DE EFFECTEN OP LEEFSTIJL VAN BEHANDELING MET GLP-1-ANALOGEN VOOR OVERGEWICHT

Systematisch literatuuronderzoek

Isabel Cluydts Roodhooft – Universiteit Gent

Promotor: Dr. Veerle Piessens

Co-promotoren: Prof. Dr. Stefan Heytens

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar: 2023 – 2025

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

ABSTRACT

Achtergrond: Overgewicht en obesitas zijn wereldwijd sterk toegenomen en vormen een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid. In Vlaanderen heeft bijna de helft van de volwassenen overgewicht en circa 16% obesitas. Deze aandoeningen verhogen het risico op chronische ziekten zoals diabetes type 2, hart- en vaatziekten en bepaalde vormen van kanker. GLP-1 receptoragonisten, oorspronkelijk ontwikkeld voor diabetesbehandeling, blijken ook effectief in het induceren van gewichtsverlies. Hun potentieel om leefstijlgedrag te beïnvloeden – een cruciale component in duurzame obesitasbehandeling – is echter minder goed onderzocht.

Doel: Deze systematische review evalueert het effect van GLP-1 analogen op leefstijlfactoren bij volwassenen met overgewicht of obesitas.

Methode: Een systematische review werd uitgevoerd volgens PRISMA-richtlijnen. Inclusiecriteria waren RCT's bij volwassenen (≥18 jaar) met een BMI ≥25 kg/m², behandeld met een geregistreerde GLP-1 receptoragonist, waarbij minstens één leefstijlfactor werd geëvalueerd. In totaal werden 15 relevante studies geïncludeerd.

Resultaten:

Voeding: GLP-1 analogen verminderden significant de energie-inname, honger en voedselcravings, en verhoogden het verzadigingsgevoel en de controle over eetgedrag. Deze effecten verdwenen grotendeels na stopzetting van de behandeling. Er werden echter geen objectieve uitkomstmaten gerapporteerd die bevestigen dat deze veranderingen zich vertalen in een duurzaam aangepast voedingspatroon.

***Fysieke activiteit*:** Subjectieve verbeteringen in fysieke functie werden gerapporteerd, vooral bij gewichtsverlies en pijnvermindering. Objectieve toename in fysieke activiteit werd echter zelden vastgesteld zonder bijkomende gedragsinterventie.

***Middelengebruik*:** Dulaglutide had geen significant effect op rookabstinentie of andere middelen.

Slaap: Er werden geen studies gevonden die het effect van GLP-1 analogen op slaap onderzochten.

Discussie: GLP-1 analogen beïnvloeden leefstijlgedrag voornamelijk tijdens actieve behandeling, grotendeels secundair aan gewichtsverlies. Na stopzetting verdwijnen de meeste voordelen. Dit roept vragen op over hun rol als duurzame leefstijlondersteuning. De maatschappelijke impact is aanzienlijk: hoge kostprijs, beperkte terugbetaling en ethische bezorgdheden rond toegankelijkheid en ongelijkheid in gezondheidszorg.

Conclusie: GLP-1-analogen leiden niet tot bewezen duurzame leefstijlverandering, en ondanks tijdelijke verbeteringen in eetgedrag en fysieke functie, ontbreekt objectieve evidentie dat ze fundamenteel gedrag beïnvloeden.

INHOUDSTAFEL

ABSTRACT

INHOUDSTAFEL **1**

INLEIDING **2**

Overgewicht 2

Effectieve Methoden voor Gewichtsverlies 4

METHODE **8**

Onderzoeksvraag 8

Inclusiecriteria 9

Exclusiecriteria 9

Zoekstrategie 9

Data-extractie 10

Kwaliteit 11

RESULTATEN **12**

Voeding 22

Fysieke activiteit 24

Middelenmisbruik 27

Slaap 27

DISCUSSIE **28**

Voeding 28

Fysieke activiteit 29

Middelenmisbruik 31

Kritische interpretatie 31

Maatschappelijke impact 32

Besluit 34

REFERENTIES **35**

BIJLAGE **37**

Kwaliteitsbeoordeling 37

INLEIDING

Overgewicht

Overgewicht is een wereldwijd groeiend probleem, met een toenemend aantal mensen dat door deze chronische ziekte wordt getroffen. Volgens de WHO heeft een mens overgewicht als zijn of haar Body Mass Index (BMI) gelijk of hoger is dan 25 kg/m^2. De BMI wordt berekend door het gewicht in kilogram (kg) van de patiënt te delen door het kwadraat van de lengte in meter (m). Als de BMI hoger of gelijk is dan 30, dan is er sprake van obesitas. In Vlaanderen bedraagt het percentage van volwassenen met overgewicht (BMI ≥ 25) 49,3%. Het percentage van volwassenen met obesitas (BMI ≥ 30) is 15,9%. Voor de leeftijdscategorie tussen de 2 en 17 jaar heeft 19,0% overgewicht en 5,8% obesitas. Op wereldniveau is er sprake ven 39% volwassen met overgewicht en 13% met obesitas. Dit is echter niet zonder risico. Zo sterven er jaarlijks 2,8 miljoen mensen aan complicaties van overgewicht. (Sciensano , 2022-2023)

Overgewicht is een aandoening die ontstaat als gevolg van een combinatie van genetische, omgevings- en gedragsfactoren die leiden tot een onbalans tussen energie-inname en -verbruik. Het lichaam gaat meer energie opnemen dan verbruiken. Ongebruikte suikers worden omgezet in vet. Vervolgens worden deze reservevetten opgestapeld. Als een mens meer reservevetten heeft dan noodzakelijk, spreken we van overgewicht. De twee belangrijkste beïnvloedbare oorzaken voor overgewicht zijn onevenwichtige voeding en een sedentaire levensstijl met een tekort aan lichaamsbeweging. Verder zullen ook onder meer stress, hormonale ontregelingen, erfelijke aanleg en medicatie een impact hebben op gewichtstoename.

Obesitas wordt in verband gebracht met een breed scala aan gezondheidsproblemen, waaronder hart- en vaatziekten, diabetes type 2, hypertensie, respiratoire problemen, depressie en bepaalde soorten kanker. Deze gezondheidsproblemen kunnen de kwaliteit van leven van een persoon aanzienlijk verminderen en het risico op vroegtijdig overlijden vergroten. Bovendien vormt obesitas een financiële last voor de gezondheidszorg, aangezien de kosten voor de behandeling van aan obesitas gerelateerde aandoeningen hoog zijn. Daarom is het belangrijk om obesitas te behandelen en vooral voorkomen.

Het hoofddoel bij patiënten met overgewicht/obesitas is gewichtsverlies. Dit kan vaak een moeilijke reis zijn. Er zijn heel wat methodes gekend die helpen met gewichtsreductie. Hiervan is de één al wat effectiever dan de ander. De twee belangrijkste pijlers zijn verlagen van de calorie-inname en verhogen van het verbruik. Zo zal een calorietekort (calorie-inname is lager dan het verbruik) van 500 à 1000 calorieën per dag leiden tot een duurzaam

gewichtsverlies van 0,5 à 1 kg per week. (1-3) Een calorietekort bekom je door weinig calorierijke voedingsstoffen in te nemen of door veel inspanning te leveren zodat overtollige calorieën worden verbrand. Bovendien zal spiermassa ook helpen het metabolisme te verhogen. Eenmaal op een gezond gewicht is het ook belangrijk dit gewicht te kunnen behouden. Daarvoor is een gezonde levensstijl noodzakelijk. Ook zal het aannemen van bepaalde goede gewoontes de algehele gezondheid bevorderen.(4)

Voldoende lichaamsbeweging is een van de belangrijkste pijlers van een gezonde levensstijl. Het helpt de cardiovasculaire gezondheid te verbeteren, botten en spieren te versterken en een gezond gewicht te behouden. Het helpt ook om stress en angst te verminderen, de stemming te verbeteren en het algehele energieniveau te verhogen. Voor een optimale gezondheid wordt aanbevolen minimaal 30 minuten per dag, vijf dagen per week, aan lichaamsbeweging te doen.

Een ander essentieel onderdeel van een gezonde levensstijl is een gebalanceerd dieet. Het eten van een verscheidenheid aan voedzame voedingsmiddelen zoals fruit, groenten, volle granen, magere eiwitten en gezonde vetten voorziet het lichaam van de nodige vitamines, mineralen en energie die het nodig heeft om goed te functioneren. Een gezond dieet kan ook helpen om het risico op chronische ziekten zoals hartaandoeningen, diabetes en kanker te verlagen. Verder is voldoende water drinken cruciaal voor het behoud van een goede gezondheid. Water helpt de lichaamstemperatuur te reguleren, voedingsstoffen te transporteren en afvalstoffen uit het lichaam te verwijderen. Het wordt aanbevolen om minimaal acht glazen water per dag te drinken om gehydrateerd te blijven.(5)

Wat best vermeden kan worden is alcohol. Alcohol beïnvloedt de eetlust. Het consumeren van alcohol vóór of tijdens de maaltijd zal niet zorgen voor een verminderde eetlust. Bovendien bevat alcohol zelf ook veel calorieën, wat mee bijdraagt aan een positieve energiebalans en bij gevolg gewichtstoename. Over het algemeen wordt licht-tot-matige alcoholinname niet geassocieerd met significante gewichtstoename. Sommige studies suggereren zelfs een beschermend effect tegen gewichtstoename door gezondere levensstijlgewoonten bij matige drinkers. Zwaar drinken is meer consistent gekoppeld aan gewichtstoename. Studies hebben aangetoond dat overmatige alcoholinname correleert met hogere BMI, tailleomtrek en andere maten van adipositas. Binge drinking, gedefinieerd als het consumeren van grote hoeveelheden alcohol in een korte periode, wordt ook geassocieerd met een hoger risico op obesitas.(6)

Er zijn verschillende externe stressoren die bijdragen aan overgewicht. Zo kan psychologische stress leiden tot emotioneel eten, waarbij individuen neigen naar calorierijk voedsel om hun stress te verlichten. Dit kan op lange termijn bijdragen aan gewichtstoename en obesitas. Ook sociale en economische factoren spelen een rol. Mensen met een lagere sociaaleconomische status hebben vaak minder toegang tot gezond voedsel en veilige plekken om te bewegen. Bovendien gaat dit vaak gepaard met financiële zorgen, wat ook kan bijdragen aan ongezond eetgedrag. De fysieke omgeving speelt ook een rol in de prevalentie van obesitas. Gebieden met beperkte toegang tot gezonde voedingsopties (ook wel 'voedselwoestijnen' genoemd) en overvloedige beschikbaarheid aan fastfoodrestaurants bevorderen ongezonde eetgewoonten. Daarnaast kunnen stedelijke gebieden met weinig recreatieve ruimtes mensen ontmoedigen om fysiek actief te zijn. Ook de werkomgeving kan invloed hebben op de gezondheid van de patiënt. Lange werktijden, hoge werkdruk en stressvolle banen kunnen leiden tot vermoeidheid en een gebrek aan tijd of energie om gezond te koken of te sporten. Dit kan bijdragen aan een sedentaire levensstijl en slechte eetgewoonten, wat op zijn beurt gewichtstoename kan veroorzaken. Verder kunnen ook culturele normen en verwachtingen rondom voeding en lichaamstype bijdragen aan obesitas. Bijvoorbeeld, sociale bijeenkomsten draaien vaak om het consumeren van grote hoeveelheden voedsel, en bepaalde lichaamsbeelden kunnen mensen ertoe aanzetten om ongezonde diëten te volgen die uiteindelijk leiden tot gewichtstoename.(4)

Deze stressoren benadrukken de complexiteit van obesitas en de vele factoren die bijdragen aan de epidemie. Het aanpakken van deze problemen vereist een multidimensionale benadering die rekening houdt met psychologische, sociale, economische en omgevingsfactoren.

Het is duidelijk dat obesitas een groot risico is voor het welzijn van de patiënt. Dit in combinatie met de stijgende prevalentie zorgt ervoor dat er veel aandacht wordt besteed aan de behandeling ervan. In wat volgt, worden enkele behandelingen toegelicht.

Effectieve Methoden voor Gewichtsverlies

Dieetinterventies: Een dieet met een energietekort van 500 kcal per dag en lage energiedichtheid wordt aanbevolen. De verhouding van macronutriënten (zoals koolhydraten, vetten en eiwitten) blijkt van secundair belang voor gewichtsverlies. Het belangrijkste is het creëren van een calorietekort om gewichtsverlies te bevorderen.

Lichamelijke activiteit: Verhoogde lichamelijke activiteit is cruciaal. Minstens 150 minuten per week, met een energieverbruik van 1200 tot 1800 kcal per week, helpt niet alleen bij gewichtsverlies maar verbetert ook risicofactoren en obesitas-gerelateerde ziekten.

Gedragsverandering: Gedragsmodificatie en therapie zijn essentieel om veranderingen in voeding en lichaamsbeweging te ondersteunen. Dit kan variëren van zelfmonitoring en het stellen van haalbare doelen tot counseling en groepsondersteuning.
Chirurgische interventie: Voor mensen met ernstige obesitas (BMI ≥30 kg/m²) kan chirurgische ingreep effectiever zijn dan conservatieve behandelingen. Bariatrische chirurgie vermindert lichaamsvet, verbetert obesitas-gerelateerde ziekten, en verlaagt de mortaliteit.(7, 8)

Uit onderzoek blijkt dat met louter een energiebeperkt dieet men binnen 3 jaar tot 3,5 procent gewichtsreductie kan bekomen. Echter, veel mensen ervaren gewichtstoename na verloop van tijd, wat wijst op de noodzaak van aanhoudende ondersteuning en aanpassing van de interventie.(9) Chirurgische ingrepen bieden een effectievere oplossing voor mensen met ernstige obesitas. Zo zijn er reeds studies die aantonen dat een gemiddelde gewichtsreductie van 16,1% na 10 jaar kan vastgesteld worden. Echter gaan deze operaties ook gepaard met andere risico's. Zo bedraagt de mortaliteit 0,02% en verder ervaart 17% van de patiënt matig ernstige- tot ernstige bijwerkingen na bariatrische chirurgie.(10) Gezien de beperkte doeltreffendheid van niet-medicamenteuze interventies voor gewichtsreductie en de vele bijwerkingen van chirurgische ingrepen, stijgt de aandacht voor een medicamenteuze aanpak voor obesitas. Deze is gevonden bij de behandeling van Diabetes Mellitus. Er zijn momenteel verschillende geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van obesitas. In het bijzonder glucoagon-like peptide -1 (GLP-1) analogen. Voorbeelden zijn semaglutide (Ozempic) en liraglutide (Victoza, Saxenda).

Semaglutide is een medicament dat in 2019 op de markt is gekomen in Europa voor de behandeling van Diabetes Mellitus type 2. Bij hoge bloedglucosespiegels verhoogt semaglutide de secretie van insuline door de bèta-cellen van de pancreas. Dit helpt om de postprandiale bloedglucosespiegel te verlagen. Bovendien verlaagt het de glucagonafgifte ter hoogte van de lever. Dit helpt de bloedglucosespiegel te stabiliseren door de afbraak van glycogeen in de lever te verminderen. Omgekeerd vermindert semaglutide tijdens een hypoglycemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het vertraagt ook de maaglediging in de vroege postprandiale fase, wat kan helpen de eetlust te verminderen en gewichtsverlies te bevorderen. Verder zal het ook ter hoogte van de hersenen het hongergevoel verminderen. Semaglutide heeft een langere werkingsduur dan humaan GLP-1, gezien het gestabiliseerd is tegen afbraak door het DPP-4 enzym. Bij gebruik op indicatie verlaagt semaglutide de kans onder meer op sterfte door cardiovasculaire oorzaken, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte en nierfalen na 5 jaar behandeling. Het is beschikbaar in twee toedieningsvormen, namelijk eenmaal dagelijks

semaglutide in tabletvorm en eenmaal wekelijks per subcutane injectie. (11) (Farmacotherapeutisch Kompas, 2025)

De belangrijkste bijwerkingen bevinden zich op gastro-intestinaal level. Ze worden het vaakst gemeld in de eerste maanden na opstart van de behandeling. Patiënten met een laag lichaamsgewicht hebben vaak meer last hiervan. Met gastro-intestinale klachten wordt vooral misselijkheid en diarree bedoeld. Verder wordt ook afname van eetlust, braken, dyspepsie, gastritis, gastro-oesofageale reflux, oprispingen, buikpijn of -ongemak, obstipatie, flatulentie en cholelithiase vermeld. Ook kan het een hypoglycemie veroorzaken als het in combinatie met insuline of een sulfonylureumderivaat wordt ingenomen. Verder kan er ook duizeligheid optreden en complicaties van diabetische retinopathie waaronder retinale fotocoagulatie, glasvochtbloeding en blindheid. Zelden worden er ook overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag en urticaria beschreven. Veranderingen van de smaak, een stijging van de hartslag en acute pancreatitis komen soms voor na inname van dit medicijn. In minder dan 0,1% van de behandelde patiënten komt een anafylactische reactie voor en ook is er melding gedaan van angio-oedeem.(Farmacotherapeutisch Kompas, 2025)

De effectiviteit van het geneesmiddel bij volwassenen met obesitas is reeds onderzocht. Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met meer dan 1.900 deelnemers onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van eenmaal per week semaglutide bij volwassenen met overgewicht of obesitas. De resultaten toonden aan dat deelnemers die semaglutide-injecties kregen, aanzienlijk meer gewichtsverlies ervoeren dan degenen die placebo-injecties kregen. Bovendien vertoonde de semaglutidegroep ook verbeteringen in cardiometabole risicofactoren zoals bloeddruk en lipideniveaus.(12) Een andere studie, toonde aan dat deelnemers die semaglutide-injecties bleven krijgen, hun gewichtsverlies behielden en zelfs extra gewicht verloren, terwijl deelnemers die placebo-injecties kregen, weer aankwamen.(13) De STEP 5-trial evalueerde de tweejarige effecten van semaglutide en vond dat het medicijn effectief was in het aanzienlijk verminderen van het lichaamsgewicht en het behouden van gewichtsverlies gedurende twee jaar. Bovendien verbeterde semaglutide de bloeddruk, lipidenprofiel en bloedglucosewaarden, wat het als een mogelijke langetermijnbehandelingsoptie voor obesitas en overgewicht positioneert.(14) Zelfs bij adolescenten met obesitas bleek de behandeling veilig en doeltreffend.

De laatste jaren is er een opvallende toename in de vraag naar GLP-1 receptoragonisten zoals semaglutide en liraglutide, ook bij patiënten zonder diabetes mellitus. Dankzij de indrukwekkende resultaten op gewichtsverlies worden deze middelen steeds vaker ingezet bij overgewicht en obesitas. Veel patiënten hebben vaak al meerdere afslankpogingen achter

de rug met teleurstellende resultaten. Zij geven aan dat zij een “extra duwtje in de rug” nodig hebben om hun leefstijl blijvend te veranderen. Het bewezen gewichtsreducerende effect van GLP-1-analogen is duidelijk, maar minder bekend is of deze middelen ook daadwerkelijk leiden tot een duurzame verbetering in leefstijl. Dit is cruciaal, want blijvende aanpassingen in voeding, beweging en gedrag vormen de hoeksteen van langdurig succes bij obesitasbehandeling.

In mijn masterproef onderzoek ik daarom in hoeverre GLP-1-analogen, naast gewichtsverlies, bijdragen aan structurele leefstijlveranderingen bij mensen met obesitas. De verwachting is dat behandeling met een GLP-1 analoog mogelijk de motivatie en de bereidheid tot leefstijlaanpassing verhoogt, doordat patiënten sneller een eerste resultaat (bijv. gewichtsverlies) ervaren, wat een psychologisch hefboomeffect kan creëren richting gezonder gedrag.

Mijn onderzoek richt zich specifiek op volwassenen (≥18 jaar) met overgewicht of obesitas (BMI ≥25 kg/m²). De opzet van deze masterproef is om het (duurzame) effect van GLP-1 receptoragonisten op leefstijlgedrag te onderzoeken, specifiek wanneer deze medicatie wordt ingezet als ondersteunende therapie bij gewichtsverlies. Binnen deze context is het primaire doel van de medicamenteuze behandeling gewichtsreductie, en wordt nagegaan of dit doel gepaard gaat met een verbeterde en langdurige aanpassing van leefstijlgedrag.

Binnen deze populatie zal worden nagegaan of het gebruik van een GLP-1 analoog (interventie) een aantoonbaar effect heeft op leefstijlfactoren zoals eetgewoonten, fysieke activiteit, middelengebruik en slaap in vergelijking met een controlegroep die wordt behandeld met placebo of enkel een gestructureerde leefstijlinterventie zonder medicatie volgt (controle).

De uitkomstmaten zullen zich richten op kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen (bijvoorbeeld: aantal minuten lichaamsbeweging per week, voedingsevaluaties) en volgehouden gedragsverandering (bijvoorbeeld: voortzetting van gezond gedrag op langere termijn). Hierdoor wil het onderzoek antwoord bieden op de centrale vraag: heeft de toediening van een GLP-1 analoog bij volwassenen met obesitas, in vergelijking met placebo of gestructureerde leefstijlinterventie alleen, een aantoonbaar effect op het aanhouden en/of verbeteren van leefstijlgedrag dat gericht is op gewichtsverlies en gezondheidsbevordering?

METHODE

Onderzoeksvraag

Deze systematische review heeft als doel om na te gaan of behandeling met GLP-1 receptoragonisten bij volwassenen met obesitas (zonder diabetes) leidt tot veranderingen in leefstijl, die bijdragen aan duurzaam gewichtsverlies en verbeterde algemene gezondheid.

De onderzoeksvraag werd opgesteld volgens de PICO-structuur:

- **P – Population:** Volwassenen (≥18 jaar) met obesitas of overgewicht (BMI ≥25 kg/m²), met of zonder bestaande diagnose van diabetes mellitus of andere comorbiditeiten.
- **I – Intervention:** Behandeling met een GLP-1 receptoragonist of gecombineerde GIP/GLP-1 analoog (zoals semaglutide, liraglutide, dulaglutide, tirzepatide).
- **C – Comparison:** De controlegroep ontvangt geen GLP-1-analoog. Dit betreft deelnemers die een placebo krijgen of uitsluitend een niet-medicamenteuze interventie ondergaan, zoals een leefstijlprogramma, zonder toevoeging van GLP-1-analogen of andere farmacologische behandelingen voor gewichtsverlies. Studies worden geïncludeerd ongeacht de aanwezigheid van een leefstijlinterventie in de controlegroep.
- **O – Outcome:** Verandering in leefstijlfactoren die bijdragen aan duurzaam gewichtsverlies en algemene gezondheid, zowel tijdens de interventie als op lange termijn.

De analyse richt zich op het identificeren en evalueren van de volgende leefstijlfactoren:

Voeding:

- Aantal eetmomenten per dag (bv. ≥3 hoofdmaaltijden, beperkt snacken)
- Frequentie van ongezonde voeding (bv. gefrituurd, suikerhoudend) per week
- Inname van groenten en fruit per dag (bv. >400g/dag)
- Score op gevalideerde voedingsvragenlijsten

Fysieke activiteit:

- Toename in fysieke activiteit (bv. ≥150 min/week)
- Aantal minuten matig tot intensieve activiteit per week
- Percentage deelnemers dat minstens 150 min/week matige intensiteit bereikt
- Vermindering van aantal minuten zittijd per dag

Slaap:

- Aantal uren slaap per nacht (gemiddeld) ·
- Gebruik van slaapmedicatie (afname/stabiel/toename)

Middelenmisbruik:

- Aantal sigaretten per dag (afname/stabiel/toename)
- Rookstop
- Alcoholconsumpties per dag (afname/stabiel/toename)

Inclusiecriteria

- Enkel gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- Populatie: volwassenen (≥18 jaar) met obesitas of overgewicht (BMI ≥25 kg/m²), al dan niet met diabetes mellitus of andere comorbiditeiten
- Interventie: behandeling met een GLP-1 receptoragonist (liraglutide, semaglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, tirzepatide)
- Vergelijking: leefstijlinterventie zonder farmacologische behandeling of behandeling met placebo
- Uitkomst: veranderingen in leefstijlfactoren (voeding, beweging, slaap, stress), al dan niet gerelateerd aan gewichtsverlies, zowel op korte als lange termijn

Exclusiecriteria

- Studies met GLP-1-agonisten in pre-commercialisatie fase (niet-geregistreerde medicatie)
- Studies die GLP-1 analogen onderzoeken bij kinderen of adolescenten (<18 jaar)
- Niet-systematische literatuuroverzichten, expert opinions, narratieve reviews
- Trials die geen leefstijlveranderingen als (primaire of secundaire) uitkomstmaat rapporteren

Zoekstrategie

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden, werd een systematische zoekstrategie toegepast in overeenstemming met de PRISMA-richtlijnen. Daarbij werden gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) geselecteerd die het gebruik van GLP-1-analogen onderzochten bij personen met overgewicht of obesitas, met expliciete rapportage over ten minste één leefstijlfactor. De initiële selectie gebeurt op basis van de titel en abstract, gevolgd door een volledige tekstscreening. Onderstaand worden de gebruikte zoekstrategieën voor de databases PubMed en Embase weergegeven.

PubMed:

#1: "Glucagon-Like Peptide 1"[MeSH Terms] OR "glucagon like peptide 1"[Title/Abstract] OR "glp-1"[Title/Abstract]

#2: “semaglutide”[Title/Abstract] OR “liraglutide”[Title/Abstract] OR “dulaglutide”[Title/Abstract] OR “exenatide”[Title/Abstract] OR “lixisenatide”[Title/Abstract] OR “tirzepatide” [Title/Abstract]

#3: "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract] NOT "animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]

#5: #1 OR #2 AND #3

Embase:

#1: 'glucagon like peptide 1 receptor agonist'/exp OR 'glucagon like peptide 1 receptor agonist':ab,ti

#2: 'semaglutide'/exp OR 'semaglutide':ab,ti OR 'liraglutide'/exp OR 'liraglutide':ab,ti OR 'dulaglutide'/exp OR 'dulaglutide':ab,ti OR 'exenatide'/exp OR 'exenatide':ab,ti 'lixisenatide'/exp OR 'lixisenatide':ab,ti ‘tirzepatide'/exp OR 'tirzepatide:ab,ti

#3: 'controlled clinical trial'/exp OR random*:ti,ab OR placebo*:ti,ab OR trial:ti

#4: #1 OR #2 AND #3

#5: #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Data-extractie

Uit de geïncludeerde RCT’s worden de volgende gegevens geëxtraheerd:

- Aantal geïncludeerde deelnemers
- Beschrijving van de populatie (in- en exclusiecriteria)
- Type GLP-1 analoog en dosering
- Duur van de interventie
- Leefstijlgerelateerde uitkomstmaten (bv. dieetverandering, toename fysieke activiteit, slaap, stress)
- Resultaten en effectgroottes (indien beschikbaar)
- Meetmomenten

Kwaliteit

Voor de beoordeling van de kwaliteit van de geselecteerde artikels is er gebruik gemaakt van de Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2-tool). De RoB 2-tool is een gestandaardiseerd instrument ontwikkeld door Cochrane om het risico op vertekening (risk of bias) in gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) systematisch te beoordelen. Het doel is te bepalen in welke mate de resultaten van een studie beïnvloed kunnen zijn door methodologische tekortkomingen of systematische fouten.

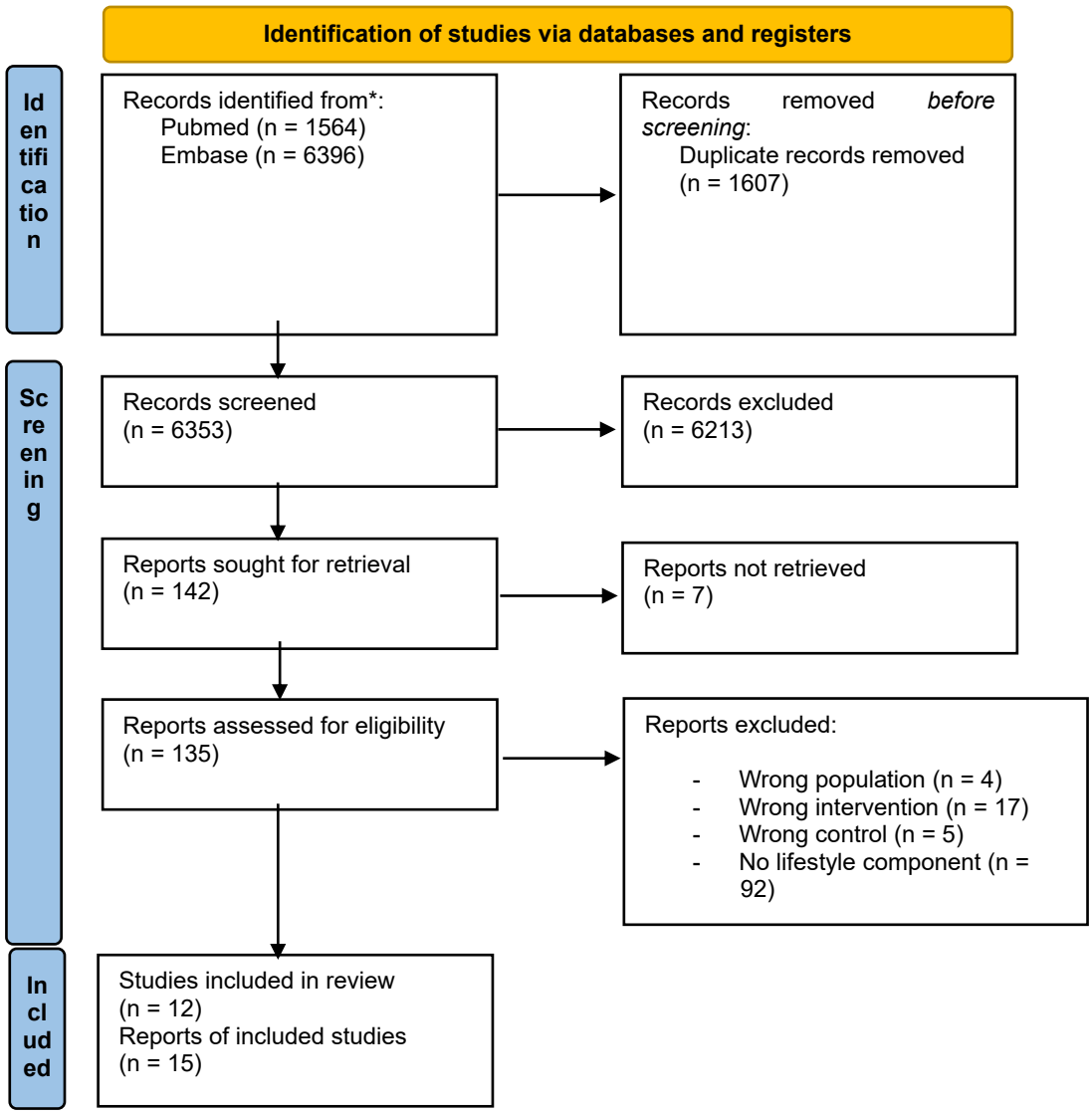
De tool onderzoekt vijf domeinen waarin bias kan optreden:

1. Bias door het randomisatieproces: Is de toewijzing van deelnemers aan interventie- en controlegroep echt willekeurig? Is allocation concealment (het afschermen van de toewijzingsvolgorde) correct toegepast? Is er een onbalans in baselinekenmerken?
2. Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Zijn deelnemers, onderzoekers en behandelaars geblindeerd? Kwam de toegepaste interventie in de praktijk overeen met het protocol? Zijn er eventuele afwijkingen ongelijk verdeeld tussen de groepen?
3. Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Is er een verlies van deelnemers bij follow-up (loss to follow-up)? Zijn er ontbrekende metingen? Zijn ontbrekende gegevens mogelijk gerelateerd aan de uitkomst of interventie? Ook wordt gekeken naar de methoden die zijn gebruikt om met ontbrekende data om te gaan.
4. Bias in de meting van de uitkomst: Was de meting van de uitkomst geblindeerd en objectief? Subjectieve uitkomsten zijn gevoeliger voor bias, zeker wanneer de uitkomstbeoordelaar op de hoogte is van de toegewezen behandeling.
5. Bias in de selectie van gerapporteerde resultaten: Zijn de gerapporteerde uitkomsten overeenkomstig met het vooraf geregistreerde studieprotocol of statistisch analyseplan? Selectieve rapportage kan leiden tot overschatting van positieve of statistisch significante resultaten.

Voor elk domein wordt het risico op bias ingedeeld in één van drie categorieën: laag risico, enig risico (some concerns) of hoog risico. De globale beoordeling wordt bepaald door de hoogste mate van risico in één van de domeinen: een hoog risico in één domein betekent een hoog risico voor de gehele studie. In Tabel 2 worden de resultaten van de kwaliteitsscreening van de geïncludeerde studies weergegeven. De volledige, gedetailleerde kwaliteitsanalyse is opgenomen in de bijlage. (The Cochrane Collaboration, 2025)

RESULTATEN

Voor deze masterproef werden in totaal 55 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) geïdentificeerd die het gebruik van GLP-1-receptoragonisten in het kader van gewichtsreductie evalueerden. Twaalf van deze studies voldeden aan de inclusiecriteria en waren direct relevant voor het onderzoeken van de invloed op leefstijlfactoren. Deze studies vormen de basis van de resultatenpresentatie, zoals schematisch weergegeven in de PRISMA-flowchart (Figuur 1) en samengevat in de studietabel (Tabel 1). Tabel 3 geeft een samenvatting van de voor deze masterproef relevante resultaten met betrekking tot leefstijlfactoren weer. De bevindingen zijn verder thematisch geordend en worden in de daaropvolgende secties per leefstijlfactor besproken.



Figuur 1. PRISMA-flowchart van het selectieproces van de geïncludeerde studie

Tabel 1: Kenmerken van alle geïncludeerde RCT's in deze systematische review

	Auteur & Jaar	Product	Aantal deelnemers + kenmerken	Interventie	Controlegroep	Duur & meetmomenten	Leefstijluitkomsten
1	Friedrichsen , 2020(15)	Semaglutide	- 72 volwassenen met obesitas (BMI 30–45 kg/m² en leeftijd 18-65 jaar). - Gem leeftijd 42,8 jaar, gem gewicht 105,5 kg	Semaglutide s.c. 2.4 mg 1x per week met dosisopbouw over 16 weken (0.25 → 2.4 mg) gevolgd door 4 weken op 2.4 mg voor een totaal van 20 weken	Placebo	20 weken behandeling, met metingen bij baseline en op dag 142 (week 20), incl. VAS, CoEQ, lichaamsgewicht, paracetamoltest	Energie-inname tijdens een ad libitum lunch, zelf gerapporteerde controle over eetgerdrag (CoEQ)
2	Wilding, 2021(12) & Wilding, 2022(16)	Semaglutide	- 1961 deelnemers met , overgewicht + 1 comorbiditeit /obesitas (18+ jaar). Gem leeftijd 46 j en gem gewicht 105,4 kg - Follow-up: post-hoc 327 deelnemers. Gem leeftijd 48 jaar, gem gewicht 105,6 kg	Semaglutide 2.4 mg/week s.c. en leefstijlinterventie + follow-up na stopzetten semaglutide	Placebo + leeftsijlinterventie	68 weken, metingen op week 0 en 68 met 52 weken follow-up (week 68-120)	Fysieke functie (SF-36, IWQoL-Lite-CT)
3	Wharton, 2022(14)	Semaglutide	- 304 volwassenen met BMI ≥30 kg/m² of ≥27 kg/m² met ≥1 comorbiditeit - Subgroep CoEQ-analyse: 174 - Gem leeftijd 47 jaar, gem gewicht 106,5 kg	2.4 mg/week semaglutide s.c. + leefstijlinterventie (500 kcal/dag deficit, 150 min/week beweging, 4-wekelijkse counseling), 104 weken	Placebo + leeftsijlinterventie	104 weken, meting op week 0, 20, 52, 104 + posthoc analyse	Controle over eetgedrag (CoEQ-domeinen), voedselcravings

4	Bliddal, 2024(17)	Semaglutide	- 407 volwassenen met knieartrose en obesitas en WOMAC-pijnscore ≥40 - Gem leeftijd 56 jaar, BMI >30), gem gewicht 108,6 kg	Semaglutide 2.4 mg/week s.c. + leefstijlinterventie (hypocalorisch dieet, fysieke activiteit, counseling)	Placebo + leefstijlinterventie	68 weken + 7 weken follow-up; metingen op baseline en week 68	Verbetering lichamelijke functie (WOMAC en SF-36), minder gebruik van NSAID's/paracetamol, toename 6-minuten loopafstand
5	Jensen, 2022(18) & Jensen, 2024(19)	Liraglutide	- 130 volwassenen met obesitas - Gem leeftijd 42 jaar, BMI 32–43 - Gemiddelde gewichtsverlies (~13,1 kg) na voorafgaande 8-weekse 800 kcal/dag dieetfase - Follow-up 109 volwassenen met gem leeftijd 46 ± 12 jaar, gem gewicht bij randomisatie ~96 kg	- Dagelijkse toediening liraglutide 3,0 mg subcutaan + matig- tot hoog-intensief oefenprogramma - Dagelijkse toediening liraglutide 3,0 mg subcutaan zonder oefenprogramma	- Placebo + matig- tot hoog-intensief oefenprogramma - Placebo zonder oefenprogramma	- 1 jaar interventie; metingen bij baseline (voor en na dieet), week 13, 26, 52 - Follow-up: 52 weken interventie gevolgd door 52 weken zonder behandeling; metingen bij week -8, 0, 4, 13, 26, 39, 52 en 104	Eetgedrag (Three-Factor Eating Questionnaire-R18), eetlust (VAS), voedselvoorkeuren (Leeds Food Preference Questionnaire), fysieke activiteit & sedentair gedrag (accelerometer & IPAQ-SF)
6	Bartholdy, 2021(20)	Liraglutide	- 135 deelnemers met knieartrose en overgewicht/obesitas, na ≥5% gewichtsverlies in 8 weken dieet-run-in - Gem leeftijd 58,7 jaar, gem gewicht 97,1 kg	Liraglutide 3.0 mg/dag s.c. + dieet en bewegingsadvies (52 weken)	Placebo + zelfde dieet en bewegingsadvies	52 weken; metingen op baseline en week 52 (incl. accelerometermetingen)	Fysieke activiteit (accelerometer, min/dag)

7	Heise, 2023(21)	Tirzepatide	- 117 volwassenen met type 2 diabetes - gem. leeftijd 61 jaar, gem gewicht 94,5 ± 14,4 kg	Tirzepatide 15 mg/week s.c. gedurende 28 weken	Semaglutide 1 mg/week s.c. en placebo	28 weken; metingen op baseline, week 8, 16, 28	Voeding: energie-inname bij ad libitum lunch
8	Martin, 2025(22)	Tirzepatide & Liraglutide	- 114 volwassenen met overgewicht of obesitas (BMI ≥27) - Gem. leeftijd 44,9 ± 10,5 jaar; gem. gewicht 99,0 ± 18,8 kg	- Tirzepatide (opbouw tot 10 of 15 mg/week s.c.) gedurende 6 weken - Liraglutide 3 mg/dag s.c.	Placebo	6 weken; metingen op baseline, week 3 en week 6	Energie-inname (ad libitum lunch), Food Craving Inventory (FCI), Food Craving Questionnaire-State (FCQ-S)
9	Gudzune, 2024(23)	Tirzepatide	- 2539 volwassenen, obees/overgewicht + 1 comorbiditeit - Gem leeftijd 44,9 jaar, gem gewicht 105,8 kg	Tirzepatide 5,10 of 15 mg/week s.c. + hypocalorisch dieet en verhoogde fysieke activiteit gedurende 72 weken	Placebo + gelijke leefstijinterventie	72 weken, metingen bij baseline en week 72	Fysieke activiteit: zelfgerapporteerd
10	Gibble, 2025(24)	Tirzepatide	- 579 volwassenen met obesitas/overgewicht (na ≥5% gewichtsverlies in 12 weken intensieve leefstijlinterventie) - gem. leeftijd 45,6 jaar	Tirzepatide 10 of 15 mg/week s.c., 72 weken, met dieet- en beweegadvies	Placebo + glelijke leefstijlinterventie	72 weken; metingen bij randomisatie en week 72	IWQOL-Lite-CT (totaal, fysiek, psychosociaal), EQ-5D-5L (index & VAS), PGIS voor fysieke activiteit;

11	Lengsfeld, 2023(25, 26)	Dulaglutide	- 255 volwassen rokers (≥18 jaar) met matige nicotineafhankelijkheid (Fagerström ≥5) - gem. leeftijd 43,2 ± 13,1 jaar; gem. gewicht 80,1 ± 17,9 kg. Gem BMI > 25.	Dulaglutide 1.5 mg/week s.c., 12 weken + standaardzorg (varenicline 2 mg/dag + gedragstherapie)	Placebo + standaardzorg	12 weken behandeling, metingen bij baseline, week 4, 8, 12; follow-up op week 24 en 52	Roken: abstinentie op week 12; craving voor roken (vragenlijst)
12	Probst, 2023(27)	Dulaglutide	- 151 van 255 volwassen rokers die bij baseline alcohol consumeerden; - mediane leeftijd 42 jaar (IQR 33–53); meerderheid obees (BMI > 29,9 bij 90,8%)	Dulaglutide 1.5 mg/week s.c. gedurende 12 weken + standaard rookstopinterventie (varenicline + gedragsbegeleiding)	Placebo s.c. + identieke rookstopinterventie	12 weken; metingen bij baseline en week 12	Roken: rookstatus (biochemisch bevestigd); Alcoholgebruik: aantal dagen en hoeveelheden alcohol/week (timeline follow-back); craving voor alcohol (Alcohol Urge Questionnaire)

Tabel 2: Kwaliteitsbeoordeling volgens Version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool (RoB-2)

	Auteur & Jaar	Randomisatieproces	Afwijkingen interventieprotocol	Ontbrekende uitkomstgegevens	Meting van de uitkomst	Selectie van resultaten	Globale beoordeling
1	Friedrichsen, 2020(15)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag ririso (objectief) – enig risico (subectief: CoEQ, VAS)	Laag risico	Laag risico meeste domeinen, enig risico subjectieve secundaire uitkomsten
2	Wilding, 2021 & 2022(12,16)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (PRO)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico subjectieve PRO's in hoofdtrial
3	Wharton, 2022(14)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (CoEQ)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico subjectieve CoEQ-uitkomsten
4	Bliddal, 2024(17)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (PRO)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico subjectieve secundaire uitkomsten
5	Jensen, 2022 & 2024(18,19)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (vragenlijsten)	Laag risico	Laag risico meeste domeinen, enig risico vragenlijst
6	Bartholdy, 2021(20)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (KOOS score)	Laag risico	Laag risico meeste domeinen, enig risico subjectieve KOOS-score
7	Heise, 2023(21)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (VAS-appetite)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico VAS-appetite
8	Martin, 2025(22)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (vragenlijsten)	Laag risico	Laag risico primair, enig risico subjectieve vragenlijsten
9	Gudzune, 2024(23)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (PRO)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico PRO's
10	Gibble, 2025(24)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (PRO)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico PRO's
11	Lengsfeld, 2023 (25,26)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (craving)	Laag risico	Laag risico objectief, enig risico craving
12	Probst, 2023(27)	Laag risico	Laag risico	Laag risico	Laag risico (objectief) – enig risico (alcoholconsumptie)	Laag risico	Laag risico meeste domeinen, enig risico alcoholconsumptie

TABEL 3: Samenvatting van relevante leefstijleffecten per studie

	Auteur	Product	Meetmomenten	Effect interventie	Effect placebo	Verschil	Statistische indicatoren
1.	Friedrichsen, 2020(15)	Semaglutide 2,4 mg s.c. 1x/week	Week 20	Energie-inname: 1736 kJ tijdens ad libitum lunch en Controle over eetgedrag (CoEQ): betere controle, minder/zwakkere voedselcravings, lagere honger, hogere verzadiging	Energie-inname: 2676 kJ tijdens ad libitum lunch en CoEQ: minder verbetering in controle, hogere honger, meer cravings	Energie-inname: −940 kJ (−35%) en CoEQ:significant voordeel voor semaglutide	Energie-inname: $p <$ 0,0001 en CoEQ: $p <$ 0,05
2.	Wilding, 2021 (STEP 1)(12) & Wilding, 2022 (STEP 1 extension)(16)	Semaglutide 2.4 mg 1x/week gedurende 68 weken + stopzetten	Baseline, week 68 en week 120	Week 68: SF-36 PF: +2.21; IWQOL-Lite-CT PF: +14.67. Week 120: Daling SF-36 PF en IWQOL-Lite-CT PF tot nabij uitgangswaarde	Week 68: SF-36 PF: +0.41; IWQOL-Lite-CT PF: +5.25. Week 120: Geen significante verandering t.o.v. week 68.	Week 68: SF-36 PF: +1.80; IWQOL-Lite-CT PF: +9.43. Week 120: Verlies van eerdere winst in stopzetten.	Week 68: SF-36 PF: $p<0.001$; IWQOL-Lite-CT $p<0.001$.
3.	Wharton, 2022 (STEP 5)(14)	Semaglutide 2.4 mg 1x/week	Baseline, week 68, week 104	Verbetering in controle over eetgedrag (CoEQ) vanaf week 20, aanhoudend tot week 104. Lagere honger- en food craving-scores, hogere verzadigingsscores.	Week 68: Controle over eten +15.5 vs +4.2 (verschil +11.3); hongerscore -18.6 vs -5.1 (verschil -13.5); craving-score -21.4 vs -7.0 (verschil -14.4). Week 104: Controle over eten +14.8 vs +3.9 (verschil +10.9); hongerscore -17.9 vs -4.8 (verschil -13.1); craving-score -20.6 vs -6.5 (verschil -14.1).	Consistent significant voordeel voor semaglutide op alle CoEQ-domeinen tot week 104.	Alle CoEQ-domeinen: $p < 0.05$ ten gunste van semaglutide op alle meetmomenten.

4.	Bliddal, 2024(17)	Semaglutide 2.4 mg 1x/week	Baseline en week 68	WOMAC PF: -23.8 punten; SF-36 PF: +5.1 punten; 6-minuten loopafstand: +41.5 meter.	WOMAC PF: -12.0 punten; SF-36 PF: +2.3 punten; 6-minuten loopafstand: +12.2 meter.	WOMAC PF: -11.8 punten; SF-36 PF: +2.8 punten; 6-minuten loopafstand: +29.3 meter	Alle bovengenoemde verschillen p < 0.001
5.	Jensen, 2022 & 2024(18, 19)	Liraglutide 3,0 mg/dag	Baseline, week 13, week 26, week 52, week 104 (1 jaar na stoppen behandeling)	Combinatiegroep: -10 min/dag sedentaire tijd (accelerometer), reductie in zelfgerapporteerde zittijd; +13% cognitieve eetcontrole; behoud van postprandiale eetlustonderdrukking & Na 1 jaar follow-up zonder behandeling: behouden hogere zelfgerapporteerde matig- tot hoog-intensieve fysieke activiteit (225 min/week) en hogere accelerometer-gemeten activiteit t.o.v. liraglutide alleen	Placebogroep zonder training: +31 min/dag sedentaire tijd (accelerometer), toename zelfgerapporteerde zittijd; -9% cognitieve eetcontrole; -14% postprandiale eetlustonderdrukking & na 1 jaar follow-up zonder behandeling: lagere fysieke activiteit (150 min/week)	Sedentaire tijd: -41 min/dag; cognitieve eetcontrole: +22% verschil; postprandiale eetlustonderdrukking: behoud t.o.v. -14% daling & na 1 jaar follow-up: Fysieke activiteit: +195 min/week vs liraglutide alleen	Sedentaire tijd: p=0,049; zelfgerapporteerde zittijd: p=0,003; cognitieve eetcontrole: p=0,042; eetlustonderdrukking: p=0,023
6.	Bartholdy, 2021(20)	Liraglutide 3 mg/dag	Baseline (na dieet-run-in periode) & na 1 jaar interventie	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline: +15.8 min/dag fysieke activiteit (SE 8.7)	Gemiddelde verandering t.o.v. baseline: +14.2 min/dag fysieke activiteit (SE 9.4)	Interventie – placebo = 1.6 min/dag	p = 0.90 (niet significant)

7.	Heise, 2023(21)	Tirzepatide (5 mg, 10 mg, 15 mg, eenmaal per week)	Baseline & week 8	Verlaagde energie-inname bij ad libitum lunch met gemiddeld −1036 kJ (−248 kcal) t.o.v. baseline	Placebo: +92 kJ (+22 kcal) t.o.v. baseline	Interventie - Placebo: −1128 kJ (−270 kcal)	p<0,0001
8.	Martin, 2025(22)	Tirzepatide (5→10 mg, 1×/week)	Baseline, week 3, week 6	Energie-inname lunch: −523,2 kcal (week 3), −657,8 kcal (week 6) vs baseline; Appetite-score (VAS): +22,7 punten (week 3), +28,4 punten (week 6); sterke reductie in voedselcravings, disinhibitie, perceived hunger	Energie-inname lunch: +11,0 kcal (week 3), +28,3 kcal (week 6) vs baseline; Appetite-score: +2,2 (week 3), −2,4 (week 6)	Week 3: EI −534,1 kcal; appetite-score +20,6 punten. Week 6: EI −686,0 kcal; appetite-score +30,8 punten	Energie-inname week 3: p<0,0001; Appetite-score week 3: p<0,0001. Week 6: alle bovengenoemde effecten p<0,0001.
9.	Gudzune, 2024(23)	Tirzepatide (2,5→15 mg, 1×/week)	Baseline en 72 weken	SF-36v2 PCS: +3,47 tot +4,18 punten; SF-36v2 Physical Functioning: +3,87 tot +4,14 punten; IWQOL-Lite-CT fysieke score: +17,8 tot +21,8 punten	SF-36v2 PCS: +1,62 punten; SF-36v2 PF: +1,76 punten; IWQOL-Lite-CT PF composite: +10,1 punten	PCS: +1,85 tot +2,56 punten; PF: +2,11 tot +2,38 punten; IWQOL-Lite-CT PF composite: +7,7 tot +11,7 punten	Alle verschillen p<0,001 voor PCS, PF en IWQOL-Lite-CT PF composite; p<0,05
10.	Gibble, 2025(24)	Tirzepatide (2,5→15 mg, 1×/week)	Baseline en 72 weken	SF-36v2 PCS: +4,0 punten; SF-36v2 Physical Functioning: +3,8 punten; IWQOL-Lite-CT fysieke score: +13,6 tot +16,0 punten; EQ-5D-5L en EQ-VAS significant beter; 29,4% met MWPC in SF-36v2 PF	SF-36v2 PCS: –0,9 punten; SF-36v2 Physical Functioning: –0,5 punten; IWQOL-Lite-CT fysieke score: minder verbetering; EQ-5D-5L en EQ-VAS slechter; 14,8% met MWPC in SF-36v2 PF	SF-36v2 PCS: +4,0; SF-36v2 PF: +3,8; IWQOL-Lite-CT fysiek: +12,8 tot +16,0; MWPC: +14,6 procentpunten	Alle p < 0,001 behalve mentale component SF-36v2 (niet significant)

11.	Lengsfeld, 2023 & 2024(25, 26)	Dulaglutide 1,5 mg s.c. 1×/week	Week 12, 24,52	Abstinentie (week 12): 63% (80/127); week 24: 43% (54/127); week 52: 32% (41/127)	Abstinentie (week 12): 65% (83/128); week 24: 41% (52/128); week 52: 32% (41/128)	Week 12: abstinentie −2%punt	Geen significante verschillen in abstinentie (descriptief)
12.	Probst, 2023(27)	Dulaglutide 1,5 mg s.c. 1×/week	Week 12	Alcoholconsumptie: −1,4 glazen/week (SD 3,7); Rookabstinentie: 64% (n=83/130)	Alcoholconsumptie: −0,1 glazen/week (SD 6,3); Rookabstinentie: 63% (n=82/131)	Alcoholconsumptie: −1,3 glazen/week; Rookabstinentie: +1%punt	Alcoholconsumptie: relatief effect 0,71 (95% BI 0,52–0,97; p=0,04) Rookabstinentie: geen significant verschil

Voeding

Energie-inname

Enkele studies tonen dat GLP-1-receptoragonisten (GLP-1RA's) de energie-inname significant verminderen. In de gerandomiseerde dubbelblinde studie van Friedrichsen et al. (2021) werd het effect van semaglutide 2.4 mg subcutaan eenmaal per week gedurende 20 weken geëvalueerd bij volwassenen met obesitas. De energie-inname tijdens een ad libitum lunch op week 20 was 35% lager in de semaglutidegroep (gemiddeld 1736 kJ) vergeleken met de placebogroep (2676 kJ), wat overeenkomt met een geschat behandelingsverschil (ETD) van −940 kJ ($p < 0.0001$). Vanuit baseline betekende dit een gemiddelde reductie in energie-inname van 47.1% met semaglutide tegenover 18.6% met placebo.(15)

Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor tirzepatide. In een 28 weken durende trial met directe vergelijking tussen semaglutide en tirzepatide, werd een significante reductie in energie-inname tijdens een ad libitum buffetlunch vastgesteld. Op week 8 daalde de energie-inname met gemiddeld 130.2 kcal in de semaglutidegroep ten opzichte van placebo ($p = 0.045$), en met 185.3 kcal in de tirzepatidegroep ($p = 0.005$). Echter op week 16 was de reductie in energie-inname ten opzichte van baseline significant voor semaglutide (−143.4 kcal; $p = 0.043$), terwijl tirzepatide een niet-significante trend vertoonde (−129.9 kcal; $p = 0.068$). Op week 28 werden de grootste verschillen waargenomen, waarbij tirzepatide een gemiddelde reductie van 309.8 kcal bereikte ten opzichte van placebo ($p < 0.001$). De reductie met semaglutide was eveneens significant, maar kleiner (gemiddeld 245.5 kcal lager dan baseline). De verschillen tussen tirzepatide en semaglutide waren numeriek aanwezig (bv. −64.3 kcal op week 28), maar bereikten geen statistische significantie.(21)

Een recente fase 1-studie gepubliceerd door Martin, et al. (2025) onderzocht eveneens het effect van tirzepatide op energie-inname na 6 weken behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas. Op week 3 werd er een reductie in energie-inname tijdens een ad libitum lunch ten opzichte van placebo waargenomen (−523.2 kcal vs. +11.0 kcal; ETD −534.1 kcal; 95% CI −668.2 tot −400.0; $p < 0.0001$). Deze reductie werd ook bevestigd met herhaalde metingen op week 6. Ter vergelijking verminderde liraglutide de energie-inname met −299.3 kcal op week 3, eveneens significant versus placebo ($p < 0.0001$), maar in mindere mate dan tirzepatide (verschil −233.1 kcal; $p = 0.0004$).(22)

Controle over eetgedrag

In een fase 2 klinische studie werden proefpersonen met obesitas gedurende een periode van 20 weken behandeld met een wekelijkse dosis van 2,4 mg semaglutide. De behandeling resulteerde in een statistisch significante reductie in zowel de intensiteit als de frequentie van

voedselverlangens in vergelijking met placebo (alle P-waarden < 0,05). Deze afname betrof algemene eetdrang evenals specifieke cravings voor zoete, hartige en zuivelrijke voedingsmiddelen. De evaluatie werd uitgevoerd met behulp van visuele analoge schalen (VAS) en de Control of Eating Questionnaire (CoEQ), die onder andere de domeinen “Craving Control”, “Craving for Sweet” en “Craving for Savory” omvat. De studie onderzocht niet of de verminderde voedselverlangens resulteerden in een lagere consumptie, waardoor hierover geen conclusies kunnen worden getrokken.(15)

In een langdurige fase 3-studie, bekend als de STEP 5-trial, werd semaglutide 2.4 mg gedurende 104 weken vergeleken met placebo. In een subgroep die de CoEQ invulde (n = 174), werden significante verbeteringen in voedselcontrole vastgesteld: scores op “Craving Control” en “Craving for Savory” verbeterden op week 20, 52 en 104 (alle $P < 0.01$), en “Craving for Sweet” verbeterde op week 20 en 52 ($P < 0.05$). Deze verbeteringen gingen gepaard met significante afnames in specifieke verlangens naar zout, zetmeelrijk en vet voedsel, en werden sterk geassocieerd met het behaalde gewichtsverlies. Ook in deze studie werd de daadwerkelijke consumptie van de betreffende voedingsmiddelen niet onderzocht, waardoor hierover geen resultaten beschikbaar zijn.(14)

Ook liraglutide bleek effectief in het onderdrukken van voedselverlangens. Dit werd aangetoond in een onderhoudsstudie van één jaar, uitgevoerd na een initiële gewichtsreductie door een laagcalorisch dieet. In deze studie werd het effect onderzocht van een dagelijkse dosis liraglutide van 3,0 mg. Dit gebeurde al dan niet in combinatie met een matig- tot hoog-intensief oefenprogramma. Eetgedrag werd geëvalueerd met de Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) en een visuele analoge schaal (VAS) voor eetlust en verzadiging na een gestandaardiseerde maaltijd. In de combinatiegroep (liraglutide + oefenprogramma) nam de cognitieve eetcontrole (TFEQ cognitive restraint) toe met 13%, terwijl in de placebogroep een daling van 9% werd waargenomen (p = 0,042). Liraglutide, alleen of in combinatie, voorkwam bovendien de afname in postprandiale eetlustonderdrukking (VAS) die bij placebo werd gezien (−14%; p = 0,023), wat wijst op een beter behoud van verzadigingsgevoel en vermindering van voedselverlangens. Ook in deze studie werd de impact op de daadwerkelijke voedselconsumptie niet onderzocht, waardoor hierover geen uitspraken kunnen worden gedaan.(18)

Ten slotte rapporteerde een recente fase 1-studie dat tirzepatide, een gecombineerde GIP/GLP-1RA, reeds na 3 weken significante afnames veroorzaakte in voedselverlangens ten opzichte van placebo. Dit werd gemeten via de Food Craving Inventory (FCI), de Food Craving Questionnaire-State (FCQ-S) en de Power of Food Scale (PFS). Tirzepatide

verlaagde cravings voor vetrijke voeding, zoetigheden, zetmeelrijke producten en fastfood (alle $P < 0.05$), en verminderde de score op alle vijf subschalen van de FCQ-S, waaronder honger, anticipatie van beloning en intense drang tot eten. De resultaten wijzen op een sterke onderdrukking van zowel fysiologische als emotioneel gedreven cravings. Net zoals bij eerdere studies werd het effect op feitelijke voedingsinname niet geëvalueerd.(22)

Fysieke activiteit

Zelfgerapporteerde fysieke functie

In de 68-weekse STEP-1-trial werden 1 961 volwassenen met overgewicht of obesitas gerandomiseerd naar semaglutide 2,4 mg eenmaal per week of placebo, in combinatie met leefstijlbegeleiding (500 kcal/dag calorierestrictie en ≥150 min/week lichaamsbeweging). Semaglutide leidde tot significante verbeteringen in zelfgerapporteerd fysiek functioneren vergeleken met placebo. Op de SF-36v2 Physical Functioning-score nam de semaglutidegroep gemiddeld toe met +2,21 punten (95 % BI: 1,18–2,42; p < 0,001) binnen een schaalbereik van 19,03–57,60, wat als klinisch betekenisvol wordt beschouwd. De IWQOL-Lite-CT fysieke functiedimensie verbeterde met +14,67 punten tegenover +5,25 in de placebogroep (verschil: +9,43; 95 % BI: 7,50–11,35; p < 0,001). Er werden in deze studie geen objectieve metingen van fysieke activiteit, zoals daadwerkelijke beweegminuten of accelerometerdata, gerapporteerd. (28)

In de opvolgstudie van STEP-1, een off-treatment extensie van 52 weken, werden zowel semaglutide als de gestructureerde leefstijlinterventie stopgezet na de initiële 68-weekse behandelingsperiode. In deze extensiestudie werd vastgesteld dat de eerder bereikte gezondheidswinst – waaronder de verbeteringen in fysiek functioneren – grotendeels verloren gingen na het stoppen van de behandelingen. De SF-36 Physical Functioning scores daalden opnieuw en het percentage deelnemers dat klinisch relevante verbeteringen aanhield nam af.(16)

De STEP-9 trial onderzocht dit verder bij patiënten met overgewicht en knieartrose. Hier leidde semaglutide tot een gemiddelde toename in SF-36 Physical Functioning score van 12.0 punten tegenover 6.5 punten in de placebogroep (verschil: 5.6 punten; 95% CI: 3.1–8.0; P < 0.001). Ook de WOMAC Physical Function score, specifiek gericht op osteoartritisklachten, verbeterde sterker met semaglutide (−41.5 vs. −26.7 punten; verschil: −14.9 punten; P < 0.001). Er werd echter niet nagegaan of deze verbeteringen gepaard gingen met een daadwerkelijke toename in fysieke activiteit.(17)

Vergelijkbare bevindingen werden gezien in het SURMOUNT-programma met tirzepatide. In de SURMOUNT-1 studie hadden veel deelnemers bij aanvang fysieke beperkingen. Na 72 weken behandeling met tirzepatide rapporteerde 59,5% tot 65,0% van hen een klinisch relevante verbetering op het SF-36v2 Physical Functioning-domein. In de placebogroep was dit slechts 41,5% ($P < 0,05$). Deze schaal meet de ervaren mogelijkheden om dagelijkse fysieke activiteiten uit te voeren, zoals traplopen, wandelen en tillen. Een hogere score betekent dat mensen zich minder beperkt voelen, wat deels kan komen door het lagere lichaamsgewicht (gemiddeld >10 kg verlies) en de verminderde fysieke belasting van het bewegingsapparaat. Het is echter niet automatisch bewijs dat deelnemers ook daadwerkelijk vaker of intensiever fysieke activiteiten ondernemen. Ook de IWQOL-Lite-CT fysieke component liet sterkere verbeteringen zien in de tirzepatidegroep. Deze vragenlijst focust op de impact van gewicht op fysieke aspecten van het dagelijks leven, zoals mobiliteit, uithoudingsvermogen en comfort bij bewegen.(22) SURMOUNT-3 onderzocht het effect bij volwassenen die eerst ≥5% gewichtsverlies bereikten via een 12-weekse leefstijlinterventie en vervolgens 72 weken behandeld werden met tirzepatide of placebo. Tirzepatidegebruikers lieten significante verbeteringen zien in zowel de SF-36v2 Physical Component Summary (+4,0 punten; $P < 0,001$) als de IWQOL-Lite-CT fysieke scores (verschillen: +13,6 tot +16,0 punten; $P < 0,001$). De grootste voordelen werden gezien bij deelnemers die meer dan 20% gewichtsverlies bereikten of die bij aanvang fysieke beperkingen rapporteerden. De verhouding deelnemers met een klinisch betekenisvolle verbetering (MWPC ≥5,76 op SF-36v2 Physical Functioning) was 29,4% bij tirzepatide versus 14,8% bij placebo. De verbeteringen suggereren dat deelnemers zich fysiek capabeler voelden, maar dit weerspiegelt vooral een subjectieve ervaren verbetering en zegt niet per se dat hun daadwerkelijke activiteitenniveau objectief is toegenomen.(24)

Objectieve metingen van fysieke functie

Naast zelfrapportage werden ook objectieve metingen van fysieke capaciteit onderzocht. In de STEP-9 studie leidde semaglutide tot een significante verbetering van de 6-minute walk test: de afstand nam toe met gemiddeld 56.8 meter, tegenover 14.2 meter in de placebogroep (verschil: 42.6 meter; 95% CI: 25.6 tot 59.7; $P < 0.001$). Dit ondersteunt de hypothese dat semaglutide niet enkel subjectief functioneren verbetert, maar ook reële functionele capaciteiten. Het blijft echter onduidelijk of deze verbeterde capaciteit zich vertaalt in een daadwerkelijke toename van dagelijkse fysieke activiteit.(17)

In een secundaire analyse van een éénjarige gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial werd onderzocht of liraglutide (3 mg/dag) spontane veranderingen in fysieke activiteit induceert bij personen met knieartrose en overgewicht, die eerst een 8-weekse intensieve

dieetinterventie hadden gevolgd. In totaal werden 135 deelnemers geanalyseerd met valide accelerometergegevens bij aanvang (66 liraglutide, 69 placebo). De fysieke activiteit werd objectief gemeten met een accelerometer op de dij gedurende zeven opeenvolgende dagen bij baseline en na één jaar. Ondanks een significant groter gewichtsverlies in de liraglutidegroep (−6.4 kg versus −2.3 kg; verschil: −4.1 kg; 95% CI −6.0 tot −2.1; P < 0.0001) en een statistisch significante verbetering in zelfgerapporteerde fysieke functie (KOOS Function +3.7 punten versus −0.1; verschil: 3.8 punten; 95% CI: 0.9 tot 6.7; P = 0.01), werd geen verschil gevonden in objectief gemeten fysieke activiteit. De dagelijkse fysieke activiteit nam toe met gemiddeld 15.8 minuten in de liraglutidegroep en 14.2 minuten in de placebogroep (verschil: 1.6 minuten/dag; 95% CI: −16.0 tot 19.1; P = 0.90).(20)

Zittijd en sedentair gedrag

De studie van Jensen et al. (2022)(18) was een gerandomiseerde gecontroleerde trial. Ze onderzocht gewichtsbehoud na eerder gewichtsverlies. In deze studie werd het effect van liraglutide geëvalueerd met of zonder gesuperviseerde fysieke training. De onderzoekers keken specifiek naar de impact op sedentaire tijd. Sedentaire tijd werd objectief geregistreerd met polsaccelerometers gedurende zeven opeenvolgende dagen op vier meetmomenten (direct na het dieet, en op week 13, 26 en 52) en aangevuld met zelfgerapporteerde zitduur. Over een follow-upperiode van 52 weken nam de gemiddelde dagelijkse sedentaire tijd in de placebogroep zonder leefstijlprogramma toe met 31 minuten per dag (p = 0,03). In de combinatiegroep (liraglutide + fysieke training) werd daarentegen een gemiddelde afname van 10 minuten per dag waargenomen. Het verschil tussen deze twee groepen bedroeg 41 minuten per dag ten gunste van de combinatiegroep (p = 0,049). De zelfrapportage van zitduur liet een vergelijkbaar patroon zien: deelnemers in de combinatiegroep rapporteerden na één jaar een significante reductie in zittijd ten opzichte van placebo (p = 0,003).

In de exercise group (placebo + fysieke training) werd een lichte afname in dagelijkse sedentaire tijd gemeten op de accelerometer (–4 minuten/dag ten opzichte van baseline) en in de zelfrapportage (–22 minuten/dag), maar deze verschillen waren niet statistisch significant ten opzichte van placebo zonder training. Wanneer de exercise group werd vergeleken met de combinatiegroep, werden wel grotere reducties in sedentaire tijd gezien in de combinatiegroep, maar deze onderlinge verschillen bereikten geen statistische significantie, zowel bij accelerometerdata als bij zelfrapportage. Behandeling met liraglutide zonder fysieke training resulteerde evenmin in significante veranderingen in sedentaire tijd. Deze resultaten wijzen erop dat de combinatie van liraglutide en fysieke training wel significante verbeteringen oplevert ten opzichte van geen behandeling, maar geen overtuigend bewijs biedt voor een meerwaarde boven fysieke training alleen.(18) Een

vervolgmeting één jaar na het beëindigen van de behandeling liet zien dat deelnemers uit de combinatiegroep nog steeds hogere niveaus van matig- tot hoog-intensieve fysieke activiteit rapporteerden (gemiddeld 225 min/week) en dat dit verschil ook bevestigd werd met accelerometergegevens, vergeleken met zowel liraglutide alleen als placebo.(19)

Middelenmisbruik

Roken

In de studie van Lengsfeld et al. (2023) werden 255 deelnemers met een gemiddelde Fagerström-score van 7, wat duidt op matige tot hoge nicotineafhankelijkheid, gerandomiseerd naar dulaglutide of placebo. Daarnaast kregen zijn ook een standaard rookstopbegeleiding met varenicline en gedragstherapie. Na 12 weken was de puntprevalentie van abstinentie 63% in de dulaglutidegroep tegenover 65% in de placebogroep (verschil: −1.9%; 95% BI: −10.7 tot 14.4; p = 0.859), zonder significante verschillen tussen de groepen. Craving voor roken nam in beide groepen af, zonder verschil in VAS-score of QSU-G-score. Het aantal sigaretten per dag daalde eveneens in beide groepen zonder significant verschil. Op langere termijn (week 24 en 52) daalde de abstinentiegraad verder en was er opnieuw geen significant verschil tussen beide groepen. Na 52 weken was de puntprevalentie-abstinentie 32% in beide groepen.(25, 26)

Alcoholgebruik

Het effect van dulaglutide op alcoholconsumptie werd als secundaire uitkomst geëvalueerd binnen dezelfde rookstopstudie. Van de 255 deelnemers rapporteerden 151 (59,2%) alcoholgebruik bij aanvang. De gemiddelde alcoholconsumptie bedroeg 3 glazen per week. Na 12 weken was het gemiddelde alcoholgebruik in de dulaglutidegroep afgenomen met 1,4 glazen per week (SD 3,7), terwijl dit in de placebogroep slechts 0,1 glazen per week (SD 6,3) minder was. Dit komt neer op een absoluut verschil van ongeveer 1,3 glazen per week in het voordeel van dulaglutide, wat een bescheiden voordeel is. In een subgroepanalyse bij zware drinkers (>7 glazen/week voor vrouwen, >14 voor mannen) werd echter geen verschil gevonden tussen de groepen (p = 0.5). Ook bleek er geen correlatie tussen veranderingen in alcoholgebruik en rookstatus na 12 weken (r = 0.045; p = 0.58).(27)

Slaap

Tot op heden zijn er geen gepubliceerde studies beschikbaar die het effect van GLP-1-analogen op slaap evalueren.

DISCUSSIE

Deze systematische review onderzocht het effect van GLP-1 receptoragonisten op leefstijlparameters bij volwassenen met overgewicht of obesitas, al dan niet in aanwezigheid van diabetes mellitus of andere comorbiditeiten. De onderzoeksvraag werd geformuleerd volgens de PICO-structuur, met als populatie volwassenen (≥18 jaar) met een BMI ≥25 kg/m², waarbij de interventie bestond uit behandeling met een GLP-1 receptoragonist of gecombineerde GIP/GLP-1-analoog. De vergelijkende groepen ontvingen een placebo of een niet-medicamenteuze leefstijlinterventie. De uitkomstmaten betroffen veranderingen in leefstijlfactoren zoals voedingsgedrag, fysieke activiteit, middelengebruik en slaap, met bijzondere aandacht voor het onderscheid tussen effecten tijdens actieve behandeling en na stopzetting.

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen uit de geïncludeerde studies kritisch besproken en in context geplaatst. Daarbij wordt gereflecteerd op de duurzaamheid van de gerapporteerde effecten, de rol van farmacologische versus gedragsmatige beïnvloeding, en de implicaties voor klinische praktijk en volksgezondheid. Verder worden methodologische beperkingen, ethische overwegingen en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek in overweging genomen.

Voeding

De resultaten uit de geïncludeerde studies tonen aan dat GLP-1 receptoragonisten zoals semaglutide, liraglutide en tirzepatide het eetgedrag beïnvloeden bij personen met obesitas of overgewicht. Tijdens actieve behandeling werd in gecontroleerde settings een significante vermindering in energie-inname, honger en voedselverlangens vastgesteld, evenals een verhoogd gevoel van verzadiging en controle over eten.(14, 15, 18, 19, 21, 22) Zo werd in een gerandomiseerde studie met semaglutide 2.4 mg een 35% lagere energie-inname tijdens een ad libitum maaltijd gemeten ten opzichte van placebo, samen met verbeterde scores op eetcontrole.(15)

Ook de combinatie van liraglutide en fysieke training leidde tot een toename in cognitieve eetcontrole.(18) Deze bevindingen suggereren dat GLP-1RA's bepaalde neurobiologische mechanismen beïnvloeden die betrokken zijn bij eetlustregulatie. Toch blijft het klinisch nut van deze effecten beperkt zolang niet duidelijk is of ze zich vertalen in een daadwerkelijk gezonder voedingspatroon.

Geen enkele studie onderzocht of deelnemers door deze medicatie ook effectief gezondere keuzes maken in hun dagelijkse voeding. De meeste studies beperkten zich tot kunstmatige

settings zoals ad libitum buffetten, die weliswaar een lagere calorie-inname tonen, maar niets zeggen over de kwaliteit van het dieet.(14, 15, 18, 22) Bovendien zijn de meeste uitkomsten gebaseerd op subjectieve vragenlijsten en zelfrapportage, wat de betrouwbaarheid beperkt. Er is een studie van Jensterle die toont dat exenatide hersenactiviteit in beloningsgebieden beïnvloedt, wat wijst op een centraal mechanisme, maar ook hier ontbreekt bewijs voor daadwerkelijke gedragsverandering. Objectieve metingen van voedingsinname ontbreken volledig. (29)

Daarnaast is het effect van GLP-1RA's tijdelijk. In studies waar de behandeling werd stopgezet, zoals bij liraglutide na dieet-geïnduceerd gewichtsverlies, keerden honger, en voedselconsumptie terug naar baseline, samen met gewichtstoename.(21) Ook in de STEP 5-studie werd aangetoond dat semaglutide gedurende 104 weken controle over eten verbeterde, maar eerdere data suggereren dat deze voordelen snel verdwijnen na het stoppen van de behandeling.(14)

Conclusie

GLP-1 receptoragonisten beïnvloeden eetlust en voedselverlangens en kunnen tijdelijk de energie-inname verlagen. Echter, er is geen overtuigend bewijs dat deze effecten leiden tot duurzame veranderingen in voedingsgedrag of tot een gezonder dieet. De afname in calorie-inname in experimentele settings is onvoldoende om conclusies te trekken over reële gedragsverandering. Verdere studies zijn nodig die objectieve voedingsparameters meten in real-life omstandigheden, en die nagaan of deze medicatie daadwerkelijk bijdraagt aan een gezondere leefstijl.

Fysieke activiteit

De resultaten van de geïncludeerde studies tonen aan dat behandeling met GLP-1 receptoragonisten zoals semaglutide, liraglutide en tirzepatide gepaard gaat met verbeteringen in zelfgerapporteerde fysieke functie. Deze verbeteringen worden vaak gemeten via vragenlijsten zoals de SF-36v2 en IWQOL-Lite-CT, en lijken sterk samen te hangen met gewichtsverlies en pijnvermindering.(12, 17, 24)

In de STEP-9 studie leidde semaglutide bij mensen met obesitas en knieartrose tot een significante verbetering in SF-36 Physical Functioning scores (gemiddelde toename: 12,0 punten versus 6,5 bij placebo; $P < 0,001$).(17) Deze verbetering werd grotendeels toegeschreven aan de afname in kniepijn, gerelateerd aan gewichtsverlies. Elke 1% gewichtsverlies correleerde met een 2% verbetering in WOMAC-scores, wat het belang van pijnreductie als hefboom voor fysieke functie onderstreept.

Tirzepatide toonde vergelijkbare resultaten in de SURMOUNT-1 en -3 studies, waar fysieke component scores significant verbeterden bij toenemend gewichtsverlies. De grootste winst werd gezien bij deelnemers die ≥20% van hun lichaamsgewicht verloren.(23, 24) Deze effecten waren het meest uitgesproken bij deelnemers met fysieke beperkingen bij aanvang. Opvallend is dat in SURMOUNT-3 de verbeteringen vooral werden gezien bij deelnemers die voorafgaand een leefstijlinterventie volgden, wat suggereert dat de combinatie van gedragsondersteuning en farmacotherapie effectiever is dan medicatie alleen.(24)

Toch blijkt uit objectieve metingen dat deze verbeteringen in fysieke functie niet gepaard gaan met een toename in daadwerkelijke fysieke activiteit. In een studie met accelerometers werd geen verschil gevonden in dagelijkse fysieke activiteit tussen liraglutide en placebo, ondanks duidelijk gewichtsverlies en subjectieve verbetering in functioneren.(20) De gemiddelde toename in beweegminuten per dag was minimaal en statistisch niet significant. Dit wijst erop dat farmacologisch geïnduceerd gewichtsverlies niet automatisch leidt tot spontane gedragsverandering.

Ook de STEP-9 studie toonde een objectieve verbetering in fysieke capaciteit via de 6-minute walk test (gemiddeld +56,8 meter), maar dit zegt weinig over het dagelijkse beweeggedrag.(17) Capaciteit is immers niet hetzelfde als gedrag: mensen kunnen fysiek tot meer in staat zijn, zonder dat ze hun activiteitenniveau daadwerkelijk verhogen. De studie van Jensen et al. bevestigt dit: enkel de combinatie van liraglutide met gesuperviseerde fysieke training leidde tot een significante daling in sedentaire tijd (−10 min/dag), terwijl liraglutide alleen geen effect had. De placebogroep zonder training zag zelfs een toename in zittijd (+31 min/dag). Dit onderstreept dat medicatie op zichzelf onvoldoende is om sedentair gedrag te beïnvloeden, en dat structurele leefstijlbegeleiding essentieel blijft.(18)

Ten slotte tonen verschillende studies aan dat de gunstige effecten op fysieke functie snel afnemen na het stopzetten van de behandeling. In de post-interventiefase van STEP-9 daalden de SF-36 scores opnieuw, wat pleit voor langdurige opvolging en eventueel onderhoudsbehandeling om de voordelen te behouden.(17)

Conclusie

GLP-1 receptoragonisten leiden tot subjectieve verbeteringen in fysieke functie, voornamelijk als gevolg van gewichtsverlies en pijnvermindering. Echter, deze verbeteringen worden niet bevestigd door objectieve metingen van fysieke activiteit, en verdwijnen vaak na het stopzetten van de behandeling. Er is geen overtuigend bewijs dat GLP-1RA's spontane

fysieke activiteit verhogen. De resultaten benadrukken dat farmacologische therapie alleen onvoldoende is om duurzame gedragsverandering te realiseren, en dat multimodale benaderingen met leefstijlinterventie noodzakelijk zijn voor langetermijnsucces.

Middelenmisbruik

De resultaten van de geïncludeerde studies tonen aan dat GLP-1 receptoragonisten, in het bijzonder dulaglutide, geen overtuigend effect hebben op middelenmisbruik. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar rookstop (n = 255) werd geen verschil gevonden in rookabstinentie tussen dulaglutide en placebo, zowel op korte als lange termijn.(25, 26) Craving voor roken en het aantal sigaretten per dag daalden in beide groepen, maar ook hier was geen significant verschil merkbaar.(25)

Wat betreft alcoholgebruik werd een lichte daling gerapporteerd in de dulaglutidegroep (−1,4 glazen/week), maar dit effect was niet aanwezig bij zware drinkers, en de klinische relevantie van deze daling is twijfelachtig. Bovendien werd geen correlatie gevonden tussen veranderingen in alcoholgebruik en rookstatus, wat suggereert dat het effect eerder toevallig dan systematisch is. Er werden geen gegevens gepresenteerd over alcoholgebruik na het stopzetten van de behandeling, wat de interpretatie van de duurzaamheid van het effect verder beperkt.(27)

Conclusie

GLP-1 receptoragonisten tonen geen aantoonbaar positief effect op middelenmisbruik. Zowel rookstop als alcoholconsumptie werden niet significant beïnvloed door dulaglutide. De lichte daling in alcoholgebruik is bescheiden en klinisch weinig relevant, zeker gezien het ontbreken van effect bij zware drinkers. Bovendien is het onduidelijk of eventuele effecten aanhouden na het stoppen van de behandeling. De combinatie met andere interventies maakt het moeilijk om het effect van GLP-1RA's afzonderlijk te beoordelen. Verdere studies zijn nodig, maar op basis van de huidige gegevens is er geen reden om GLP-1RA's als effectieve strategie tegen middelenmisbruik te beschouwen.

Kritische interpretatie

De huidige literatuur toont aan dat GLP-1 receptoragonisten (GLP-1RA's) zoals semaglutide, liraglutide en tirzepatide bepaalde aspecten van leefstijl beïnvloeden, zoals eetlust, verzadiging en zelfgerapporteerde fysieke functie. Deze effecten zijn echter voornamelijk gebaseerd op subjectieve metingen, zoals vragenlijsten en zelfrapportage, en worden zelden bevestigd door objectieve uitkomstmaten zoals accelerometers, stappentellers of voedingsregistraties.

Hoewel de resultaten op korte termijn veelbelovend lijken, is de duurzaamheid van deze effecten beperkt. De meeste leefstijlverbeteringen blijken nauw verbonden met het gewichtsverlies dat tijdens de behandeling wordt bereikt. Zodra de medicatie wordt stopgezet, verdwijnen deze voordelen grotendeels. Dit werd overtuigend aangetoond in de STEP 1-extension studie, waarin deelnemers gemiddeld 66% van het verloren gewicht opnieuw aankwamen na één jaar zonder semaglutide.(16) Tegelijkertijd keerden ook de metabole parameters terug naar baseline, wat wijst op een tijdelijk en reversibel effect.

De besproken studies suggereren dat het positieve effect van GLP-1RA's op leefstijl grotendeels secundair is aan gewichtsverlies. Afname in eetlust, verhoogde verzadiging en verbeterde fysieke functie worden telkens gerapporteerd in samenhang met dalend lichaamsgewicht. Wanneer het gewicht opnieuw toeneemt, verdwijnen ook deze leefstijlgerelateerde voordelen. Dit impliceert dat de therapie niet leidt tot fundamentele gedragsverandering, maar eerder tijdelijk symptomen onderdrukt.

Ook op het vlak van fysieke activiteit en sedentair gedrag is het bewijs zwak. Hoewel deelnemers zich fysiek beter voelen, tonen objectieve metingen geen significante toename in dagelijkse activiteit.(20) Enkel in combinatie met gesuperviseerde fysieke training werden beperkte verbeteringen in zittijd en activiteit waargenomen, wat onderstreept dat de leefstijlinterventie zelf verantwoordelijk is voor het effect, niet de medicatie.(18)

Maatschappelijke impact

De voorbije jaren kregen GLP-1 analogen veel media-aandacht. Het werd bekroond tot het beste medicament voor gewichtsverlies op de markt. Hier hangt echter ook een prijskaartje aan. Zo kost de behandeling met bijvoorbeeld Ozempic € 104,15. Door de plotse grote vraag werd in 2023 een stokbreuk aangekondigd en zijn er op Belgisch niveau duidelijke beperkingen opgelegd aan het voorschrijven van deze middelen. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) publiceerde in september 2023 een advies waarin gesteld wordt dat het gebruik van Ozempic (semaglutide) off-label voor obesitas zonder diabetes moet worden beperkt, vooral wegens de aanhoudende schaarste aan het product. Het FAGG stelt dat de vergunde indicatie – behandeling van onvoldoende gereguleerde type 2 diabetes mellitus – voorrang moet krijgen. Voor personen met obesitas zonder diabetes is dit beleid bijzonder restrictief. (Riziv.fgov.be, 2025) Deze regelgeving onderstreept niet alleen de medische, maar ook de maatschappelijke complexiteit van deze behandeling. In de huidige context is het niet alleen moeilijk om toegang te krijgen tot de

medicatie, maar is het ook beleidsmatig ongewenst om deze op grote schaal in te zetten bij een brede populatie met overgewicht.

Een tijdelijke oplossing verscheen in 2025 in de vorm van Tirzepatide (Mounjaro®), inmiddels beschikbaar op de Belgische markt voor circa € 321,84 per maand (voor een verpakking van vier doses met 2,5 mg of 5 mg, niet terugbetaald op 1 maart 2025) (BCFI). Deze hoge maandelijkse kost betekent een aanzienlijke financiële last, zeker gezien het tijdelijke karakter van het gewichts- en gedragsprofijt dat grotendeels verdwijnt na het stopzetten van de medicatie. Hierdoor is sprake van noodzaak tot langdurig, mogelijks levenslang gebruik, wat de therapie praktisch alleen betaalbaar maakt voor een beperkte groep en een potentiële ongelijkheid creëert in gezondheidszorgtoegang.

Sinds kort is er echter ook een nieuw GLP-1-analoog op de markt: Wegovy® (semaglutide 2,4 mg/week). Volgens het BCFI bedraagt de kostprijs in België — via parallelle distributie — ongeveer € 226,52 per maand voor de hogere dosering, terwijl lagere dosissen (0,25 mg tot 1 mg/week) voorzien zijn aan € 144,82 per maand (BCFI). Wegovy is specifiek geïndiceerd voor volwassenen met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) of overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) plus ten minste één comorbiditeit, zoals hypertensie, diabetes, slaapapneu of cardiovasculaire ziekte. Hoewel deze prijsstelling iets voordeliger is dan die van Tirzepatide, blijft het om aanzienlijke bedragen per maand gaan.

In een bredere maatschappelijke en ethische context stelt zich de fundamentele vraag welke plaats GLP-1 receptor agonisten moeten innemen binnen de aanpak van obesitas op populatieniveau. Hoewel deze middelen eetlustregulatie, verzadigingsgevoel en fysieke activiteit beïnvloeden, induceren zij op zichzelf geen duurzame gedragsverandering. Hierdoor blijven ze in essentie symptomatisch werkende therapieën die slechts effectief zijn bij aanhoudende inname. De momenteel beschikbare behandelingen, zoals tirzepatide en semaglutide (Wegovy®), zijn bovendien financieel enkel toegankelijk voor personen met voldoende draagkracht of met toegang tot terugbetaling, wat bijdraagt aan een versterking van sociaal-economische gezondheidsongelijkheid. Personen met obesitas en bijkomende comorbiditeiten, maar zonder adequate financiële middelen, worden hierdoor uitgesloten van potentiële gezondheidswinst, zij het tijdelijk. Dit roept belangrijke ethische bezorgdheden op in het licht van een gezondheidszorgsysteem dat geacht wordt universeel toegankelijk en rechtvaardig te zijn.

Tegelijkertijd stelt zich de beleidsmatige vraag in welke mate een brede, publieke terugbetaling van deze geneesmiddelen gerechtvaardigd is, gelet op de beperkte

duurzaamheid van hun effect na stopzetting. Voor het behoud van klinische voordelen lijkt langdurige, mogelijk levenslange therapie noodzakelijk, wat aanzienlijke kosten met zich meebrengt voor het gezondheidszorgsysteem. Deze financiële implicaties moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het gebrek aan onderliggende gedragsmatige verandering en de onzekerheid over kosteneffectiviteit op lange termijn.

In het huidig discours over preventieve gezondheidszorg en obesitas als chronische aandoening is het belangrijk om kritisch te blijven. Als deze geneesmiddelen hun weg willen vinden naar de preventiezone, moet er stevig bewijs komen dat hun effect op leefstijl duurzaam, autonoom en breed toegankelijk is. Tot op heden ontbreekt dergelijk bewijs.

Besluit

De huidige gegevens suggereren dat GLP-1RA's geen duurzame gedragsverandering induceren. Ze faciliteren gewichtsverlies, wat tijdelijk leidt tot verbeteringen in eetgedrag en fysieke functie, maar veranderen de onderliggende leefstijl niet fundamenteel. In die zin functioneren ze eerder als symptoombestrijders dan als instrumenten voor oorzaakgerichte leefstijlinterventie.

De meeste studies zijn uitgevoerd in kunstmatige settings (zoals ad libitum buffetten of korte interventieperiodes), wat de externe validiteit beperkt. Er is dringend nood aan toekomstig onderzoek dat objectieve leefstijlparameters evalueert in real-life omstandigheden, met langere follow-up en focus op duurzaamheid van gedragsverandering.

Zonder structurele gedragsmatige ondersteuning en langdurige opvolging is het onwaarschijnlijk dat GLP-1RA's op zichzelf leiden tot een gezondere leefstijl. Hun rol in leefstijlverandering moet dan ook kritisch en realistisch worden ingeschat binnen het bredere kader van obesitaszorg.

REFERENTIES

1. Proietto J. Medicines for long-term obesity management. Aust Prescr. 2022;45(2):38-40.
2. Jackson VM, Breen DM, Fortin JP, Liou A, Kuzmiski JB, Loomis AK, et al. Latest approaches for the treatment of obesity. Expert Opin Drug Discov. 2015;10(8):825-39.
3. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet (London, England). 2022;399(10321):259-69.
4. Rassy N, Van Straaten A, Carette C, Hamer M, Rives-Lange C, Czernichow S. Association of Healthy Lifestyle Factors and Obesity-Related Diseases in Adults in the UK. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2314741.
5. Fruh S, Williams S, Hayes K, Hauff C, Hudson GM, Sittig S, et al. A practical approach to obesity prevention: Healthy home habits. J Am Assoc Nurse Pract. 2021;33(11):1055-65.
6. Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. Curr Obes Rep. 2015;4(1):122-30.
7. Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(42):705-13.
8. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. Diabetes Ther. 2020;11(6):1199-216.
9. Langeveld M, DeVries JH. The long-term effect of energy restricted diets for treating obesity. Obesity (Silver Spring). 2015;23(8):1529-38.
10. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Jr., Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. JAMA Surg. 2016;151(11):1046-55.
11. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021;46:101102.
12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.
13. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. Jama. 2021;325(14):1414-25.
14. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med. 2022;28(10):2083-91.
15. Skovgaard D, Breitschaft A, Wizert A, Tadayon S, Friedrichsen M. Semaglutide 2.4 mg once weekly reduces appetite, reduces energy intake, and improves control of eating in subjects with obesity. Diabetologia. 2020;63(SUPPL 1):S266-S7.
16. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. Diabetes Obes Metab. 2022;24(8):1553-64.
17. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmesæth J, Hoffmann Morville T, et al. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. N Engl J Med. 2024;391(17):1573-83.
18. Jensen SBK, Janus C, Lundgren JR, Juhl CR, Sandsdal RM, Olsen LM, et al. Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment. Nature Communications. 2022;13(1).
19. Jensen SBK, Blond MB, Sandsdal RM, Olsen LM, Juhl CR, Lundgren JR, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. EClinicalMedicine. 2024;69:102475.

20. Bartholdy C, Overgaard A, Gudbergsen H, Bliddal H, Kristensen L, Henriksen M. Changes in physical activity during a one-year weight loss trial with liraglutide in participants with knee osteoarthritis: secondary analyses of a randomised trial. Osteoarthritis and Cartilage. 2021;29:S427-S9.
21. Heise T, De Vries JH, Coskun T, Urva S, Li J, Pratt EJ, et al. Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People with T2D. Diabetes. 2022;71.
22. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S, Considine RV, Kareken DA, Dydak U, et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. Nat Med. 2025.
23. Gudzune KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. Diabetes Obes Metab. 2025;27(2):539-50.
24. Hunter Gibble T, Cao D, Zhang XM, Xavier NA, Poon JL, Fitch A. Tirzepatide Was Associated with Improved Health-Related Quality of Life in Adults with Obesity or Overweight and Type 2 Diabetes: Results from the Phase 3 SURMOUNT-2 Trial. Diabetes Therapy. 2025.
25. Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, Jeanloz N, Vukajlovic T, Bologna K, et al. Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. eClinicalMedicine. 2023;57.
26. Lüthi H, Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, Jeanloz N, Vukajlovic T, et al. Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: 12-month follow-up of a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. eClinicalMedicine. 2024;68.
27. Probst LS, Monnerat S, Lengsfeld S, Bathelt C, Meienberg A, Burkard T, et al. Effects Of A GLP-1 Agonist On Consumption Of Alcohol In Patients Treated For Smoking Cessation. Journal of the Endocrine Society. 2023;7:A643.
28. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 MG in Adults With Overweight or Obesity (STEP 1). Journal of the Endocrine Society. 2021;5:A10.
29. Jensterle M, Vovk A, Kovač J, Battelino S, Ferjan S, Hrast B, et al. Semaglutide alters tongue transcriptome along with the improvement of taste perception and increased brain activation in response to sweet tasting solution women with obesity and PCOS. Obes Facts. 2023;16:403-4.

BIJLAGE

Kwaliteitsbeoordeling

1. *The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity - Friedrichsen, 2020.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie in gelijke groepen (1:1 ratio) via door sponsor gegenereerde randomisatieschema's. Baselinekarakteristieken goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd, met identieke dosis-escalatieprocedure. Geen aanwijzingen voor systematische afwijkingen van het protocol → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: 97,2% van de deelnemers voltooide de studie. Uitval was gering en evenwichtig verdeeld over groepen, zonder aanwijzing dat dit gerelateerd was aan de uitkomst → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst: Gastric emptying gemeten met paracetamolabsorptietest, objectief en geblindeerd uitgevoerd → Laag risico.
    - Secundaire uitkomsten: Energie-inname (ad libitum maaltijd) objectief gemeten → Laag risico. Controle over eetgedrag en voedselcravings (CoEQ, VAS-scores) zijn zelfgerapporteerde vragenlijsten, dus gevoeliger voor subjectieve beïnvloeding, ook al was blindering aanwezig → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT03842202), rapportage conform protocol; alle primaire en secundaire uitkomsten zijn gerapporteerd → Laag risico.

Globale beoordeling: De studie scoort laag risico in de meeste domeinen, met enig risico voor bias bij subjectieve secundaire uitkomsten (CoEQ, VAS). De methodologische kwaliteit blijft hoog.

2. *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity - Wilding 2021 & Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension - Wilding, 2022.*

- Bias door randomisatieproces: In de hoofdtrial (STEP 1) werd gerandomiseerd via een web-based response system (2:1) met allocation concealment. Baselinekarakteristieken

waren goed gebalanceerd tussen groepen. De extension selecteerde een vooraf bepaalde subset van deelnemers uit geselecteerde landen en centra; er zijn geen aanwijzingen voor systematische vertekening in deze selectie → Laag risico.

- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: In de interventiefase dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd, met hoge therapietrouw (81,1%) en gestandaardiseerde dosis-escalatie. In de extensionfase werd geen actieve behandeling meer gegeven, maar blindering van de oorspronkelijke toewijzing bleef behouden tot einde van de dataverzameling → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: In de hoofdtrial voltooide 94,3% de studie; multiple imputation toegepast; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan de uitkomst. In de extensionfase voltooide 93,7% de follow-up; data grotendeels compleet en uitval gelijk verdeeld tussen groepen → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst hoofdtrial: gewichtsverandering, objectief gemeten met geblindeerd personeel → Laag risico.
    - Secundaire uitkomsten hoofdtrial: fysieke functie (SF-36, IWQOL-Lite-CT) zijn zelfgerapporteerd; hoewel geblindeerd, gevoelig voor subjectieve beïnvloeding → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Protocol vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT03548935). Alle primaire en secundaire eindpunten van zowel hoofdtrial als extension zijn conform protocol gerapporteerd; extensionanalyses waren vooraf als exploratief beschreven → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor primaire en objectieve secundaire uitkomsten in beide fasen; enig risico voor subjectieve PRO-uitkomsten in de hoofdtrial. Methodologisch sterke RCT met een robuuste extensionfase die consistente methodologische kwaliteit behoudt.

3. *Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5 - Wharton, 2024.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie 1:1 naar semaglutide of placebo met centrale toewijzing, uitgevoerd volgens het STEP 5-protocol. Baselinekarakteristieken (leeftijd, geslacht, gewicht, BMI) goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd. Beide groepen kregen een gelijke

leefstijlinterventie. Dosis-escalatie volgens vast schema; geen aanwijzingen voor systematische protocolafwijkingen → Laag risico.

- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Hoog voltooingspercentage; multiple imputation toegepast voor missende waarden; uitval gelijk verdeeld over groepen zonder aanwijzingen voor relatie met uitkomsten → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomsten STEP 5: Gewichtsverandering en proportie ≥5% gewichtsverlies, objectief gemeten met geblindeerd personeel → Laag risico.
    - Secundaire (exploratoire) uitkomsten in deze analyse: Control of Eating Questionnaire (CoEQ) met domeinen zoals craving control, craving for sweet/savory, positieve stemming, honger en verzadiging. Dit zijn zelfgerapporteerde uitkomsten en daardoor gevoeliger voor subjectieve beïnvloeding, ondanks blindering → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Trial vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT03693430) met duidelijke beschrijving van primaire en secundaire eindpunten; resultaten volledig gerapporteerd conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor primaire objectieve uitkomsten, enig risico voor subjectieve secundaire uitkomsten (CoEQ). Over het geheel genomen methodologisch sterk met hoge kwaliteit.

4. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity – Bliddal, 2024

- Bias door randomisatieproces: Er werd randomisatie via een web-based response system toegepast (2:1 ratio) met concealment. Baselinekarakteristieken zijn goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd. Hoog therapietrouwpercentage (81,1% op behandeling) en duidelijke interventie-escalatieprocedure → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: 94,3% voltooide de trial; missing data werden via multiple imputation verwerkt; geen aanwijzing dat uitval gerelateerd was aan uitkomst → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst = gewichtsverandering (objectief gemeten); meetpersoneel geblindeerd. → Laag risico.

        - Secundaire uitkomsten: Fysieke functie (SF-36, IWQOL-Lite-CT) zijn zelfgerapporteerde vragenlijsten en dus subjectiever. Hoewel geblindeerd, blijft er kans op subjectieve beïnvloeding door verwachtingen van deelnemers → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Protocol was vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT03548935), alle primaire en secundaire eindpunten zijn gerapporteerd zoals gepland → Laag risico.

Globale beoordeling: Bijna alle domeinen scoren laag risico op bias, behalve voor secundaire uitkomstmaat is er enig risico. De studie blijft methodologisch sterk: groot sample, multicenter, goed uitgevoerd randomisatieproces, volledige rapportage, en blinde uitkomstmeting. Kwaliteit kan als hoog beoordeeld worden.

5. *Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment - Jensen, 2022. & Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomized placebo-controlled trial - Jensen, 2024.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie in 4 groepen (1:1:1:1 ratio) gestratificeerd naar geslacht en leeftijd (<40 / ≥40 jaar) via computer gegenereerde lijst, met allocation concealment. Baselinekarakteristieken goed verdeeld → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind voor liraglutide/placebo (deelnemers en onderzoekers), oefenprogramma niet te blinderen maar gestandaardiseerd uitgevoerd. Geen aanwijzingen voor systematische protocolafwijkingen → Laag risico. Tijdens de post-interventieperiode geen actieve behandeling; alleen follow-up met behoud van oorspronkelijke blindering voor medicatie → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Analyse uitgevoerd in deelnemers die de studie volgens protocol voltooiden (n = 130/195). Drop-out percentage en redenen gelijk verdeeld over groepen; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan uitkomsten → Laag risico. 109 van de 166 deelnemers aan de onderhoudsfase namen deel aan de post-interventie follow-up. Geen aanwijzingen dat uitval systematisch verschilde tussen groepen of gerelateerd was aan uitkomst → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:

    - Primaire analyse in dit paper: eetgedrag (appetite suppression score, cognitieve restraint) via gevalideerde vragenlijsten (subjectief, zelfrapportage) → Enig risico.
    - Sedentair gedrag en fysieke activiteit gemeten met accelerometer (objectief) → Laag risico.
    - Primaire uitkomst: verandering in lichaamsgewicht (objectief gemeten) → Laag risico.
    - Secundaire uitkomst: verandering in vetpercentage (DXA-meting, objectief) → Laag risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT04122716), uitkomsten gerapporteerd zoals gepland → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico in de meeste domeinen; enig risico voor bias bij subjectieve vragenlijst-uitkomsten. Over het algemeen methodologisch sterk.

6. *Changes in physical activity during a one-year weight loss trial with liraglutide vs placebo in participants with knee osteoarthritis: Secondary analyses of a randomised controlled trial - Bartholdy, 2021.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie 1:1 naar liraglutide of placebo, uitgevoerd na een 8-weekse run-in dieetinterventie, via computer gegenereerde lijst met allocation concealment. Baselinekarakteristieken (leeftijd, geslacht, BMI, fysieke functie) goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd. Alle deelnemers kregen voorafgaand eenzelfde dieetinterventie. Geen aanwijzingen voor afwijkingen van het protocol → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Analyse uitgevoerd op de gemodificeerde intention-to-treat populatie met complete baseline accelerometerdata (n = 135). Drop-out laag en gelijk verdeeld; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan de uitkomsten → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst: fysieke activiteit (minuten/dag) gemeten met accelerometer (objectief) → Laag risico.
    - Secundaire uitkomst: KOOS-functioneringsscore (zelfrapportage, subjectief) → Enig risico.

- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT02905864); resultaten gerapporteerd conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico in de meeste domeinen, enig risico voor bias bij subjectieve secundaire uitkomst (KOOS-score). Methodologisch solide uitgevoerd.

7. *Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in people With Type 2 Diabetes - Heise, 2023.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie naar tirzepatide, semaglutide of placebo via computer gegenereerd schema, met allocation concealment. Baselinekarakteristieken (leeftijd, geslacht, BMI, HbA1c) goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind voor tirzepatide/semaglutide/placebo (deelnemers en onderzoekers). Behandeling en metingen conform protocol uitgevoerd → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Hoog voltooiingspercentage; uitval laag en gelijk verdeeld tussen groepen; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan de primaire of secundaire uitkomsten → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire en secundaire uitkomsten: lichaamsgewicht, vetmassa (DXA), energie-inname (ad libitum maaltijd) en VAS-appetietest. Lichaamsgewicht, vetmassa en energie-inname zijn objectief gemeten → Laag risico.
    - VAS-appetietscores zijn zelfgerapporteerd en gevoelig voor subjectieve beïnvloeding → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT-nummer vermeld in volledige publicatie), rapportage conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor objectieve primaire uitkomsten; enig risico voor subjectieve VAS-appetite-uitkomst. Methodologisch sterke studie.

8. *Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial - Martin, 2025.*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie 1:1:1 naar tirzepatide, liraglutide of placebo via computer gegenereerd schema met allocation concealment. Baselinekarakteristieken

(leeftijd, BMI, geslacht) goed verdeeld, met uitzondering van een lichte onbalans in geslacht in de liraglutidegroep, zonder aanwijzing voor invloed op uitkomst → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind voor tirzepatide/placebo, open-label voor liraglutide-arm. Interventies uitgevoerd conform protocol. Korte studieduur en strikte opvolging beperken kans op protocolafwijkingen → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: 89% voltooide de studie; drop-out gelijk verdeeld tussen groepen; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan de uitkomst → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst: energie-inname bij ad libitum maaltijd (objectief gemeten) → Laag risico.
    - Secundaire uitkomsten: VAS-appetite, Food Craving Inventory (FCI), Food Craving Questionnaire-State (FCQ-S), Power of Food Scale (PFS) zijn zelfgerapporteerd → Enig risico. fMRI-activatie is objectief gemeten → Laag risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT04311411) met rapportage conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor primaire objectieve uitkomst; enig risico voor subjectieve secundaire uitkomsten (vragenlijsten). Over het geheel genomen methodologisch sterk.

9. *Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study - Gudzune, 2024*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie naar tirzepatide (5, 10 of 15 mg) of placebo via centraal randomisatiesysteem, met allocation concealment. Baselinekarakteristieken (leeftijd, geslacht, BMI, HRQoL-scores) goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd. Interventie en metingen uitgevoerd conform protocol; geen aanwijzingen voor systematische afwijkingen → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Hoog voltooiingspercentage; uitval gelijk verdeeld over groepen; multiple imputation toegepast voor missende PRO-data; geen aanwijzingen dat uitval gerelateerd was aan uitkomst → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:

        - Primaire uitkomst in deze analyse: PRO-scores (IWQOL-Lite-CT, SF-36v2, EQ-5D-5L), allemaal zelfgerapporteerd en dus gevoelig voor subjectieve beïnvloeding, ook al was blindering aanwezig → Enig risico.
        - Gewicht en gewichtsverlies (objectief gemeten) → Laag risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT04184622), PRO-evaluatie opgenomen als vooraf gespecificeerde secundaire uitkomst; rapportage conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor objectieve uitkomsten; enig risico voor subjectieve PRO-uitkomsten. Methodologisch sterke studie met robuuste randomisatie en blindering.

10. *Tirzepatide and health-related quality of life in adults with obesity or overweight: Results from the SURMOUNT-3 phase 3 randomized trial - Gibble, 2025*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie 1:1 naar tirzepatide of placebo via centraal randomisatiesysteem, uitgevoerd na een 12-weekse intensieve leefstijlinterventie met ≥5% gewichtsverlies als inclusiecriterium. Allocation concealment correct toegepast. Baselinekarakteristieken goed gebalanceerd → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: Dubbelblind (deelnemers en onderzoekers), placebo-gecontroleerd. Interventie en metingen conform protocol; geen aanwijzingen voor systematische afwijkingen → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: Voltooiingspercentage hoog; uitval gelijk verdeeld tussen groepen; geen aanwijzingen dat uitval systematisch gerelateerd was aan PRO- of gewichtsuitkomsten → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
        - Primaire uitkomst in deze analyse: PRO-scores (SF-36v2, IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L, PGIS), allemaal zelfgerapporteerd en dus gevoelig voor subjectieve beïnvloeding ondanks blindering → Enig risico.
        - Gewicht en gewichtsverandering (objectief gemeten) → Laag risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT04657016), PRO-evaluatie vooraf gespecificeerd; resultaten gerapporteerd conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor objectieve gewichtsuitkomst; enig risico voor subjectieve PRO-uitkomsten. Methodologisch sterke RCT met robuuste randomisatie en blindering.

11. *Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial – Lengsfeld 2023 & Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: 12-month follow-up of a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial – Lengsfeld2023 & Effects of dulaglutide on alcohol consumption during smoking cessation – Probst, 2023*

- Bias door randomisatieproces: Randomisatie 1:1 via computergegenereerde lijst met allocation concealment, uitgevoerd door Clinical Trial Unit. Baselinekarakteristieken (o.a. leeftijd, Fagerström-score) goed gebalanceerd in beide analyses → Laag risico.
- Bias door afwijkingen van het interventieprotocol: In de interventiefase dubbelblind (deelnemers, zorgverleners en dataverzamelaars), placebo-gecontroleerd. Injecties uitgevoerd door niet bij de trial betrokken ongebonden personeel; deelnemers geblinddoekt tijdens injectie. Tijdens de follow-upfase geen actieve interventie, maar oorspronkelijke blindering bleef behouden tot alle dataverzameling voltooid was → Laag risico. Analyse alcoholconsumptie beperkt tot 151 van de 255 deelnemers die bij baseline alcohol dronken en de interventie voltooiden. Deze selectie kan in theorie leiden tot selectiebias, maar drop-out was laag en vergelijkbaar tussen groepen → Laag risico.
- Bias door ontbrekende uitkomstgegevens: In de interventiefase uitval laag en vergelijkbaar tussen groepen; ITT-analyse toegepast waarbij ontbrekende abstinentiedata als roken werden gecodeerd. In de follow-upfase was het volgpercentage lager, maar uitval was gelijk verdeeld tussen groepen en er waren geen aanwijzingen voor selectieve uitval → Laag risico.
- Bias in meting van de uitkomst:
    - Primaire uitkomst: puntprevalentie-abstinentie (12 weken en 12 maanden), vastgesteld via zelfrapportage én biochemische bevestiging (CO-meting ≤10 ppm) → Laag risico. Zelfgerapporteerd aantal standaardglazen alcohol per week. Dit is gevoelig voor subjectieve beïnvloeding en recall bias, ondanks blindering → Enig risico.
    - Secundaire uitkomsten: gewicht en HbA1c (objectief gemeten) → Laag risico; craving (VAS, QSU-G; subjectief, kans op beïnvloeding) → Enig risico.
- Bias in selectie van gerapporteerde resultaten: Studie vooraf geregistreerd (ClinicalTrials.gov NCT03204396) en alle primaire en secundaire uitkomsten, inclusief de follow-upanalyse, gerapporteerd conform protocol → Laag risico.

Globale beoordeling: Laag risico voor primaire en objectieve secundaire uitkomsten; enig risico voor subjectieve cravingmeting en aard van de alcoholconsumptiemeting. Methodologisch sterke RCT, zowel op korte als lange termijn.