

GLP-1 retseptori agonistid kehakaalu langetamiseks ülekaaluga või rasvunud patsientidel

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Rasvumine (kehamassiindeks (KMI) 30 ja enam kg/m²) ning ülekaal (KMI 25,0–29,9 kg/m²) on kroonilised haigusseisundid millega sagedasti kaasnevad kardiometaboolsed komplikatsioonid: 2. tüüpi diabeet, arteriaalne hüpertensioon, düslipideemia, südameveresoonkonnahäired ja enneaegne suremus. Rasvumisega seostuvad mõnede vähipaikmete, kognitiivsete häirete ja dementsuse riski suurenemine (1). Rasvumine on terviseprobleem nii arenenud kui ka madalama ja keskmise arengutasemega maades, olles tabanud ligi 2 miljardit inimest maailmas. Hinnanguliselt on rasvunud 40% USA ja 26% Ühendkuningriigi täiskasvanud inimestest (2).

Liigse kehakaalu langetamiseks on välja töötatud rohkelt dieedi ja eluviisi muutmise soovitusi. Nende mõju on varieeruv ja ei vasta sageli ootustele. Medikamentoosse ravi võimalused on kuni viimase ajani olnud tagasihoidlikud. Uued liigse kehakaalu medikamentoosse ravi võimalused kehakaalu langetamiseks avanesid glükagoonilaadse peptiid-1 retseptori agonistide (GLP-1A) klassi kuuluvate ravimite kasutuselevõtuga aastatel 2021–2022. Kliinilistes uuringutes on analüüsitud GLP-1A tõhusust esmajoones rasvunud ja ülekaaluga patsientidel, kel on kaasnunud vähemalt üks kardiometaboolne komplikatsioon.

GLP-1A kehakaalu langetav toime

GLP-1A klassi ravimid sünteesiti esmalt diabeedi ravimiteks eesmärgiga parandada glükeemilist kont-

rolli. Glükagoonilaadse peptiid-1 retseptori agonistid potentseerivad endogeense GLP-1 toimet, mis vabaneb toidu sattumisel seedetrakti. GLP-1 aktiveerudes suureneb insuliini tootmine kehas, pidurdub glükagooni vabanemine ja aeglustub mao tühjenemine. Hüpotalamuses ja ajutüves paiknevate GLP-1 retseptorite aktiveerumisel GLP-1A toime väheneb näljatunne ning söögiisu, kiiremini kujuneb küllastus toidust ja väheneb soov toitu nautida. Selle tulemusel sööb inimene vähem, omastab vähem toitaineid ja väheneb kehakaal. Peale selle langeb vere lipiidide ja triglütseriidide tase, väheneb põletik rasvkoes ja ektoopiline rasvaladestus organismis, paraneb üldine metaboolne tervis (3).

Esimese GLP-1A klassi ravimina kehakaalu langetavaks raviks registreeriti USAs 2021. aastal semaglutiid. Sellele eelnenud rohketes platseeboga kontrollitud uuringutes registreeriti ülekaalulistel ja rasvunud patsientidel kehakaalu langus 12–16% semaglutiiidi toime annuses 2,4 mg nädalas subkutaanselt. Semaglutiidiga ravitud patsientidel täheldati samuti kardiometaboolsete riskitegurite vähenemist, neil paranesid füüsiline võimekus ja üldine enesetunne (4).

Hiljuti avaldatud metaanalüüside tulemused kinnitasid 2–3 aastat kestnud GLP-1A ravi tõhusust kehakaalu langetamisel, KMI vähendamisel ning vööümbermõõdu kahan-damisel sõltumata 2. tüüpi diabeedi olemasolust või puudumisest (5). Kuigi semaglutiid on üldiselt hästi talutav ja esineda võivad kerged

mööduvad kõrvaltoimed, registreeriti USAs 2022.–2024. aastal 1000 semaglutiidiga ravitud patsiendi kohta 4 pöördumist erakorralise meditsiini osakonda ravimi kõrvaltoimete tõttu. Neist 63,3%-l olid gastrointestinaalsed häired (iiveldus oksendamine, kõhuvalu, diarröa), 16,5%-l hüpoglükeemia ja 5,5%-l allergiline reaktsioon. Hospitaliseeriti 52,6% pöördunudest, neist 37,6% hüpoglükeemia ja 15% seedetrakti häirete tõttu. Semaglutiiidi kasutajatel ilmnes suurenenud gastropareesi, pankreatiidi ja iileuse risk (6).

Tirsepatiid – nii GLP-1A kui ka GIP agonist kehakaalu langetamiseks

Tõhusama glükeemilise kontrolli eesmärgil sünteesitud ravim tirsepatiid on kahekordse toimega, nii GLP-1A agonist kui glükoosist sõltuva insulitroopse polüpeptiidi (GIP) agonist. USA ravimiamet registreeris tirsepatiidi diabeediravimina 2022. aastal. Kliiniliste uuringute käigus ilmnes ravimi tõhus kaalu langetav toime.

Aastal 2022 avaldatud rahvusvahelises juhuslikustatud topelt-pimedas platseeboga kontrollitud uuringuprogrammis SURMOUNT hinnati erinevates annustes tirsepatiidi tõhusust kehakaalu langetamisel ülekaalulistel ja rasvunud isikutel, kel polnud diabeeti. Kaasati 2539 isikut, kelle keskmine vanus oli 44,9 aastat ja keskmised näitajad olid järgmised: kaal 104,8 kg, KMI 38 kg/m², vööümbermõõt 114 cm. Uuritavatele manustati vahekorras 1 : 1 : 1 tirsepatiidi annuses 5 mg, 10 mg või 15 mg. Kehakaalu muutust

hinnati 72 nädalat kestnud ravi järel. Kaalulangus sõltus manustatud annusest: 5 mg-ga ravitud langes kaal ravi algusega võrreldes 15%, 10 mg toimetel 19,5% ja 15 mg toimetel 20,9%. Platseeborühmas oli keskmine kaalulangus 3,1%. Mõõdukad kõrvaltoimed ilmsid enamasti seedetraktis ja olid enam väljendunud suuremate annuste kasutamisel (7). USAs ja Euroopa Liidus registreeriti tirsepatiid kaalu langetava ravimina 2023. aastal.

Semaglutidi ja tirsepatiid kaalu langetava toime tõhususe võrdluses osutus enamiku uuringute ja metaanalüüside põhjal tõhusamaks tirsepatiid. Näiteks registreeriti rahvusvahelises mitme keskuse osavõtul tehtud uuringus tiseptiidiga (annuses 10 või 15 mg nädalas) ravitud 72 nädala pikkuse ravi järel keskmiselt 20,2%-ne kehakaalu langus ja vööümbermõõdu vähenemine keskmiselt 19,6 cm võrra. Semaglutiidiga (annuses 1,7 mg või 2,4 mg) ravitud olid vastavad näitajad vähenenud keskmiselt 13,7% ja 13 cm. Mõõdukaid kõrvaltoimeid seedetraktile registreeriti mõlemas rühmas ühepalju (8).

Semaglutiid ja tirsepatiid on osutunud seni kasutuses olnud kaalu langetavatest ravimitest oluliselt tõhusamaks nii kehakaalu langetamisel, kardiometaboolsete tüsistuste ravil ning ennetusel. Euroopa rasvumise uurimise assotsiatsiooni (EASO; European Association for the Study of Obesity) 2025. aasta oktoobris esitatud soovitus kohaselt on semaglutiid ja tirsepatiid esimese valiku ravimid rasvumise ja selle komplikatsioonide medikamentooseks raviks.

Ravi lõpetamise järel hakkab kehakaal uuesti tõusma

Juhuslikustatud platseeboga kontrollitud uuringus, kus ülekaalulistel või rasvunud isikutel manustati semaglutidi 2,4 mg nädalas ja raken-dati rangeid dieedi-eluviisi soovitusi, langes 68 nädalat kestnud ravi järel uuritute kehakaal 17,3% võrra.

Medikamentoose ravi lõpetamise järel hakkas kaal uuesti tõusma ja aasta möödudes oli neil taastunud kaks kolmandikku ravieelsest kaalust. Samuti taandus raviga saavutatud kardiometaboolsete näitajate positiivne dünaamika (9). USAs tehtud uuringus, kus osales 127 474 ülekaalulist või rasvunud isikut, kellest 46,5%-l oli teist tüüpi diabeet ja 64,8%-l seda ei olnud, katkestasid sagedamini GLP-1A ravi 1 aasta jooksul patsiendid, kel polnud diabeeti (10).

Värskest avaldatud 37 uuringu metaanalüüsil, kus oli kaasatud 9431 rasvunud või ülekaaluga patsienti, keda oli keskmiselt 39 nädala jooksul ravitud erinevate kaalu langetavate ravimitega, selgus, et kohe pärast ravi katkestamist hakkas neil kehakaal tõusma 0,4 kg võrra kuus ning kuni 2 aasta pärast oli nende kehakaal ravieelsele tasemele. Kardiometaboolsete markerite väärtused taandusid ravieelsele tasemele 1,4 aasta jooksul (1).

Tänapäevaste teadmiste valguses on rasvumine krooniline häire, analoogne hüpertooniatõve või düslipideemiaga. Kõigi tänapäeval kasutuses olevate ravivõtete – dieedi ja eluviisi korrigeerimine, medikamentoose ravi, bariatrilised operatsioonid – lõpetamisele järgneb paratamatult kaalutõus. Samaaegselt halvenevad siis ka kardiometaboolsed näitajad. Kehakaalu langus aktiveerib kompensatoorsed bioloogilised protsessid kehakaalu säilitamiseks (9). Vallandub adaptiivse termogeneesi mehhanism, mille toimetel jääb kaalu langetavate protseduuride järel püsima madalam energiatarve. Kuna kaalu langetava ravi lõpetamisel suureneb inimesel söögiisu ja väheneb küllastustunne toidust, hakkab neil kehakaal suurenema.

Liigse kehakaalu langetamine on uuringute kohaselt siiski tervist edendav tegevus. Ka suhteliselt väike kaalulangus, 4,5 kg või enam, sõltumata selleks kasutatud viisist, vähendas oluliselt diabeediriski

võrreldes ülekaalulistega, kes kaalu langetada ei püüdnud. Samas normaalkaalus (KMI 18,5–24,9) isikutel, kes olid kalorivaesel dieedil või kasutasid kaalu langetavaid ravimeid, oli diabeedirisk suurenenud (2). Semaglutidi kasutamine kosmeetilistel eesmärkidel on terviserisk.

GLP-1RA – mitmetoimelised ravimid

GLP-1RA on USAs registreeritud ravimina 2. tüüpi diabeedi, ülekaalulisuse/rasvumise, südame-veresoonkonnahaiguste ja neerupuudulikkuse raviks. USA Bostoni meditsiinikeskuse andmeil leiaks 136,8 miljonit ehk enam kui pool riigi täiskasvanud inimestest tänapäevaste teadmiste valguses oma vaevustele leevendust selle klassi ravimitest. Neist 97,5 miljonit on rasvunud või ülekaalulised, 30,4 miljonit vajaksid tõhusamat glükeemilist kontrolli ja 8,8 miljonit vajaksid GLP-1RA-d südame-veresoonkonnahaiguste teiseks ennetuseks (11).

KIRJANDUS

- West S, Scragg J, Aveyard P, et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2026;392:E085304.
- Editorials. Weight regain after cessation of GLP-1 drugs. *BMJ* 2026;392:r2586.
- Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: a review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation. *Am J Med* 2025;138:934–40.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002.
- Wong HJ, Sim B, Teo YH, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists on weight loss, BMI, and waist circumference for patients with obesity or overweight: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 47 randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2025;48:292–300.
- Lovegrove MC, Stone ND, Geller AI, et al. U.S. emergency department visits attributed by clinicians to semaglutide adverse events, 2022–2023. *Ann Int Med* 2025;178:898–900.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205–16.
- Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2025;393:26–36.
- Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1553–64.
- Rodriguez PJ, Zhang V, Gratzl S, et al. Discontinuation and reinitiation of dual-labeled GLP-1 receptor agonists among US adults with overweight or obesity. *JAMA Netw Open* 2025;8:e245734.
- Shij, Khan SS, Yeh RW, et al. Semaglutide eligibility across all current indications for US adults. *JAMA Cardiol* 2025;10:96–8.