FENOTIPET E OBEZITETIT DHE TRAJTIMI I PERSONALIZUAR SIPAS FENOTIPIT

Elton Bahtiri

Profesor i Asociuar

Specialist i Farmakologjisë Klinike dhe Specialist i Endokrinologjisë

Korrespodenca:
elton.bahtiri@uni-pr.edu

Abstrakt

Obeziteti është një gjendje komplekse dhe heterogjene, që shfaqet me fenotipa të ndryshme metabolike, etiologjike dhe fiziopatologjike, të cilat ndikojnë si në rrezikun kardiometabolik, ashtu edhe në mënyrën se si individët i përgjigjen trajtimit. Fenotipat metabolike, si obeziteti metabolikisht i shëndetshëm (MHO), obeziteti jo i shëndetshëm (MUO), obeziteti me peshë normale (NWO/MONW) apo obeziteti sarkopenik, përfaqësojnë profile të ndryshme klinike dhe kërkojnë qasje të veçanta terapeutike. Në të njëjtën kohë, klasifikimet që bazohen në origjinën e gjendjes (të trashëguar apo të fituar), si edhe ato që lidhen me mekanizmat patofiziologjik, si "stomaku i uritur", "tru i uritur", ngrënia emocionale apo shpenzimi i ulët energjik gjatë pushimit/mosaktivitetit, ofrojnë perspektiva të reja për personalizimin e trajtimit. Studimet tregojnë se një qasje e tillë e përshtatur sipas fenotipit e rrit ndjeshëm efektivitetin e ndërhyrjeve dietike, farmakologjike dhe kirurgjikale. Përfshirja e fenotipizimit në praktikën klinike përfaqëson një hap të rëndësishëm drejt mjekësisë së personalizuar dhe mund të ndihmojë në uljen jo vetëm të barrës shëndetësore, por edhe të kostove ekonomike që shoqërojnë obezitetin.

Fjalë kyçe: obeziteti, fenotipat, trajtimi i personalizuar, metabolizmi, GLP-1 agonistë.

1. Hyrja

Obeziteti është një problem shëndetësor global që në dekadat e fundit ka marrë përmasa epidemike, si në vendet e zhvilluara ashtu edhe në ato në zhvillim. Sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë, ai përkufizohet si akumulim jonormal ose i tepërt i yndyrës trupore që mund të dëmtojë shëndetin. Megjithatë, studimet e fundit kanë treguar se obeziteti nuk është një gjendje homogjene. Në të vërtetë, persona me të njëjtin indeks të masës trupore (BMI ang. body mass index) shpesh dallojnë ndjeshëm përsa i përket rrezikut metabolik, komplikimeve kardiovaskulare apo edhe përgjigjes ndaj dietës, aktivitetit fizik dhe trajtimeve medikamentoze [1,2]. Për të shpjeguar këto dallime është zhvilluar koncepti i fenotipave të obezitetit. Një fenotip nënkupton shprehjen e jashtme të veçorive biologjike dhe funksionale të një individi, të cilat formohen nga ndërveprimi i faktorëve gjenetik, epigjenetik dhe mjedisor. Kuptimi i këtyre fenotipave u jep mjekëve dhe studiuesve mundësinë të përshtatin trajtimin në mënyrë individuale, duke u larguar nga koncepti "qasje e njëjtë për të gjithë" dhe duke e afruar obezitetin me parimet e mjekësisë së personalizuar [3].

2. Fenotipat e obezitetit

2.1. Fenotipat metabolike

Një nga mënyrat më të hershme dhe më të përdorura për klasifikimin e obezitetit është ndarja sipas shëndetit metabolik. Obeziteti metabolikisht i shëndetshëm (MHO, ang. Metabolically Healthy Obesity) i referohet individëve obezë që, pavarësisht BMI-së së lartë, nuk shfaqin shenja të sindromës metabolike, kanë ndjeshmëri të ruajtur ndaj insulinës dhe nuk vuajnë nga hipertensioni arterial apo dislipidemia [1]. Megjithatë, ky fenotip shpesh është tranzitor: me kalimin e viteve, një pjesë e konsiderueshme e individëve MHO përparojnë drejt një profili jo të shëndetshëm. Për dallim prej tij, obeziteti metabolikisht jo i shëndetshëm (MUO, ang. Metabolically Unhealthy Obesity) është fenotipi më i rrezikshëm, i karakterizuar nga prania e yndyrës viscerale, rezistencës insulinike dhe një rreziku të lartë për diabet tip 2 dhe sëmundje kardiovaskulare [2].

Gjithashtu, ekzistojnë fenotipa të tilla si obeziteti me peshë normale (NWO, ang. Normal Weight Obesity) dhe obeziteti metabolik me peshë normale (MONW, ang. Metabolically Obese Normal Weight), ku individët kanë një BMI normal, por përqindje të lartë të yndyrës trupore dhe komplikime metabolike [1]. Ky grup shpesh mbetet i padiagnostikuar për shkak se nuk konsiderohet "obez" sipas BMI-së. Një tjetër variant është obeziteti sarkopenik (SO, ang. Sarcopenic Obesity), ku rritja e yndyrës kombinohet me uljen e masës muskulare, duke krijuar një rrezik të dyfishtë, sidomos te të moshuarit [3].

2.2. Fenotipat etiologjike: "i trashëguar" kundrejt "i fituar"

Një tjetër mënyrë për të kuptuar obezitetin është ndarja sipas etiologjisë së tij. Obeziteti i trashëguar (ang. inherited obesity) lidhet me predispozita gjenetike (obezitet sindromik si te s. Prader-Willi, obezitet monogjenik si te deficienca e leptinës, apo obezitet poligjenik) dhe me ndikime gjatë jetës intrauterine, të cilat krijojnë një teren të pranishëm që në lindje. Individët me këtë fenotip shpesh e kanë më të vështirë të humbasin peshë përmes modifikimeve të stilit të jetesës dhe barnave tradicionale [4, 5]. Nga ana tjetër, obeziteti i fituar (ang. acquired obesity) zakonisht zhvillohet pas pubertetit, dhe ndërlidhet me ndryshimet në dietë, aktivitet fizik dhe stilin e jetesës si pasojë e urbanizimit, prandaj përgjigjet më mirë me modifikimet e tyre [5].

2.3. Fenotipat bazuar në mekanizmat patofiziologjik

Një qasje më e sofistikuar është klasifikimi sipas mekanizmave që përcaktojnë shtimin e peshës. Ngopja jonormale (ang. Abnormal satiation) karakterizohet nga një vonesë në arritjen e ndjesisë së ngopjes, gjë që bën që individi të hajë më shumë se sa ka nevojë. Ngopja e dëmtuar apo mbingopja jonormale (ang.

Abnormal satiety) përshkruhet si një ndjesi e shkurtër e ngopjes, me rikthim të shpejtë të urisë pas konsumit të ushqimit. Ngrënia emocionale (ang. Emotional eating) është ngrënie e nxitur nga emocionet, shpesh e lidhur me ankthin, stresin ose depresionin, duke çuar në marrje impulsive të ushqimit. Gjithashtu, disa individë kanë shpenzim energjie të reduktuar (ang. Abnormal resting energy expenditure), që përkthehet në një metabolizëm bazal të ulët, i cili vështirëson humbjen e peshës dhe rrit rrezikun për shtim të mëtejshëm të masës trupore [6].

2.4. Fenotipat sipas ngopjes dhe zbrazjes gastrike

Një tjetër model i propozuar është ndarja në "stomak i uritur" (ang. "Hungry Gut") dhe "tru i uritur" (angl. "Hungry Brain"). Tek individët me "stomak të uritur" zbrazja e stomakut është e shpejtë, duke çuar në uri të shpejtë dhe ngrënie të tepruar. Ndërsa tek ata me "tru të uritur", sinjalet e ngopjes nga trupi nuk përpunohen siç duhet nga truri, duke shkaktuar ngrënie përtej nevojës reale [7, 8].

2.4. Trajtimi konform fenotipit të obezitetit

3.1. Evidenca klinike

Qasja e personalizuar ka treguar rezultate premtuese. Një studim i Mayo Clinic tregoi se pacientët e trajtuar sipas fenotipit arritën një humbje peshe 1.75 herë më të madhe krahasuar me ata që morën trajtime standarde. Për më tepër, 79% e pacientëve humbën mbi 10% të peshës trupore, krahasuar me vetëm 34% në grupin e kontrollit [9]. Ky rezultat tregon se përcaktimi i fenotipit mund të përmirësojë ndjeshëm efektivitetin e trajtimit.

Tabela 1. Karakteristikat e (nën)kategorive të fenotipave të obezitetit

Fenotipi (shqip)	Fenotipi (anglisht)	Përshkrim i shkurtër
Obezitet metabolikisht i shëndetshëm	**Metabolically Healthy Obesity (MHO)**	Obezitet me BMI të lartë, por pa shenja të sindromës metabolike. Ndjeshmëri e ruajtur ndaj insulinës, presion normal i gjakut, profile lipidike normale. Fenotip shpesh tranzitor; disa individë zhvillojnë MUO me kalimin e viteve.
Obezitet metabolikisht jo i shëndetshëm	**Metabolically Unhealthy Obesity (MUO)**	Obezitet me komplikime metabolike. Yndyrë viscerale e lartë, rezistencë ndaj insulinës, rrezik i lartë për diabet tip 2 dhe sëmundje kardiovaskulare. Fenotipi më i rrezikshëm, kërkon ndërhyrje aktive për reduktim të rrezikut.
Obezitet me peshë normale	**Normal Weight Obesity (NWO)**	BMI normal, por përqindje e lartë e yndyrës trupore. Komplikime metabolike pavarësisht BMI-së normale. Shpesh i padiagnostikuar, prandaj duhet vlerësim i përqindjes së yndyrës trupore.
Obezitet sarkopenik	**Sarcopenic Obesity (SO)**	Rritje e yndyrës trupore dhe humbje e masës muskulore. Rrezik i dyfishtë për sëmundje metabolike dhe funksionale, sidomos te të moshuarit. Rekomandohet kombinim i dietës proteinike dhe stërvitjeve (ushtrimeve).
Obezitet i trashëguar	**Inherited Obesity**	Obezitet me predispozita gjenetike dhe ndikime intrauterine. Terren gjenetik i pranishëm që në lindje. Vështirësi për humbje peshe me metoda tradicionale. Kërkon qasje më intensive ose të personalizuar për të humbur peshë.
Obezitet i fituar	**Acquired Obesity**	Obezitet që zhvillohet pas pubertetit, zakonisht nga stili sedentar i jetës dhe dieta e pasur me kalori. Ndryshimet janë të ndërlidhura me mjedisin dhe sjelljen. Përgjigjet më mirë ndaj dietës dhe aktivitetit fizik.
Ngopje jonormale	**Abnormal satiation**	Ndjesia e ngopjes është e vonuar ose shumë e hershme, duke çuar në ngrënie të tepërt.
Ngopje e dëmtuar apo mbingopje jonormale	**Abnormal satiety**	Pamundësia për të ruajtur ndjesinë e ngopjes për një kohë normale; rikthim i shpejtë i urisë.
Ngrënie emocionale	**Emotional eating**	Ushqyerja si përgjigje ndaj emocioneve negative (stres, ankth, depresion).
Shpenzim energjie i reduktuar	**Low energy expenditure**	Metabolizëm bazal i ulët ose harxhim i reduktuar i energjisë edhe gjatë pushimit (mosaktivitetit).
Stomak i uritur	**Hungry Gut**	Zbrazje e shpejtë gastrike që rikthen urinë shpejt pas ushqimit.
Tru i uritur	**Hungry Brain**	Sinjalet e ngopjes nga trupi drejt trurit nuk funksionojnë siç duhet, duke çuar në ngrënie të tepërt.

3.2. Trajtimi sipas fenotipit metabolik

Për MHO, synimi kryesor nuk është domosdoshmërisht të humbet shumë peshë, por të ruhet një metabolizëm i shëndetshëm. Kjo arrihet më së miri me dietën mesdhetare, aktivitet të rregullt fizik dhe, në disa raste, me suplemente bioaktive [3].

Ndryshe nga ky fenotip, tek MUO qëllimi kryesor është ulja e yndyrës viscerale, pasi ajo lidhet drejtpërdrejt me rrezikun kardiovaskular. Për këtë nevojiten dieta të balancuara dhe aktivitet aerob i shtuar; nëse këto nuk mjaftojnë, mund të përdoren edhe agonistët e receptorëve GLP-1 [2].

Për SO, strategjia kryesore është kombinimi i një diete hipokalorike me përmbajtje të lartë proteinash dhe ushtrime që ndihmojnë në ruajtjen e masës muskulore [3].

Ndërsa tek NWO/MONW theksi vendoset te përmirësimi i treguesve metabolik, edhe kur humbja e përgjithshme në peshë nuk është e madhe [3].

3.3. Trajtimi sipas fenotipave patofiziologjike

Fenotipat patofiziologjike të obezitetit nuk reagojnë njësoj ndaj trajtimeve. Për shembull, te personat me ngopje jonormale (ang. abnormal satiation), rezultatet më të mira shihen me kombinimin phentermine-topiramate, i cili ndihmon në uljen e oreksit dhe të konsumit të ushqimit [6].

Te fenotipi i njohur i ngopjes së dëmtuar apo mbingopjes jonormale (abnormal satiety), i njohur gjithashtu si "stomak i uritur" (ang. Hungry Gut), përdoren agonistët e receptorëve GLP-1 si liraglutide ose semaglutide, që rrisin ndjesinë e ngopjes dhe kufizojnë marrjen e kalorive [6, 7].

Individët me ngrënie emocionale, ose "tru i uritur" (ang. Hungry Brain), reagojnë më mirë ndaj kombinimit naltrexone/bupropion, që vepron mbi sistemin dopaminergjik dhe ndihmon në kontrollimin e ushqyerjes impulsive [6]. Ndërsa te ata me metabolizëm të ngadalshëm, shpesh nevojitet një qasje e kombinuar: aktivitet fizik i rregullt së bashku me trajtime hormonale, përfshirë edhe agonistët e GLP-1, të cilët ndihmojnë në rritjen e metabolizmit bazal dhe në shpenzimin e energjisë [6].

3.4. Kirurgjia bariatrike

Pavarësisht qasjeve të ndryshme farmakologjike dhe dietike, kirurgjia bariatrike mbetet ndërhyrja më efektive për obezitetin e avancuar. Ajo

jo vetëm që siguron humbje të qëndrueshme peshe, por edhe përmirësim të diabetit tip 2 dhe komplikimeve të tjera metabolike [10].

4. Diskutimi

Fenotipizimi i obezitetit përfaqëson një hap të rëndësishëm drejt mjekësisë së personalizuar, pasi mundëson që trajtimi të mos bazohet thjesht tek indeksi i masës trupore (BMI), por edhe tek mekanizmat fiziologjik dhe metabolik që qëndrojnë pas zhvillimit të obezitetit. Ky ndryshim paradigme zhvendos fokusin nga një qasje e përgjithshme dhe standarde drejt një strategjie të individualizuar, e cila ka potencialin të përmirësojë ndjeshëm rezultatet klinike [6, 7].

Megjithatë, sfidat mbeten të shumta. Një nga pengesat kryesore është fakti që jo të gjitha vendet kanë kapacitet për testime fenotipike të avancuara, ndërkohë që disa fenotipe ende nuk janë të standardizuara në nivel global, gjë që e vështirëson krahasimin e rezultateve dhe zbatimin e tyre në praktikën klinike [2, 3]. Një tjetër problem është se fenotipat nuk janë statike: individët që konsiderohen si obezë metabolikisht të shëndetshëm (MHO) mund të kalojnë me kalimin e kohës në obezitet jo të shëndetshëm (MUO), sidomos me rritjen e moshës dhe ekspozimin ndaj faktorëve shtesë të rrezikut [1, 5]. Kjo tregon qartë natyrën dinamike të obezitetit dhe rëndësinë e monitorimit të vazhdueshëm.

Nga këndvështrimi terapeutik, personalizimi i trajtimit bazuar në fenotipa ka treguar rezultate më të mira se qasja standarde, pasi përzgjedhja e medikamenteve sipas fenotipit jo vetëm që rrit humbjen e peshës, por edhe përmirëson parametrat metabolik (Tabela 2) [6, 7]. Në të ardhmen, fenotipizimi ka gjasa të bëhet pjesë e algoritmeve klinike përpara marrjes së vendimeve mbi terapitë farmakologjike apo kirurgjikale.

Megjithatë, nevojiten ende studime të randomizuara dhe afatgjate për të vërtetuar efektivitetin dhe sigurinë e kësaj qasjeje të personalizuar. Deri tani, shumica e provave vijnë nga studime me numër të kufizuar pacientësh ose të kryera në qendra të specializuara [9, 10]. Për më tepër, mbeten për t'u adresuar çështjet që lidhen me koston, aksesin dhe pabarazitë shëndetësore, në mënyrë që të shmanget rreziku i rritjes së diferencave sociale në trajtimin e obezitetit [4].

5. Përfundimi

Obeziteti është një gjendje komplekse dhe heterogjene, e cila përfshin fenotipa të ndryshme. Kuptimi dhe dallimi i tyre hap mundësinë për trajtime më të personalizuara, më efektive dhe më afatgjata, duke ulur komplikimet dhe efektet anësore të medikamenteve. Në të ardhmen, fenotipizimi pritet të bëhet pjesë thelbësore e praktikës klinike, duke përmirësuar cilësinë e jetës së pacientëve dhe duke reduktuar koston që obeziteti i sjell shoqërisë.

Tabela 2. Trajtimi konform fenotipave të obezitetit

Fenotipi i obezitetit	Qasja kryesore e trajtimit	Medikamentet/Intervenimet specifike
Obezitet metabolikisht i shëndetshëm (MHO)	Dieta e ekuilibruar, aktiviteti aerobik, ruajtja e metabolizmit të shëndetshëm.	Suplemente bioaktive sipas nevojës.
Obezitet metabolikisht jo i shëndetshëm (MUO)	Reduktimi i yndyrës viscerale përmes dietës dhe aktivitetit fizik aerobik.	GLP-1 receptor agonistë nëse nuk mjafton dieta/aktiviteti.
Obezitet me peshë normale (NWO/MONW)	Përmirësimi i parametrave metabolik pa domosdoshmëri humbje drastike peshe.	GLP-1 receptor agonistë në raste të përzgjedhura.
Obezitet sarkopenik (SO)	Dietë proteinike dhe stërvitje (ushtrime) për ruajtjen e masës muskulore.	Suplementim proteinik ose terapi hormonale sipas rastit.
Ngopje jonormale	Zvogëlimi i marrjes së ushqimit, menaxhim i vullnetit dhe dietë e kontrolluar.	Phentermine-topiramate ER
Ngopje e dëmtuar apo mbingopje jonormale ("Stomak i uritur")	Rritja e ndjesisë së ngopjes, menaxhimi i oreksit.	Agonistë të receptorëve të GLP-1 (liraglutide, semaglutide).
Ngrënie emocionale ("Tru i uritur")	Menaxhimi i oreksit, mbështetje psikologjike, reduktim i ngrënies impulsive.	Naltrexone/bupropion
Shpenzim energjie i reduktuar	Rritja e aktivitetit fizik, dieta e personalizuar, mbështetje metabolike.	Agonistë të receptorëve të GLP-1 ose terapi të tjera metabolike sipas rastit.
Obezitet i avancuar/kandidat për kirurgji	Kirurgji bariatrike (bypass gastrik, sleeve gastrektomi)	-

Referencat:

1.Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. Endocr Rev. 2020;41(3):405-20.

2.Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):715-25.

3.Dicker D, Atar S. Personalized Medicine in Obesity. Rev Endocr Metab Disord. 2023;24(4):479-93.

4.Casanueva FF, Moreno B, Rodriguez-Azeredo R, Massien C, Conthe P, Formiguera X, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed diabetes in clinical practice. Diabetes Obes Metab. 2014;16(7):652-8.

5.Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, Schalinske KL. Epigenetics in adipogenesis, obesity and metabolic disease. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2014;7(1):13-27.

6.Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh BK, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. Obesity (Silver Spring). 2021;29(4):662-71.

7.Acosta A, Streett S, Kroh MD, Cheskin LJ, Saunders KH, Kurian M, et al. White Paper AGA: Personalized Obesity Management. Gastroenterology. 2017;152(7):2237-48.

8.Time Magazine. New Test Promises to Predict Weight Loss Response to Drugs Like Ozempic. Time. 2023 Jul 11. Available from: https://time.com/6290767/weight-loss-drug-genetic-test-ozempic-wegovy/.

9.Mayo Clinic. Using a phenotype-guided approach for the treatment of obesity. Mayo Clinic. 2021. Available from: https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/digestive-diseases/news/using-a-phenotype-guided-approach-for-the-treatment-of-obesity/mac-20515481.

10.Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and substantial weight loss on metabolic function in obese adults. Diabetes. 2016;65(5):1559-65.