stressor by increasing blood pressure and heart rate. As an alternative to nutrients GLP-1 release was stimulated with physical activity as a physiological stressor. Most of the work investigating the effect of stress, activity and the nervous system on GLP-1 release has been done in animals and cell lines. In this thesis it is shown that physical activity stimulates GLP-1 release in lean subjects and in overweight and obese subjects, yet only after modest weight loss suggesting a role of body weight for GLP-1 sensitivity.

Since weight status seemed to be important for GLP-1 release, the role of body weight was further investigated. Comparing a normal-weight group with an overweight and obese group concerning their GLP-1 release after a nutrient trigger, it was observed that weight status did not affect GLP-1 release after the galactose with guar gum and breakfast combination. When breakfast was combined with water instead of the galactose and guar gum mixture, the overweight and obese group had significantly lower GLP-1 release compared to the normal-weight group, indicating that stimulated GLP-1 release is different for different weight categories depending on the stimulus that is used for triggering the release of the peptide. To further clarify the impact of weight status on GLP-1 release a weight loss experiment with a subsequent weight maintenance period was executed. Since GLP-1 release has been suggested to gradually improve with weight loss and was indeed increased after modest weight loss in the experiment with physical activity, a six-week very-low-energy diet (VLED) was applied to a group of obese subjects. Unexpectedly, GLP-1 release initially was decreased after substantial weight loss and was not triggered anymore by the galactose with guar gum and breakfast combination. However, after a subsequent weight maintenance period of three months, GLP-1 release rebounded to a level comparable to before weight loss. Satiety ratings were not related to GLP-1 release in these subjects neither before weight loss, nor after weight loss or weight maintenance.

In conclusion, it was found that a galactose with guar gum mixture alone, as well as in combination with a standard breakfast was effective in stimulating GLP-1 release in lean and obese subjects. In lean subjects, replacement of the galactose with guar gum mixture by water in combination with the same breakfast showed significantly increased GLP-1 release compared to obese subjects, indicating a slightly lower sensitivity for

GLP-1 release in the obese, depending on the nutrient challenge that is used. However, the stimulus-related difference in GLP-1 release in the obese was not mirrored in their subjective satiety sensations. That leads to the suggestion that a disturbance of appropriate perception of the satiety feedback rather than a disturbed feedback itself might contribute to obesity.

In addition to the nutrient combination physical activity was found to be a GLP-1 stimulus as well, yet depending on the weight status of the subjects, leading to the conclusion that attenuated GLP-1 release in the obese may be reversible and might be rather an effect than a cause of obesity. However, in the presence of a negative energy balance, after significant weight loss, GLP-1 release was blunted and decreased compared to before weight loss. The rebound of GLP-1 release to a level similar to before weight loss after a subsequent weight maintenance period though leads to the conclusion that the effects of our weight loss experiment on GLP-1 release are transient.

Samenvatting

Samenvatting

De prevalentie van overgewicht en obesitas is in de Westerse welvaartsmaatschappij de laatste decennia drastisch gestegen. Gewichtstoename is het resultaat van een positieve energiebalans, veroorzaakt door een verhoogde energie-inname en/of een verlaagd energiegebruik.

Neurale en hormonale signalen reguleren de energiebalans, en met name de energie-inname op korte en lange termijn. Hormonale signalen zijn bijvoorbeeld gastro-intestinale hormonen, zoals peptide YY3-36 (PYY3-36), en glucagon-like peptide 1 (GLP-1) die afgegeven worden door intestinale L-cellen. Deze hormonen worden in de dunne darm vrijgemaakt wanneer daar nutriënten aanwezig zijn. Genoemde hormonen hebben zowel perifere als centrale effecten die betrokken blijken te zijn bij de signalering van honger en verzadiging. Alszodanig dragen deze hormonen bij aan de maaltijd-frequentie en de totale energie-inname. Voor GLP-1 is er enige evidentie dat niet alleen de basale concentratie, maar ook de afgifte na een maaltijd verlaagd is bij overgewichtige/obese ten opzichte van normaal-gewichtige individuen. Op deze manier zou het een rol kunnen spelen bij het ontstaan van obesitas. De relatie tussen deze hormonen en verzadiging is echter alleen aangetoond bij studies die met een exogene toediening van hormonen in supra-fysiologische doseringen gewerkt hebben.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op een gastro-intestinaal peptide in het bijzonder, namelijk GLP-1. Om complicaties, die aan de exogene toediening van GLP-1 zijn gekoppeld te voorkomen, dient ten behoeve van mogelijk therapeutisch gebruik, de GLP-1 afgifte endogeen gestimuleerd te worden. Verschillende mogelijkheden om de GLP-1 afgifte in normaal-gewichtige en obese individuen endogeen te stimuleren zijn onderzocht, evenals het mogelijke effect van geslachtsverschil hierop en het effect van gewichtsverlies en gewichtsbehoud. Tevens werd de relatie tussen GLP-1 afgifte en verzadiging bij proefpersonen met een verschillend uitgangsgewicht onderzocht.

GLP-1 zou niet alleen een rol spelen bij de regulatie van de voedsel-inname en verzadiging, maar wordt ook geacht te functioneren als 'incretine'. Incretinen zijn hormonen die de insuline afgifte op een glucose afhankelijke manier stimuleren en de glucose tolerantie verbeteren. Daarom staat GLP-1 tegenwoordig ook in de belangstelling als een target peptide voor de behandeling van type II diabetes.

Voor nutriënten is aangetoond dat koolhydraten, met name glucose, de GLP-1 afgifte stimuleren. Gezien de rol van GLP-1 afgifte bij obesitas en diabetes werd in dit proefschrift tevens een ander koolhydrate dan glucose op het vermogen om de GLP-1 afgifte te bevorderen onderzocht, te weten galactose.

Van oplosbare, visceuze voedingsvezels zoals guar gum wordt verondersteld dat ze het contact van koolhydraten met receptoren in de dunne darm verlengen. Om die reden is in de beschreven experimenten galactose met guar gum gecombineerd als potentiële stimulus voor GLP-1 afgifte. In het eerste experiment bleek de combinatie van guar gum en galactose de GLP-1 afgifte op een vergelijkbare manier te stimuleren als glucose in

combinatie met guar gum. Alle nutriënten die in dit experiment werden getest toonden een relatie van GLP-1 afgifte met verzadiging op 30 en 120 minuten na inname van het drankje.

Nadat de combinatie van galactose en guar gum als effectief voor de stimulering van de GLP-1 afgifte was vastgesteld, werd deze gecombineerd met een standaard ontbijt. De combinatie van galactose en guar gum met een ontbijt leidde tot een significant hogere GLP-1 afgifte dan het ontbijt in combinatie met water. Uit de analyse van het effect van galactose en guar gum met ontbijt op GLP-1 afgifte apart voor mannen en vrouwen bleek dat vrouwen significant hogere GLP-1 afgiften als reactie op de voedselinname lieten zien dan mannen. Lichaamsvet was de meest bepalende parameter voor het verschil tussen mannen en vrouwen en bleek bij vrouwen significant gerelateerd te zijn aan de toename in GLP-1 afgifte.

In dit verband is het hormoon leptine relevant, dat geproduceerd wordt in relatie tot de hoeveelheid lichaamsvet. Hiervan is al eerder aangetoond dat het de GLP-1 afgifte stimuleert. Het effect van leptine zou dus een verklaring voor het geslachts-gerelateerde verschil in GLP-1 afgifte kunnen zijn. Tevens werd in dit experiment een verband gevonden tussen de GLP-1-afgifte en verzadiging op 60 en 90 minuten na de maaltijd. Dit effect was onafhankelijk van geslacht aanwezig wanneer het ontbijt met water werd gecombineerd.

GLP-1 receptor stimulatie wordt verondersteld een rol te spelen in de fysiologische aanpassing aan stress, met name door verhoging van de bloeddruk en de hartslag. Als alternatief voor nutriënten werd GLP-1 afgifte onderzocht na stimulatie met een fysiologische stressor, te weten fysieke activiteit. De meeste experimenten die effecten van stress, activiteit en het zenuwstelsel op GLP-1 onderzoeken, hebben dit in cel-lijnen of dier-experimenten gedaan. In dit proefschrift werd aangetoond dat fysieke activiteit de GLP-1 afgifte in normaal-gewichtige en in overgewichtige/obese individuen na een bescheiden gewichtsverlies bevordert. Dit is een indicatie dat lichaamsgewicht een rol speelt bij GLP-1 gevoeligheid.

Omdat gewichtsstatus een rol blijkt te spelen bij de GLP-1 afgifte is het onderzoek in dit proefschrift tevens op de rol van lichaamsgewicht gericht. Uit vergelijking van de GLP-1 afgifte bij de overgewichtige/obese groep met die van de normaal-gewichtige groep, bleek dat er geen verschil was bij een sterke trigger zoals galactose met guar gum in combinatie met een ontbijt, maar wel bij een normale trigger, zoals wanneer het ontbijt met water gecombineerd werd. De overgewichtige groep had dan een lagere GLP-1 afgifte. Dit leidt tot de conclusie, dat gewichtsstatus belangrijk is in relatie tot de trigger die ter stimulatie van de peptide gebruikt wordt.

Om de invloed van gewichtsstatus op GLP-1 verder te verhelderen, is een experiment met gewichtsverlies en een aansluitende gewichtsbehoud fase uitgevoerd. Er wordt verondersteld dat GLP-1 afgifte gradueel verbetert tijdens gewichtsverlies wat inderdaad ook bleek uit het beschreven experiment met fysieke activiteit.

Een zeer laag energetisch dieet werd gedurende zes weken aan de proefpersonen aangeboden, om gewichtsverlies te induceren. Onverwacht bleek de GLP-1 afgifte na gewichtverlies gedaald te zijn en bleek deze ook niet meer door de combinatie van

galactose, guar gum en ontbijt gestimuleerd te kunnen worden. Na een daarop volgende gewichtsbehoud fase van drie maanden waren de GLP-1 concentraties terug op een niveau vergelijkbaar met de uitgangswaarden van voor het gewichtsverlies, terwijl de proefpersonen niet significant waren aangekomen. Verzadiging en GLP-1 afgifte waren zowel voor gewichtsverlies, na gewichtsverlies of na gewichtsbehoud in deze groep niet gerelateerd.

Concluderend kan gesteld worden dat galactose met guar gum alleen zowel als in combinatie met een ontbijt effectief was in het stimuleren van de GLP-1 afgifte in normaal-gewichtige, in overgewichtige en obese individuen.

Normaal-gewichtige individuen gaven echter een significant verhoogde GLP-1 afgifte ten opzichte van de overgewichtige en obese individuen te zien wanneer enkel een ontbijt met water werd aangeboden. Dit kan als een indicatie gezien worden voor een verlaagde gevoeligheid voor GLP-1 afgifte in overgewichtige en obese individuen, afhankelijk van de trigger die gebruikt is. Het stimulus-afhankelijke verschil in GLP-1 afgifte bij de overgewichtigen en obesen werd niet weerspiegeld in subjectieve verzadigingsgevoelens. Dit leidde tot de conclusie dat een verstoorde perceptie van de fysiologische feedback van verzadiging meer bijdraagt aan het ontstaan van obesitas, dan een verstoorde fysiologische feedback zelf.

Naast de werkzame nutriënten combinatie die in dit proefschrift voor het stimuleren van GLP-1 vastgesteld is, is ook fysieke activiteit een effectieve manier voor het stimuleren van GLP-1 gebleken. Omdat dit afhankelijk was van gewichtsstatus kan worden geconcludeerd dat verlaagde GLP-1 afgifte in overgewichtige en obese individuen reversibel zou kunnen zijn en eerder een gevolg dan een oorzaak van overgewicht en obesitas is.

Dit was echter niet van toepassing op een toestand van negatieve energie balans, omdat de GLP-1 afgifte na gewichtsverlies significant verlaagd was ten opzichte van voor het gewichtsverlies en ook door de effectieve nutriëntencombinatie niet meer stimuleerbaar bleek te zijn. Na een gewichtbehoud fase was de GLP-1 afgifte weer vergelijkbaar met de afgifte van voor het gewichtsverlies, wat tot de conclusie leidt dat het effect van gewichtsverlies op GLP-1 afgifte en concentraties van voorbijgaande aard is.

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Während der letzten Jahrzehnte hat die Prävalenz der Adipositas dramatisch zugenommen. Gewichtszunahme kann zum einen Resultat übermäßiger Energiezufuhr und/oder zum anderen unzureichenden Energieverbrauchs sein. Die akute, aber auch die Energieaufnahme über einen längeren Zeitraum, sowie die Energiebalance sind durch verschiedene Mechanismen geregelt, die in ständiger Interaktion miteinander stehen. Zu diesen Mechanismen gehören zum Beispiel neurale und endokrinologische Signale, die Informationen über Hunger und Sättigung vermitteln. Zu den endokrinologischen Signalen gehören unter anderem Hormone, sowie Peptide YY 3-36 oder Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1), die von sogenannten L-Zellen im Dünndarm abgegeben werden, sobald dieser mit Nährstoffen in Berührung kommt. Diese Hormone haben sowohl periphere als auch zentrale Effekte. Die zentralen Effekte können lokalisiert werden in Gerhirnarealen, von denen bekannt ist, dass sie in die Regulation von Hunger und Sättigung involviert sind.

Von GLP-1 nimmt man an, daß sowohl basale Konzentrationen wie auch die Abgabe nach einer Mahlzeit, bei übergewichtigen und adipösen Menschen niedriger sind als bei normalgewichtigen Personen. Dies wird spekulativ als eine mögliche Ursache für die Entstehung von Übergewicht diskutiert.

GLP-1 wird gesehen als einer der Hormone, die subjektiv Sättigung vermitteln. Bisher haben Studien, die eine deutliche Beziehung zwischen gastrointestinalen Hormonen und Sättigung nachweisen konnten jedoch leider vorwiegend mit exogener Hormonapplikation in supra-physiologischer Dosierung operiert. Die Studien, die in dieser Arbeit beschrieben sind, konzentrieren sich auf die endogene Stimulation eines Hormones, nämlich GLP-1 in normal- und übergewichtigen Versuchspersonen. Der Versuch der endogenen Stimulation von Peptidhormonen ist besonders interessant, durch 'Compliance'-Probleme, die für den Patienten mit der Injektionen von Peptidhormonen verbunden sind. Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob Geschlechtsunterschiede bestehen hinsichtlich der Abgabe von GLP-1 und welchen Einfluß Gewichtsabnahme, sowie eine anschließende Gewichtsstabilisationsphase auf GLP-1 Spiegel haben. In allen Experimenten wurde ausserdem untersucht, ob GLP-1 in Beziehung mit dem subjektiven Erleben von Sättigung steht und wenn ja, wie dies möglicherweise durch Gewichtsstatus beeinflusst ist. Neben einer Funktion in der Regulation von Hunger und Sättigung wird GLP-1 auch eine Rolle als Incretin zugesprochen. Incretine stimulieren die Insulinabgabe und verbessern die Glukosetoleranz. Darum wird GLP-1 augenblicklich auch als ein Target Peptid für die Behandlung von Typ 2 Diabetes diskutiert und untersucht.

Es konnte bereits gezeigt werden daß Kohlenhydrate, besonders Glukose, besonders potente GLP-1 Stimulatoren sind. Entsprechend der Rolle die GLP-1 für die Behandlung von Diabetes und Übergewicht potentiell spielen kann, erscheint es nötig andere Kohlehydrate, mit niedrigerem glycämischen Index in ihrem Potential für die Stimulation der GLP-1 Abgabe zu testen. Im Besonderen setzen sich die hier beschriebenen Studien mit dem Effect von Galaktose auf die GLP-1 Abgabe auseinander. Galaktose wurde dabei

kombiniert mit Guar Gum, einem Ballaststoff, von dem man annimmt, daß er zu einem verlängerten Kontakt von Kohlehydraten mit Rezeptoren des Dünndarmes beiträgt und so zu einer vermehrten Abgabe gastrointestinaler Hormone führt. In Kombination mit Guar Gum stimulierte Galaktose GLP-1 in ähnlichen Konzentrationen wie Glukose in Kombination mit Guar Gum. Unabhängig von der getesteten Nährstoffkombination konnte eine Beziehung zwischen GLP-1 und Sättigung 30 und 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme gefunden werden.

Nachdem die Kombination von Galaktose und Guar Gum sich als effektiv herausgestellt hatten, wurde diese Mixtur mit einem Standard-Frühstück kombiniert. Die Supplementierung des Frühstücks durch die Mixtur führte zu einer Verbesserung der GLP-1 Abgabe, die größer war, als aufgrund der zusätzlich aufgenommenen Energie erwartet worden war. Dies ergab sich aus einem Vergleich mit dem Effekt des Frühstücks in Kombination mit Wasser anstelle der Galaktose - Guar Gum Mixtur. Anschließend wurden die Ergebnisse getrennt für Männer und Frauen analysiert. Die Ergebnisse zeigten, daß beinahe ausschließlich die Frauen zu dem Effekt der Mahlzeit in Kombination mit Galaktose und Guar Gum auf die GLP-1 Abgabe beitrugen, verglichen mit der Kombination des Frühstücks mit Wasser. Körperfett war die am stärksten diskriminierende Variable zwischen den Männern und Frauen des Experiments und signifikant korreliert mit der GLP-1 Abgabe für die Frauen. Leptin ist ein Hormon, das in direkter Proportion zum Körperfett, das in den Adipozyten gespeichert ist, abgegeben wird. Durch Tier- und Humanexperimente ist nachgewiesen, daß Leptin die Abgabe von GLP-1 stimuliert. Diese Ergebnisse machen die unterschiedlichen Leptinkonzentrationen von Männern und Frauen zu einem potentiellen Erklärungsansatz für geschlechtsspezifische Unterschiede in der GLP-1 Abgabe.

Eine Beziehung zwischen GLP-1 und Sättigung konnte 60 und 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme gefunden werden. Dieser war jedoch geschlechtsunabhängig und nur present, wenn das Frühstück mit Wasser kombiniert war, nicht nach Supplementierung mit Galaktose und Guar Gum.

GLP-1 Rezeptor Stimulation spielt eine Rolle bei der physiologischen Anpassung an einen Stressor, durch Blutdruck und Herzrate zu erhöhen. Alternativ zu den Nährstoffen, die in den beschriebenen Experimenten getestet wurden, wurde ausserdem Aktivität als ein physiologischer Stressor angewendet und in seinem Potential für die GLP-1 Stimulation untersucht. Arbeiten, die bisher den Zusammenhang von Streß, Nervensystem und GLP-1 dokumentiert haben, wurden in tiertextperimentellen- oder Zellstudien durchgeführt. Die hier beschriebene Studie zeigt, daß die GLP-1 Abgabe durch Aktivität stimuliert wird. Dieser Effekt war jedoch Gewichts-Status abhängig und konnte in schlanken Versuchspersonen, aber auch in übergewichtigen Versuchspersonen, jedoch nur nach mäßiger Gewichtsreduktion, gefunden werden. Diese Ergebnis suggeriert eine Rolle von Gewicht und Gewichts-Status für GLP-1 Sensitivität. In den folgenden Experimenten wurde *darum diese Rolle weiter untersucht*. Der Vergleich einer normalgewichtigen Gruppe mit einer übergewichtigen Gruppe ergab keinen Unterschied, weder in basalen noch in stimulierten GLP-1 Konzentrationen zwischen diesen beiden Gruppen, wenn das Standard Frühstück in Kombination mit

Galaktose und Guar Gum konsumiert wurde. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch festgestellt werden, wenn Galaktose und Guar Gum durch Wasser ersetzt wurden.

Dieses Ergebnis zeigt, daß Gewichtsstatus möglicherweise nur in Abhängigkeit vom Trigger, der verwendet wird, eine Rolle spielt. Um den Einfluß von Gewichtsstatus weiter zu klären wurde im Folgenden ein Gewichtsreduktionsexperiment durchgeführt mit einer anschließenden Gewichtsstabilisationsphase. Da andere Arbeiten bereits eine graduelle Verbesserung der GLP-1 Abgabe mit zunehmender Gewichtsabnahme suggerierten, waren unsere Ergebnisse überraschend in dem Sinne, daß nach Gewichtsreduktion die GLP-1 Abgabe nicht nur niedriger war als vor der Gewichtsreduktion, sondern auch nicht mehr stimulierbar durch die bewährte Nährstoffkombination. Nach einer anschließenden Gewichtsstabilisationsphase jedoch waren GLP-1 Konzentrationen ähnlich den Ausgangswerten vor Gewichtsreduktion, obwohl die untersuchte Gruppe nicht signifikant an Gewicht zugenommen hatte. Ein Hinweis auf eine verbesserte GLP-1 Sensitivität.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß Galaktose in Verbindung mit Guar Gum, sowie kombiniert mit einem Standard Frühstück die GLP-1 Abgabe in schlanken, aber auch in übergewichtigen Versuchspersonen effizient stimuliert. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlichem Gewichts-Status wurde nur gefunden, wenn Galaktose und Guar Gum durch Wasser ersetzt wurden. Ein Ergebnis, das, abhängig vom Trigger, auf eine leicht erniedrigte GLP-1 Sensitivität bei Übergewichtigen hindeutet. Der Stimulus-abhängige Unterschied in der GLP-1 Abgabe bei den beiden untersuchten Gruppen konnte nicht zurückgefunden werden in der subjektiven Sättigung. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß möglicherweise nicht das physiologische feedback, sondern die Perzeption dieses Feedbacks verstört ist in der Gruppe der Übergewichtigen, was einen Beitrag zu der Entstehung von Adipositas beitragen könnte. Neben einer effizienten Nährstoffkombination wurde auch Aktivität als effizient für die GLP-1 Stimulation gefunden. Dies war jedoch abhängig von Gewichts-Status, was zu der Schlußfolgerung führt, das das erniedrigte GLP-1 Niveau bei Adipösen reversibel ist und eher ein Effekt als eine Ursache der Adipositas darstellt.

In einem Zustand der negativen Energiebilanz haben sich GLP-1 Konzentrationen als erniedrigt und nicht mehr stimulierbar herausgestellt. Ein Befund der sich jedoch als vorübergehend herausgestellt hat nach Gewichtsstabilisation.