

Afvallen zonder Ozempic

zoeken naar natuurlijke alternatieven

De kranten staan er vol van: eindelijk kunnen we afvallen met behulp van een prikje. Hoe mooi dit ook klinkt, naast GLP-1-agonisten à la semaglutide zijn er nog steeds aanpassingen in de leefstijl nodig, zoals de fabrikant blijft benadrukken. Hoe werken deze medicijnen en wat kunnen we op orthomoleculair vlak leren van hun succes?



Medicijnen van het type semaglutide (Ozempic, Wegovy) en liraglutide (Saxenda) bevatten GLP-1-agonisten. Dat zijn stoffen die veel op het lichaamseigen hormoon GLP-1 lijken. GLP-1 is de afkorting van glucagon-like peptide-1. Dit is een eiwit, opgebouwd uit aminozuren, met een hormonale werking. Een agonist is een stof die zich bindt aan een receptor in het lichaam en dezelfde actie veroorzaakt als een natuurlijk voorkomend stofje. GLP-1 behoort tot de incretines, een groep hormonen die invloed hebben op het metabolisme. Ze worden na de maaltijd aangemaakt in de darmwand en afgegeven aan de bloedstroom.

De Belgische arts Jean La Barre vermoedde al in 1932 dat er een nog onbekend hormoon moest bestaan dat de alvleesklier aanzet tot het produceren van onder andere insuline en bedacht daarvoor de term incretine. Hij postuleerde toen ook dat het mogelijk moest zijn om diabetes te behandelen met dit hormoon.¹ Het duurde nog tot 1964 voordat laboratoria op een aantal plekken in de wereld tegelijk, maar onafhankelijk van elkaar, aantoonde dat een dosis glucose via de mond ingenomen, tot een grotere insulinerespons

leidde dan een dosis glucose toegediend via de bloedstroom. Dit was het eerste bewijs dat er in het maagdarmkanaal 'iets' (een hormonale factor) aanwezig moest zijn dat invloed had op de insulineproductie. Incretine moest wel bestaan.¹

Opkomst van 'biologicals'

In de jaren zeventig werd glucoseafhankelijk insuline-tropisch polypeptide (GIP) gevonden. GIP bleek een krachtige stimulans voor de aanmaak van insuline bij te hoge bloedsuikers, zonder dat het leidde tot te lage bloedsuikers. In 1983 volgde de ontdekking van GLP-1. GLP-1 is niet alleen van invloed op de insulineproductie, maar zorgt ook voor verzadiging en verbetert de hartfunctie bij mensen met diabetes.¹

GLP-1 werd het uitgangspunt voor de ontwikkeling van de GLP-1-agonisten, medicijnen die inmiddels ruim twintig jaar worden ingezet bij diabetes – vanwege de kosten meestal vooral bij mensen die hun diabetes moeilijk onder controle krijgen.

De GLP-1-agonisten zijn net als GLP-1 opgebouwd uit aminozuren. Dat maakt dat ze tot de categorie *biologicals* behoren, een klasse medicijnen die anders dan traditionele medicijnen een biochemische samenstelling hebben en processen in het lichaam nabootsen. De eerste biological werd ontwikkeld door AstraZeneca en in 2005 onder de naam *exenatide* op de markt gebracht. *Exenatide* komt van nature voor in het speeksel van het gilamonster, een soort hagedis.³

In 2010 volgde *liraglutide* van NovoNordisk, het eerste diabetesmedicijn dat later (2014) in de VS werd goedgekeurd voor de behandeling van overgewicht. Toen GLP-1-agonisten werden ingezet bij diabetes, viel al snel op dat patiënten niet alleen hun bloedsuiker beter onder controle kregen, maar dat ze ook gewicht verloren en minder honger hadden. De werking van GLP-1-agonisten bleek veelzijdiger dan alleen maar het stimuleren van de insulineafgifte. Ook bleek bij diabetespatiënten dat er voordelen waren op lange termijn: lagere Hb1Ac-waarden, minder kans op nierfalen, minder leververvetting (NALF) minder hart- en vaatziekte en een lagere algehele sterfte.⁴ Omdat diabetespatiënten gewicht verloren, werden trials gestart bij mensen met obesitas (met hogere doseringen). Die bleken overtuigende resultaten te geven. Mensen verloren 10 tot 15% van hun startgewicht en dat bleef er ten minste de eerste 24 maanden grotendeels af.



In studies met GLP-1-agonisten verloren proefpersonen met obesitas 10 tot 15% van hun startgewicht.

Zoete smaak stimuleert GLP-1

Overigens is GLP-1 bij lange na niet de enige incretine: andere zijn GIP (dat momenteel ook sterk in de belangstelling staat van farmaceuten), peptide tyrosyl-tyrosyl (PYY) en ghreline.¹

Het blijkt dat het maagdarmkanaal het grootste en oudste endocriene orgaan is in ons lichaam. Het produceert maar liefst honderd verschillende peptides met een hormonale werking. De aanmaak van incretines hangt af van de samenstelling van de maaltijd: bevat die veel vet, suikers of eiwitten? Zo kan het lichaam adequaat reageren op de instroom aan voedingsstoffen. En elk van deze hormonen werkt op verschillende receptoren, zowel in het maagdarmkanaal als erbuiten, in de hersenen bijvoorbeeld.¹

GLP-1 wordt aangemaakt in zogeheten L-cellen: die bevinden zich in het laatste en middelste deel van de dunne darm en in de twaalfvingerige darm. Deze L-cellen liggen in het epitheel en staan direct in contact met de darminhoud en met neurovasculair weefsel. Ze kunnen gestimuleerd worden door verschillende factoren: voeding, hormonen en via zenuwprikkels.⁵ Zo is het proeven van een zoete smaak al genoeg om de GLP-1-productie op gang te brengen.

Effecten van GLP-1

- **Stimulatie van de insulineafgifte** is het bekendste effect. Dit gebeurt via de bètacellen in de alvleesklier, die voorzien zijn van GLP-1-receptoren.⁶
- **Vertraging van het ledigen van de maag.** Met andere woorden: GLP-1 zorgt ervoor dat het voedsel na het eten even in de maag blijft, zodat de



De GLP-1-agonist exenatide komt van nature voor in het speeksel van het gilamonster, een soort hagedis.

spijsverteringssappen erop kunnen inwerken.

- **Vertraging van de vertering en de motiliteit (voortgaande beweging) van de darm** waardoor het gevoel 'vol te zitten' aanhoudt.⁶

- **Bevordering aanmaak van insuline.** GLP-1 zorgt ervoor dat de insulinevoorraden van de bètacellen weer worden aangevuld, zodat uitputting wordt voorkomen. Dat gebeurt door het bevorderen van de mRNA-transcriptie van insuline en daarmee van de aanmaak.⁶

- **Toename bètacellen in de alvleesklier.** GLP-1 laat ook het aantal bètacellen in de alvleesklier toenemen door de celgroei te stimuleren en apoptose (celafbraak) te onderdrukken. Dit is interessant voor zowel diabetes type-1 als type-2 omdat bij beide aandoeningen het aantal functionele bètacellen is afgenomen.

- **Minder afgifte glucagon.** Naast het stimuleren van insuline, remt GLP-1 juist de afgifte van glucagon, zonder dat dit leidt tot hypoglycemie.⁶

GLP-1 is een breinbeschermmer

Het brein bevat ook de nodige GLP-1-receptoren. Bij proefdieren heeft men gezien dat GLP-1 samengaat met de aanmaak en bescherming van zenuwcellen. GLP-1 lijkt in proefdiermodellen te beschermen tegen de neurologische schade als gevolg van de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer, niet aangeboren hersenletsel en multiple sclerose.⁶

De hersenstam en hypothalamus bevatten GLP-1-receptoren die het verzadigende effect verklaren van GLP-1, maar ook andere effecten zoals het reguleren van de energiebalans en een metabole voorkeur voor vet boven glucose als brandstof, hetgeen resulteert in een lager lichaamsgewicht.⁷

Verder is er nog het vermoeden dat GLP-1 de hypothalamus aanzet om het bruine vetweefsel te stimuleren, wat leidt tot een grotere thermogenese.

Maar het interessantst is misschien wel het effect op de *nucleus accumbens*, waar het beloningscentrum huist dat een belangrijke rol speelt bij verslaving. Gebruikers van de GLP-1-agonisten rapporteren online dat niet alleen hun eetlust afneemt, maar ook hun behoefte aan alcohol. Uit onderzoek blijkt dat GLP-1 de dopamine-respons als reactie op alcohol (en cocaïne) dempt. Reden voor de fabrikanten van GLP-1-agonisten om nu ook onderzoek te doen naar de mogelijkheid om deze middelen in te zetten als medicijn tegen alcohol- en andere verslavingen.^{8,9}

Lichaamseigen GLP-1 snel afgebroken

Met zulke fabelachtige effecten is het niet gek dat de verkoop van GLP-1-agonisten elke verwachting overtreft en de aandelen van farmaceuten opdrijft. Maar zou het niet beter zijn om de aanmaak van GLP-1 door het lichaam zelf te stimuleren? En dan volgens het orthomoleculaire principe: voeding op de eerste plaats, supplementen op de tweede plaats? Daarover dadelijk meer.

Eerst een belangrijke relativisering van deze benadering. De GLP-1-agonisten worden langdurig afgegeven aan het bloed en heel langzaam afgebroken (halfwaardetijden tussen 24 uur en 7 dagen). Daarmee vergeleken is het lichaamseigen GLP-1 geen lang leven beschoren. Het wordt na een maaltijd afgescheiden in twee pieken: tussen 10 en 15 minuten en tussen 30 en 60 minuten na het eten. Vervolgens wordt het afgebroken binnen 1,5 tot 5 minuten. Het gunstige effect van deze pieken kan wel lang aanhouden, tot weken erna.¹⁰ Alleen moet iemand dan wel in staat zijn om voldoende GLP-1 aan te maken. Helaas is dat juist bij mensen die al obees zijn niet het geval. Een studie uit 1996 liet zien dat mensen met overgewicht een veel lagere GLP-1-respons hebben na het eten dan mensen met een gezond gewicht.¹¹ Saillant is dat dit verschil alleen optreedt bij het eten van koolhydraten. Na consumptie van vetten werd geen verschil gevonden. Deze metabole ontregeling kan eraan bijdragen dat iemand die eenmaal te zwaar is, niet makkelijk meer terugkeert naar een gezond gewicht. De hoogste GLP-1-respons treedt op bij slanke mensen die koolhydraten eten. Met andere woorden, zij profiteren van de gunstige metabole en andere effecten van GLP-1. Dat geldt veel minder voor mensen met overgewicht.

Modern dieet ondermijnt GLP-1

Omgekeerd is bekend dat caloriedicht voedsel (sterk bewerkt, zoet, zout en vet) en hedonistische porties de GLP-1-signalering in de *laterale parabrachiale nucleus* (kern in de hersenen die eetgedrag reguleert) verstoort en zelfs leidt tot afbraak van neuronen in deze kern.¹² Deze afbraak onderdrukt weer het vermogen van de *nucleus accumbens* om dopamine te produceren als gevolg van een smakelijke maaltijd. Met andere woorden, iemand heeft, net als bij een verslaving, steeds meer voedsel nodig om een prettig gevoel te ervaren, wat makkelijk kan leiden tot overeten.

Wat moeten we dan wel eten om ervoor te zorgen dat er optimale hoeveelheden GLP-1 door het lichaam circuleren? Uit de eerdergenoemde studie bleek dat koolhydraten (bij mensen met een gezond gewicht) een hogere GLP-1-respons geven dan vetten. Glucose afkomstig van de vertering van brood, rijst en aardappels bijvoorbeeld. Wat logisch is, gezien de rol van GLP-1 in de glucosehuishouding. Maar bij mensen die obees zijn, gaat deze vlieger niet op. Hoe moeten we dat rijmen met de onderzoeken die aantonen dat suiker slecht voor ons is? Waarschijnlijk laat suiker afkomstig van fruit en vezelrijke granen de GLP-1-productie floreren. Suiker afkomstig van sterk bewerkt voedsel verstoort juist de GLP-1-huishouding.

Voeding en de GLP-1-productie

- **Vijgen, tarwe, molassestroop.** Een bijzonder type suiker is D-allulose, dat van nature vrij zeldzaam is en alleen voorkomt in tarwe, vijgen en molassestroop. Het lijkt op fructose, maar wordt niet gemetaboliseerd door het lichaam (het wordt opgenomen in de bloedbaan en uitgescheiden met de urine). Het is ook verkrijgbaar als alternatief zoetmiddel. Zowel bij proefdieren als bij mensen gaf D-allulose een sterke GLP-1-respons en liet ook de bijbehorende gunstige metabole effecten zien: afname van obesitas, diabetes en leververvetting.¹³
- **Olijfolie.** Uit een studie bij mensen weten we dat olijfolie (onverzadigd vet) een significant grotere GLP-1-aanmaak oplevert dan roomboter (verzadigd). Vetten met langere vetzuurketens (meer dan twaalf koolstofatomen) doen het beter dan vetten die bestaan uit kortere vetzuurketens.¹³
- **Eiwitten** Eiwitten hebben een sterk effect op de aanmaak van GLP-1, hoe hoger het aandeel eiwit in een maaltijd, hoe groter de GLP-1-productie.¹³ Dat is in lijn met andere studies waarin de verzadiging van de drie macronutriënten werd vergeleken en waar eiwitten als beste uit naar voren kwamen. Reden dat ze tegenwoordig in elk vermageringsdieet een centrale rol spelen.
- **Fermenteerbare vezels** worden in de dikke darm door commensale bacteriën afgebroken tot korteketen vetzuren zoals acetaat, propionaat en butyraat. Talloze studies hebben laten zien dat deze vetzuren de GLP-1-secretie stimuleren.¹³ Ze zitten in volkoren granen zoals haver, zilversriesrijst en volkoren tarwe, bonen en groenten als uien, witlof, koolsoorten en aardperen. Kortom, de bekende pijlers van het mediterrane dieet.

Veiligheid en bijwerkingen van GLP-1-agonisten²¹

De bijwerkingen van de GLP-1-agonisten kunnen op korte termijn hevig zijn, met misselijkheid, braken en diarree. De fabrikant waarschuwt op lange termijn voor het risico op alvleesklierontsteking en alvleesklierkanker. Recent is echter gebleken dat de kans op recidive van alvleesklierontsteking bij gebruik van semaglutide juist lager is.

Andere studies laten zien dat op een termijn van één tot vijf jaar de kans op alvleesklierkanker in elk geval niet groter is. Verder is er de kans op galblaasontsteking en galstenen: deze is verhoogd, maar het is nog niet duidelijk of dat het resultaat is van de GLP-1-agonisten zelf of van het snelle vermageren. Ook na een maagverkleining of gastric bypass is de kans op galblaasproblemen groter. Verder is er nog een zeldzame vorm van erfelijke schildklierkanker: voor mensen met (verwanten met) deze vorm van kanker worden GLP-1-agonisten afgeraden.

Supplementen en GLP-1-productie

- **Glutamine**
Van een aantal aminozuren heeft men met dierproeven ontdekt dat ze de GLP-1-productie kunnen stimuleren. Het gaat om glutamine, valine, arginine en tryptofaan. Bij mensen is dit alleen bevestigd voor glutamine en dan alleen voor glutamine in grote hoeveelheden van 15 tot 30 gram.¹³
- **Berberine**
In vitro- en laboratoriummodellen blijken een aantal flavonoïden ook effect te hebben op de GLP-1-productie. Het gaat onder andere om curcumine (kurkuma), delphinidine 3-rutinoside (zwarte bessen), ginsenoside metaboliet Rg3 (ginseng), hispiduline (salie, thijm), isoquercetine (mango) en epigallocatechin-3-gallate (groene thee). De concentraties die nodig zijn voor een meetbaar effect, liggen echter zo hoog dat die niet snel via de voeding of met supplementen worden bereikt.^{13,14}
Dat is anders voor berberine, dat online al de nodige populariteit heeft verworven als 'natuurlijke Ozempic'. Klinische studies lieten zien dat berberine de bloedsuikerwaarden doet dalen op een manier die lijkt op het bekende diabetesmedicijn metformine. Ook vermindert berberine insulineresistentie. Het gebruik ervan kan leiden tot een gering gewichtsverlies. Dit effect ontstaat doordat berberine de productie van GLP-1 enigszins stimuleert.^{15,16} Een natuurlijke vervanger voor GLP-1-agonisten is berberine daarmee niet. Maar binnen een natuurlijke



Berberine wordt wel de 'natuurlijke Ozempic' genoemd.



Olijfolie zorgt voor een significant grotere aanmaak van GLP-1 dan roomboter.



Mollassestroop bevat D-allulose, een type suiker dat een sterke GLP-1-respons veroorzaakt.

behandeling van overgewicht (of diabetes) zou het mogelijk een positieve rol kunnen spelen.

• A. muciniphila

GLP-1 wordt gemaakt in de darm. Vezels die worden afgebroken door darmbacteriën stimuleren via korteketen vetzuren de productie van GLP-1. Het microbiom van mensen met het metabool syndroom of met obesitas is anders dan het microbiom van gezonde mensen.

Is er dan een probioticum dat de productie van GLP-1 kan stimuleren? In 2004 ontdekte microbioloog prof. Willem de Vos de *Akkermansia muciniphila*. Deze darmbacterie voedt zich uitsluitend met de slijmbekleding van de darmwand.¹⁷ Analyses van het metagenoom lieten zien dat een darmpopulatie die rijk is aan *A. muciniphila* beschermt tegen de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, obesitas en diabetes.¹⁷ *A. muciniphila* produceert een eiwit dat de aanmaak van GLP-1 in de darmwand stimuleert, wat deze correlatie zou kunnen verklaren.¹⁹ In 2017 werd een pilotstudie gedaan van drie maanden (dubbelblind placebogecontroleerd) met 32 vrijwilligers met overgewicht. De interventiegroep liet een geringe gewichtsafname zien (gemiddeld 2,27 kg) en een verbetering van metabole indicatoren zoals cholesterol, leverfunctie, insulinegevoeligheid en ontstekingswaarden.¹⁸ Overigens is ook een omgekeerd effect gevonden: een gezonde darmwand die veel GLP-1 produceert, faciliteert een gunstige samenstelling van het microbiom, waarbij het aandeel *A. muciniphila* toeneemt.²⁰

Conclusie

GLP-1 is een hormoon dat in de darmen vrijkomt na het nuttigen van een maaltijd. Het helpt bij de regulering van de bloedsuikerspiegel door insuline te stimuleren en glucagon te remmen. Ook vertraagt het de vertering en zorgt het voor een vol gevoel. GLP-1 kan een gunstige rol spelen bij het tegengaan van overgewicht en diabetes. Om verstoring van de GLP-1-huishouding te voorkomen is het mijden van sterk bewerkte voedsel en het volgen van een mediterrane voedselpatroon aan te raden. Als iemand eenmaal obese is, kan het lastig zijn om de GLP-1-productie terug te brengen op een gezond niveau. Een mediterrane dieet zal mogelijk onvoldoende zijn om een betere

verzadiging te bereiken en duurzaam af te vallen.

Berberine, glutamine en het probioticum *Akkermansia muciniphila* kunnen een bescheiden ondersteunende rol spelen.

Bronnen

1. JF Rehfeld The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Frontiers in Endocrinology*. 9: 387. (2018-07-16).
2. DJ. Drucker, JF Habener, JJ Holst. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017 Dec 1; 127(12): 4217-4227.
3. TC PharmD, CE PharmD. Exenatide: From the Gila Monster to the Pharmacy. *J. of the Am. Pharm. Ass.* Vol 46, Issue 1, Jan-Feb 2006, P 44-55
4. N Sattar, M Y Lee [...] HC Gerstein. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diab. & Endocr.* 9 (10): 653-662 (2021).
5. LL Baggio, DJ Drucker. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132:2131-2157, 2007
6. AR Meloni, MB DeYoung, C Lowe, DG Parkes. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. *Diab. Obes. Metab.* Jan;15(1):15-27. 2013
7. A. Kabahizi, B Wallace [...] KW Williams. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *Br J Pharmacol.* Feb;179(4):600-624. 2022
8. F Quddos, Z Hubshman [...] WK Bickel. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Nature Scientific Reports* volume 13, Article nr: 20998 (2023)
9. E Jerlhag. GLP-1 signaling and alcohol-mediated behaviors: preclinical and clinical evidence. *Neuropharmacology* 136 - 343e349 (2018)
10. H Hui, L Farilla, P Merkel, R Perfetti. The short half-life of glucagon-like peptide-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects. *Eur J Endocrinol* 2002 Jun;146(6):863-9.
11. LR Ranganath, JM Beety, [...] V Marks. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut*. 1996;38:916-919.
12. JE Richard, I Farkas [...] KP Skibicka. GLP-1 receptor stimulation of the lateral parabrachial nucleus reduces food intake: Neuroanatomical, electrophysiological, and behavioral evidence. *Endocrinology* 2014 Nov; 155: 4356-4367.
13. T Hira, A Trakooncharoenvit, H Taguchi, H Hara. Improvement of Glucose Tolerance by Food Factors Having Glucagon-Like Peptide-1 Releasing Activity. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun; 22(12): 6623.
14. H Yarbeygi, T Jamialahmadi, SA Moallem, A Sahebkar. Boosting GLP-1 by Natural Products. *Adv Exp Med Biol*, 2021:1328:513-522.
15. M Araj-Khodaei, MH Ayati [...] S Sanaie. Berberine-induced glucagon-like peptide-1 and its mechanism for controlling type 2 diabetes mellitus: a comprehensive pathway review. *Arch Physiol Biochem* 2023 Nov 3:1-8.
16. O Asbaghi, N Ghanbari [...], Z Asemi. Meta-analysis - The effect of berberine supplementation on obesity parameters, inflammation and liver function enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* Vol 38, Aug 2020, P 43-49.
17. PD Cani, C Depommier [...] WM de Vos. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022 Oct;19(10):625-637.
18. C Depommier, A Everard [...] PD Cani. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019 Jul;25(7):1096-1103.
19. PD Cani, C Knauf. A newly identified protein from *Akkermansia muciniphila* stimulates GLP-1 secretion. *Cell Metab*, 2021 Jun 1;33(6):1073-1075.
20. F Sayehmiri, M Samadian [...], MR Tavirani. Gut Microbiota Modification via Glucagon-like Peptide-1 with Beneficial Neuroprotective Effects. *Middle East J Dig Dis*, 2022 Apr;14(2):235-243.
21. MM. Smits, DH Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 7;12:645563..