

המערכת הצירקדיאנית, אפיגנטיקה, דיסביוזיס, והקשר לתסמונת המטבולית

3 מושגים חשובים הקושרים גורמים סביבתיים, אורח החיים, דפוסי התנהגות, וקווי אישיות עם התפתחות התסמונת המטבולית, המהווה היום חלק מתסמונת רחבה יותר הכוללת תחלואה תת קלינית וקלינית בכלי הדם, לב, כליות, כבד, ומח, ונקראת: תסמונת קרדיווסקולרית-כילייתית-כבדית-מוחית- מטבולית, או:

CKLBM SYNDROME

מושגים אילו כוללים: א. התסמונת הצירקדיאנית.

ב. אפיגנטיקה

ג. דיסביוזיס.

פרוט:

א. התסמונת הצירקדיאנית:

מבוא:

המערכת הצירקדיאנית היא האחראית העיקרית לויסות כל היבט מטבולי ובריאותי של האדם. במוחו של כל אדם נמצא **שעון ביולוגי פנימי מרכזי** הממוקם בגרעינים הסופרה-כימסמים (על תצליבי)בהיפותלמוס :

SCN-SUPRACHIASMATIC NUCLEUS

שעון זה קובע את המקצב היומי של האדם כמו בכל יצור חי(המקצב הצירקדיאני). הוא מפקח ומווסת את המטבוליזם של הגוף ע"י שליטה על כל תפקודי הגוף, וסינכרון (תאום ותזמון) של כל **השעונים ההיקפיים** הנמצאים כמעט בכל תא ותא בגוף האדם כולל איברים חיוניים כמו: לב, מח, כבד, כליות, רקמת שריר, ורקמת שומן.

כיצד השעון הביולוגי המרכזי בהיפותלמוס מפקח על השעונים ההיקפיים בכל תא ותא בגוף האדם?

הוא מבצע זאת בעזרת 3 דרכים עיקריות:

*קליטת אור וכיול המקצב: תאי עצב מיוחדים ברשתית העיניים שולחים אותות לגרעינים בהיפותלמוס. זהו למעשה "הכיול הפנימי" המוודא שהשעון המרכזי פועל בתאום עם מחזור היום והלילה החיצוני.

*העברת פקודות באמצעות הורמונים: הגרעינים הנ"ל בהיפותלמוס מפרישים הורמונים שמתפקדים כ-"אותות זמן" עבור השעונים ההיקפיים בתאי הגוף. הורמונים אילו כוללים:

-מלטונין: בשעות הלילה השעון המרכזי מעורר הפרשת מלטונין מהורמון האיצטרובל (הפינאלי), אשר משרה האטה בחילוף החומרים בתאי הגוף וגורם לשינה.

- קורטיזול: בשעות הבוקר המוקדמות, לקראת היקיצה, השעון המרכזי מעודד הפרשת קורטיזול מבלוטת האדרנל. הורמון זה מעורר את תאי הגוף לפעילות ומעלה את רמת הסוכר בדם.

***שליטה דרך מערכת העצבים האוטונומית:** השעון הפנימי המרכזי שולח גירויים למערכת העצבים האוטונומית, הן הסימפטטית והן הפרה-סימפטטית. באמצעות גירויים אילו הוא יכול לווסת את טמפרטורת הגוף, קצב הלב, עוצמת כווץ שריר הלב, קצב הנשימה, והתפקוד הכיליתי.

מנגנון השעונים ההיקפיים המקומיים בתאי הגוף:

כאמור, לכל תא ותא בתאי הגוף יש שעון היקפי משלו. אילו הם **גני שעון**. הגנים הללו מייצרים חלבונים במחזוריות של 24 שעות. תפקידו של השעון המרכזי בהיפותלמוס הוא לא לקבוע את הזמן עבור השעונים ההיקפיים בתאים, אלא לסנכרן ביניהם: לתאם ולתזמן. ללא הסינכרון של השעון המרכזי, השעונים של תאי הכבד היו עלולים לפעול בשעות שונות מאשר היו פועלים השעונים של תאי הלב או הכליות למשל. מצב זה היה גורם לשיבוש פיסיוולוגי חמור.

השעונים ההיקפיים אומנם נמצאים תחת פיקוח השעון המרכזי, אך הם מושפעים מגירויים אחרים כמו: זמני האכילה. למשל, אכילה בשעות מאוחרות בלילה עלול ליצור חוסר התאמה בין השעון המרכזי בהיפותלמוס לבין השעונים ההיקפיים בתאי מערכת העיכול ולהתפתחות תחלואה ומחלות עם הזמן.

המקצב הצירקדיאני מושפע מאותות סביבתיים. האות העיקרי המשפיע על השעון הביולוגי המרכזי הוא האור. **האור** מעורר או מדכא גנים השולטים בשעון הפנימי של כל אדם. אותות נוספים המשפיעים על המקצב כוללים: שינויי טמפרטורה, תזונה, אשר משפיעים בעיקר על השעונים ההיקפיים.

בעשורים האחרונים חלה עליה דרמטית בהארעות סוכרת סוג 2, וגורמים מטבולים כמו השמנת יתר, יתר לחץ דם, עודף שומני הדם, בעיקר בחברה המערבית. שינוי אורח החיים בחברה זאת, לאורך השנים עקב חידושים טכנולוגיים, כלכליים וחברתיים, ושיפור הקשרים בין החברות השונות (גלובליזציה) הכוללים: חשיפה לאור מלאכותי, שליטה על טמפרטורת הסביבה, זמינות לחומרי מזון, שינוי באופי התזונה, טיסות בין איזורי זמן שונים, עקה נפשית במקומות העבודה, ושינוי אופי העבודה במקומות עבודה מתועשים, הם כנראה הגורמים להפרעות במקצב השעונים ההיקפיים, ובעקבות כך לפנדמיה באותן מחלות מטבוליות.

המערכת הצירקדיאנית היא כאמור האחראית העיקרית לויסות כל ההיבטים הבריאותיים והמטבולים באדם. היא מווסתת ביטוי של הגנים (42%-82% מכלל החלבונים המקודדים), הפרשת הורמונים, טמפרטורת הגוף, מידת הפעילות הגופנית, מידת שריפת האנרגיה, ולכן רק טבעי הוא שהיא משפיעה על כל מרכיבי התסמונת המטבולית.

שיבושים בפעילות המערכת הצירקדיאנית, ומרכיבי התסמונת המטבולית:

התסמונת המטבולית היא שילוב של גורמי סיכון מטבולים קרדיו-וסקולריים הגורמים במשולב לתחלואה ומחלות תת קליניות וקליניות קרדיו-וסקולריות בעיקר באיברים כמו: כל דם, לב, כליות,

כבד, ומח, וכן להארעות גבוהה של מחלות ממאירות, הפרעות במצב הרוח, בעיקר דכאון, הפרעות שינה כמו תסמונת דום נשימה לילית, והפרעות קוגניטיביות.

גורמי הסיכון המטבולים המרכיבים את התסמונת המטבולית כוללים:

עודף משקל ועד השמנת יתר

אי סבילות לסוכרים ועד סוכרת סוג 2

יתר לחץ דם

הפרעות בשומני הדם.

הפרעות או שיבושים במקצב הצירקדיאני הוכחו כקשורות להתפתחות אותם גורמי סיכון המרכיבים את התסמונת המטבולית ועד התפתחות סוכרת ומחלות קרדיו-וסקולריות. הם גורמים לחוסר סנכרון(תאום) בין השעון המרכזי לבין השעונים ההיקפיים. בעוד השעון המרכזי מתוזמן לפי אור וחושך, השעונים ההיקפיים מגיבים בזמן ערנות בעיקר לתזמון של אכילה ופעילות. כשיש חוסר סנכרון ביניהם מתפתחת פגיעה בשווי המשקל המטבולי.

לעובדי משמרות לילה, או לאילו הלוקים בהפרעות שינה, יש הארעות גבוהה יותר של השמנת יתר, הפרעה בשומני הדם, יתר לחץ דם, וסוכרת. מחקרים קודמים שניסו להסביר את הגורמים האטיולוגיים האחראים להתפתחות התסמונת המטבולית הצביעו על: גורמים גנטיים, תנגודת לאינסולין עקב השמנת יתר מרכזית, ועודף חלבוני מעודדי דלקת ותאי מערכת החיסון. יחד עם זאת מחקרים שפורסמו לאחרונה מדגישים את השיבושים במקצב הצירקדיאלי כגורם אטיולוגי משמעותי בהתפתחות התסמונת.

הפרעות במקצב הצירקדיאני יכולים לנבוע עקב:

*חשיפה לא מספקת לאור השמש

*עודף אור בשעות הלילה

*שעות שינה לא סדירות

* תזמון לקוי של ארוחות-ארוחות בשעות מאוחרות של היום

* תזמון לקוי של פעילות גופנית.

* תזמון לקוי של שעות שינה ביחס לשעון הפנימי המרכזי.

* חוסר תאום בין השעון ההפנימי המרכזי לגירויים סביבתיים

*חוסר תאום בין השעון המרכזי לשעונים ההיקפיים.

כתוצאה מכך עלולים להתפתח מספר **הפרעות נפוצות:**

*תסמונת השלב המושהה: אלה "אנשי הלילה". השעון המרכזי שלהם מאחר ב-2-3 שעות ומעלה בשעות הלילה. הם מתקשים להרדם מוקדם. נרדמים בשעות מאוחרות של הלילה, ומתקשים להתעורר בבוקר.

*תסמונת השלב המוקדם: אלה "אנשי הבוקר". שכיחה יותר במבוגרים. חשים עייפות רבה כבר בשעות הערב המוקדמות, ומתעוררים עצמונית כבר בשעות הבוקר המוקדמות.

*הפרעת עבודת משמרות: שיבוש הנוצר אצל עובדי משמרות או עובדים בשעות הלילה. הם פועלים בניגוד לשעון הביולוגי המרכזי שלהם.

*יעפת: נקרא גם: גט-לג. שיבוש זמני עקב מעבר מהיר בין איזורי זמן בעולם.

*מקצב חופשי של היממה: מצב בו השעון המרכזי אינו מסונכרון ל-24 שעות ו"נודד" קדימה בכל יממה.

הפרעות אילו גורמות עם הזמן למספר תסמינים הכוללים:

*קושי להרדם בזמן הרצוי- "נדודי שינה"

*עייפות וישנוניות יתר במשך שעות היום

*קשיי ריכוז וירידה בתפקוד הקוגניטיבי

* תחושה של עייפות כרונית ושינויים במצב הרוח, בעיקר מצב רוח ירוד.

ב. אפיגנטיקה:

מחקרים שפורסמו לאחרונה מצביעים גם על אפיגנטיקה כגורם אטיולוגי משמעותי בהתפתחות התסמונת המטבולית. אפיגנטיקה קושרת בין שינויים סביבתיים ואורח חיים (הרגלי תזונה, פעילות גופנית, עישון, אלכוהול, זהום אויר), דפוסי התנהגותיים, קווים אישיותיים, לבין שינויים גנטיים. **השינויים האפיגנטיים מתאפיינים בשינויים בביטוי הגנטי ובויסות הפעילות שלהם, בלי לשנות את רצף שרשראות ה-די-אן-איי עצמם.** שינויים גנטיים אלה גורמים לתהליכי דלקת, הפרעה במערכת החיסון, הפרעות מטבוליות, ופגיעה בתפקוד כלי הדם המובילים להתפתחות התסמונת המטבולית.

חלק מאותם שינויים גנטיים עוברים בתורשה גם לדורות הבאים! כך שהתסמונת המטבולית נובעת הן מגורמים גנטיים העוברים בתורשה, והן מגורמים אפיגנטיים הקשורים לגורמים סביבתיים, אורח החיים, ואישיותו של אותו אדם. אותם גורמים סביבתיים גורמים לשינוי בביטוי הגנטי-כיבוי או הפעלה שלהם.

השינוי הגנטי המשמעותי ביותר הוא:

1. מתילציה של הדי אן איי: קבוצת המתיל (פחמן + 3 מימנים), נקשרת לבסיס הציטוזין. היא גורמת לשינוי בפעילות הגנים, ללא שינוי ברצף הגנטי עצמו. המתיל פועל על הגן כסוג של " מתג כיבוי". היא מונעת מהמערכת בתא "לקרוא" את הגן. כתוצאה מכך הגן עובר "השתקה", והחלבון שהוא אמור לייצר, לא נוצר. למתילציה יש תפקיד חשוב בהתמיינות תאים לתפקיד לו הם נועדו בגוף, להגן על הגנום ע"י "השתקת" רצפי די אן איי וירלים. יחד עם זאת, אורח החיים, סוג התזונה, עקה נפשית, חשיפה לרעלים שונים ועוד, יכולים לשנות את דפוסי המתילציה בגוף לאורך השנים.

2. מודיפיקציה (התאמה) של היסטונים: היסטונים הם חלבונים אשר סביבם מלופפת שרשרת הדי אן איי, כמו חוט סביב סליל. מודיפיקציה שלהם היא תהליך בו קבוצות כימיות שונות נצמדות ל"זנבות" של אותם היסטונים ומשנות עקב כך את האופן בו הדי אן איי ארוז בתא. הן קובעות למעשה את מידת הצפיפות בה הדי אן איי יהיה ארוז. הצפיפות יכולה להיות נמוכה עקב **אצטילציה**,

כלומר האחיזה של ההיסטונים בדי אן איי רפה, והדי אן איי נגיש לחלבונים ואנזימים, ומתבצע תהליך של שעתוק ועליה בביטוי של אותו גן, או צפיפות גבוהה עקב **מטילציה**, היוצרים מבנה דחוס, ומונעים שעתוק, כך שהגנים באותו איזור הם במצב של "השתקה", או **פוספורילציה** הגורמת לנזק לדי אן איי עצמו, ולביטוי הגנטי.

השילוב של המתילציה ושל המודיפיקציה, יוצר את **הקוד האפיגנטי**. קוד זה קובע אילו גנים רלוונטים לכל סוג תא. מאחר ובכל תא יש את אותו די אן איי, הקוד בעצם קובע את התמיינות התאים ואת הביטוי הגנטי. כלומר, מי יתפתח לתא עצב ומי לתא שריר וכו'. אילו גנים רלוונטים לכל תא. אבל, בניגוד ל-די אן איי, הקוד האפיגנטי הוא דינמי. הוא מושפע מהתזונה שלנו, ממידת הפעילות הגופנית שלנו, ממידת החשיפה למזהמים ומרמת העקה הנפשית שלנו. תזונה עשירה בחומצה פולית, ויטמין B12, כורכמן, סולפורפאן יכולים לספק קבוצות מתיל המשתיקות גנים מזיקים, או לעכב אנזימים שגורמים לשינוי היסטונים שלילים, או למנוע מתילציה יתר ובכך למנוע התפתחות מחלות סרטן. פעילות גופנית תורמת לשינוי דפוסי המתילציה בגנים האחראים על חילוף החומרים ורגישות לאינסולין בעיקר בתאי שריר ותאי שומן. בנוסף הפעילות הגופנית מעודדת שינויים אפיגנטיים המגבירים יצור חלבונים כמו:

BDNF

התורמים להישרדות תאי עצב ולשיפור הזכרון. עקה נפשית (סטресס) יכולה לגרום להשתקה אפיגנטית של קולטני הקורטיזול במח, ועקב כך לקושי של המח להרגע לאחר אירוע מלחיץ. זה מעלה את הסיכון לחרדה ודיכאון עם הזמן. חשיפה לזיהום באוויר, רעלנים, חומרי הדברה, פיח, גורמים לשיבושים במנגנון המתילציה ולהפעלת גנים דלקתיים. יתרה מזאת, מחקרים מראים כי קיימת העברה בין דורית של אותם שינויים אפיגנטיים ומשפיעים על התפתחות מחלות כרוניות של הצאצאים.

במילים אחרות, האפיגנטיקה מוכיחה לנו כי הגורל הגנטי שלנו אינו קבוע מראש. אומנם הדי אן איי של כל אחד מאיתנו הוא קבוע, אבל המעטפת האפיגנטית היא דינמית! בחירות נכונות של אורח החיים שלנו יכולות "לתכנת" מחדש את התאים שלנו לבריאות טובה יותר. גורלנו בידנו!

ג. דיסביוזיס של המעי:

זהו מצב בו יש חוסר איזון בהרכב ולאזן בתפקוד של חיידקי המעי (מיקרוביום), המתבטא בשינוי ביחסים ולאזן במגוון של החיידקים במערכת העיכול.

***מתי זה קורה? מצבים שונים עלולים לגרום למצב זה והם כוללים בין השאר:**

1. נטילה ממושכת של אנטיביוטיקה
2. תזונה דלת סיבים, תפריט המבוסס בעיקר על מזון מעובד-תעשייתי, סוכרים פשוטים, ושומן רווי בכמות גבוהה.
3. זיהומים ממושכים במערכת העיכול
4. מחלות דלקתיות כרוניות של המעי כמו המחלה ע"ש קרוהן, אולצרטיב קוליטיס.
5. מצבים מטבוליים שונים- השמנת יתר, סוכרת, כאשר הקשר כאן הוא דו כווני, כלומר, הדיסביוזיס מחמירה את אותם מצבים ומחלות מטבוליות.

***למה זה גורם?** הדיסביוזיס גורמת להתפתחות דלקת כרונית, עקה חימצונית מתמשכת, ושיפעול של מערכת החיסון. **מצבים אילו גורמים להתפתחות שינויים אפיגנטיים של גנים מטבולים:**

1. מתילציה של די. אי. עיכוב בביטוי הגנטי של גנים מטבולים

2. מתילציה של היסטונים

3. אצטילציה של היסטונים

4. לקטילציה של היסטונים

כל אלה מעודדים שינוי בביטוי הגנטי.

5. השפעה על :

--- Small interfering--siRNA

-הוא "משתיק" גן מטבולי עי"כ שהוא מזהה מולקולה של –

mRNA

של אותו גן, גורם לפירוק של אותה מולקולה, וכך נוצר פחות מהחלבון שאמור היה להיות מיוצר ע"י הגן המקודד לו. הוא משתיק את הגן הספציפי בצורה ממוקדת.

Micro-miRNA

זהו קטע קצר מאוד של :

RNA

שאיננו מקודד לחלבון, ותפקידו לווסת את פעילות הגנים. הוא למעשה מכון את עוצמת הביטוי הגנטי ועקב כך את מידת הייצור של אותו חלבון המקודד על ידו. הוא לא קשור לגן ספציפי.

התוצאה של התהליכים הללו היא התפתחות תנגודת לאינסולין והתסמונת המטבולית בהגדרתה המורחבת.

הטיפול בדיסביוזיס מבוסס על תזונה עשירת סיבים, פרוביוטיקה, פעילות אירובית, ועד מצבים קשים הדורשים השתלה של מיקרוביום.

ד. התסמונת המטבולית בהגדרה מורחבת:

כיום ההגדרה של התסמונת המטבולית הורחבה. מעבר לגורמי הסיכון המטבולים המרכיבים את התסמונת, כפי שפורט לעיל, ישנם תחלואות נוספות הקשורות לאותם גורמי סיכון וכוללים:

כבד שומני

הפרעות שינה ותסמונת דום נשימה לילית

פעילות מוגברת של מערכת העצבים האוטונומית הסימפטטית

דיכאון

שחלות פוליציסטיות

כל אותם מרכיבים קשורים להתפתחות תחלואה ומחלות קרדיו-וסקולריות הפוגעות בתפקוד כלי הדם, לב, כליות, כבד ומח. תסמונת זאת בכללותה, קרויה היום **תסמונת קרדיו-וסקולרית-כיליתית-כבדית-מוחית-מטבולית**. כאשר ההנחה היא ששיבושים בפעילות המערכת הצירקדיאנית ושינויים אפיגנטיים כמו גם דיסביוזיס, גורמים להתפתחותה.

ה. השפעת המערכת הצירקדיאנית על התפתחות גורמי סיכון מטבולים ותחלואה קרדיו-וסקולרית:

הפרעות במקצב הצירקדיאני גורמות לשיבוש במטבוליזם, חילוף חומרים, ותפקוד איברים חשובים:

שיבוש במטבוליזם של הגלוקוז ועמידות לאינסולין: הרגישות לאינסולין ויצור הגלוקוז נקבע ע"י השעון המרכזי והשעונים ההיקפיים בלב ובכבד, כך שהרגישות לאינסולין גבוהה יותר בבוקר ויורדת בערב. עקב כך, רמות הסוכר גבוהות יותר בשעות אחה"צ והערב. רמת הסוכר בדם תלויה בשווי המשקל בין הסוכר המגיע מהתזונה והכבד מחד, ובין צריכה שלו ע"י תאי השריר והשומן. השעון המרכזי מווסת את רמת הסוכר בכל זמן נתון ע"י פיקוח ישיר על יצור הגלוקוז, מידת הניצול שלו ע"י תאי השריר והשומן דרך קביעת מידת הרגישות לאינסולין, ובאופן עקיף דרך השפעתו על הורמוני הרעב והשובע ומידת התזונה של האדם. מקצב זה לא תלוי בזמניות של אוכל אלא בתפקוד תקין של השעון המרכזי. אכילה בשעות מאוחרות או הפרעות בשינה גורמים לכך שהלב מפריש אינסולין בזמן שהתאים לא רגישים לפעולתו. עם הזמן חוסר סנכרון זה גורם לעמידות לאינסולין, עליה ברמות הסוכר והאינסולין בדם, ולהתפתחות של טרום סוכרת עד סוכרת סוג 2, וכן להפעלה מוגברת של מערכת רנין אנגיוטנסין.

השמנת יתר: שיבוש במקצב הצירקדיאני מוריד את רמת הורמון הלפטין, מעלה את רמת הורמון הגרלין, מצב הגורם לתאבון מוגבר ואכילת יתר, בעיקר מזונות עשירי פחמימות ואנרגיה. תהליך יצירת השומן נמצאים תחת ווסות של השעונים ההיקפיים ברקמת השומן. שיבוש בתפקודם גורם לאגירה מוגברת של שומן בטני(ויסצלי) שהוא אחד המרכיבים החשובים בתסמונת המטבולית. עודף שומן תורם לעמידות לאינסולין, ועקב כך להתפתחות אי סבילות לסוכרים, סוכרת סוג 2, יתר לחץ דם, תסמונת דום נשימה לילית, הפרעה בשומני הדם, וכבד שומני. שיבוש בהפרשת הקורטיזול גורם לאגירת שומן בטני.

שומני הדם: הכבד פועל תחת פיקוח ו-ווסות קפדני של מקצב צירקדיאני הנקבע ע"י השעון המרכזי. שיבוש בפעולתו גורם ליצירה מוגברת של טריגליצרידים וכולסטרול "רע", ירידה ביצור כולסטרול "טוב", ועליה ברמת אנזימי הכבד. כל זה גורם לעליה ברמת שומני הדם בדם ולהצטברות שלו בכבד.

יתר לחץ דם: לחץ הדם מאופיין בתנודתיות לאורך שעות היממה אצל כל אדם. הוא מגיע לשיאו בשעות הבוקר המוקדמות עם היקיצה, ונמצא בשפל בשעות השינה. אי ירידה מספקת של לחצי הדם בשעות השינה, תופעה הקרויה: נון דיפינג", קשורה להתפתחות תנגודת לאינסולין, השמנת יתר, תסמונת דום נשימה לילית, סוכרת סוג 2, והתסמונת המטבולית. בנוסף היא קשורה לשיעור גבוה יותר של נזק מבני לשריר הלב, בעיקר עיבוי דופן חדר שמאל. תנודתיות לחץ הדם מוסתת את פעילות מערכת העצבים הסימפטטית, הפרשה של אלדוסטרון, וקורטיזול.

כבד שומני: השמנת יתר ותסמונת מטבולית קשורים להתפתחות מצב של כבד שומני לא אלקוהולי עם ובלי פיברוזיס. השעון המרכזי מתאם ומפקח על הצטברות טריגליצרידים, מצב של דלקת, עקה

חימצונית ופגיעה בתפקוד מיטוכונדריאלי האחראים להתפתחות של הכבד השומני כאשר נפגע תפקודו של השעון המרכזי.

דיכאון: דיכאון קשור לסוכרת סוג 2. בכל החולים עם מחלות הפוגעות באפקט, ובעיקר דיכאון ניתן למצוא הפרעה במקצב הצירקדיאני. חשיפה לאור למשל באותם חולים נחשבת טיפול יעיל בדיכאון עקב סינכרון מחדש של השעון המרכזי.

הפרעות שינה: בקרב עובדי משמרות לילה או באילו עם קשיי הרדמות ושינה לא רציפה משבשים את תפקוד השעון המרכזי וקשורים להארכות גבוהה יותר של השמנת יתר, סוכרת, ותסמונת מטבולית.

דלקת כרונית: שיבושים במערכת הצירקדיאנית משפיעה ישירות על המערכת החיסונית. רמת הציטוקינים הדלקתיים בגוף עולה, מתפתחת דלקת כרונית שקטה שהיא "הדבק" המחבר בין כל מרכיבי התסמונת המטבולית ומאיצי התפתחות תחלואה ומחלות טרשתיות בכלי הדם.

1. השפעת אפיגנטיקה על התפתחות מרכיבי התסמונת המטבולית:

כאמור האפיגנטיקה היא המנגנון המאפשר לסביבה "לדבר" עם הגנים שלנו. היא קובעת אילו גנים יפעלו ואילו ישתקו. בתחום המטבולי השפעות אילו הן קריטיות מאחר והם מסבירים מדוע אנשים מסוימים יפתחו השמנה, סוכרת, או יתר לחץ דם גם ללא רקע גנטי מובהק!

המנגנונים בהם האפיגנטיקה גורמת להתפתחות התסמונת המטבולית כוללים:

***השפעות טרום לידתיות:** המצב המטבולי של האם במהלך ההריון משפיע ישירות על הפעלה או השתקה של הגנים אצל העובר. כלומר, אורח החיים והסביבה של האם כולל תזונה, פעילות גופנית, שעות שינה, עישון, אלכוהול, מצב נפשי, קשרים חברתיים, מעמד חברתי, משפיע ישירות על הביטוי האפיגנטי של העובר עצמו. למשל תת תזונה או לחילופין השמנת יתר של האם גורמים למתילציה בדי אן איי, ועקב כך העובר "מתכנת" את חילוף החומרים שלו לחיסכון באנרגיה. כאשר הילד גדל בסביבה עם שפע מזון הגוף שלו נמצא עדיין במצב של "אגירה" וזה מוביל להשמנה בטנית, ותנגודת לאינסולין כבר בגיל צעיר.

***מתילציה ומחזור הגלוקוז:** תזונה עתירת סוכרים, פחמימות ושומן רווי גורמת עם הזמן למתילציה גבוהה של גנים האחראים על הכנסת הגלוקוז לתאישריר ושומן. מצב זה גורם לתאים להיות "חירשים" לאינסולין. כך מתפתחת תנגודת לאינסולין, עודף אינסולין בדם והתפתחות מרכיבי התסמונת המטבולית.

***מודיפיקציה של היסטונים ודלקת כרונית:** שינויים כימיים בהיסטונים, כמו אצטילציה יכולים לפתוח את שרשרת הדי אן איי, ולאפשר ייצור מוגבר של חלבונים מעודדי דלקת. כאשר רקמת השומן הופכת למקור של דלקת כרונית, מתפתחת הפרעה בתפקוד תאי השומן, ובהמשך להתפתחות של התסמונת המטבולית. בנוסף השינויים האפיגנטיים גורמים ל"נעילה" של המערכת החיסונית במצב פעיל, ועקב כך מתפתחת פגיעה בתפקוד האנדותרל של כלי הדם. תהליך זה מעורר את התפתחות התהליך הטרשתי בכלי הדם.

***אורח חיים:** לאורח חיים יש השפעה ישירה על האפיגנטיקה:

חוסר פעילות גופנית גורם להשתקת גנים הקשורים לשריפת שומן וחמצון תאי השריר.

עקה (סטרס) כרוני מעלה את רמת הקורטיזול, אשר משפיע על הביטוי הגנטי בתאי הכבד ועקב כך ליצור מוגבר של גלוקוז בדם.

הקשר האפיגנטי יוצר "זכרון מטבולי" בתאים. כלומר גם שינוי אורח החיים, עדיין התאים "זוכרים" את המצב הקודם.

גישה טיפולית:

שינויי אורחות חיים ומניעה: הטיפול היעיל והמומלץ ביותר הוא להמנע מחשיפה לגורמים סביבתיים מזיקים כמו: עישון, צריכה מוגזמת של אלכוהול, חומרים רעילים, חומרי פלסטיק, קרינה כולל קרינה של השמש, הידועים כמאיצים שינויים אפיגנטיים.

תזונה: צריכת מזונות עשירים בקבוצות מתיל כמו: עלים ירוקים, ויטמין בי-12, חומצה פולית, כולין ובטאין המצויים בביצים, בשר רזה, קטניות וקינואה, פוליפנולים המצויים בתה ירוק וענבים אדומים, וכורכומין, המשפיעים על תהליכי המתילציה. מאידך, צמצום סוכר מעובד ותזונה עתירת פחמימות.

פעילות גופנית: אימון גופני סדיר הוכח כמפחית מתילציה מזיקה ומקדם פרופיל גנטי בריא. פעילות אירובית משולבת עם תרגילי כח מפחיתה במשקל, משפרת סיבולת לב-ריאה, מפחיתה לחצי דם, משפרת את פרופיל שומני הדם, מפחיתה סוכרים, גורמת לתחושת רוגע עקב הפרשת אנדורפינים במח. הקפדה על אימונים סדירים משפר את תפקוד המערכת הצירקדיאנית.

הפחתת עקה(סטרס) נפשי: טכניקות להפחתת סטרס כמו דימיון מודרך, מדיטציה, תרגילי נשימה, תרגילי יוגה מסייעות באיזון המטבוליזם.

חשיפה לאור: חשוב להקפיד על חשיפה מלאה לאור השמש בשעות הבוקר עם היקיצה. לדאוג לתאורת אור מלאכותית לאורך שעות הפעילות היומית, להימנע מחשיפה לאור כחול (טלויזיה) בשעות שלפני השינה, לדאוג לכיבוי אורות מלא לפני השינה.

שעות שינה: יש להקפיד על שעות שינה מסודרות, ולפחות 7-8 שעות שינה רציפות ללא הפרעה.

ארוחות סדירות: יש להקפיד על ארוחות סדירות ללא עומס קלורי וללא עומס של סוכרים ופחמימות.

טיפול תרופתי בשיבושים אפיגנטיים: קיימות בשוק ונמצאות בפיתוח תרופות המוכחות כבעלי השפעה אפיגנטית על המטבוליזם הכוללות:

***מטפורמין:** הוכחה לא רק כמפחיתה רמת סוכר בדם אלא גם פועלת לווסות אפיגנטי. היא מפעילה אנזים שנקרא:

AMPK

-אנזים זה משפיע על חלבונים הנקראים סירטואינים. למעשה הסירטואינים הם אנזימים "המנקים" את ההיסטונים ומתקנים נזקים מטבולים. היא נחקרת היום גם בהקשר של עיכוב תהליכי הזדקנות ביולוגית.

***מעכבי היסטון דה אצטילז:**

משנות את מבנה "האריזה" של הדי אן איי. כלומר, כלומר, משנות את מבנה ההיסטונים ומאפשרים לגנים לא פעילים להפוך לפעילים. לא מאושר לשימוש מטבולי

***GLP-1-R AGONIST:**

--אגוניסטים אילו דוגמת אוזמפיק, וויגובי, מעבר להורדה במשקל הן משפיעות גם על הביטוי הגנטי ברקמת השומן ובמח. הן מסייעות ב"תכנות מחדש" של הדרך בה הגוף מגיב לתזונה ואינסולין.

***DNA METHYLTRANSFERASE INHIBITORS- DNMT INHIB:**

מונעות הוספת קבוצות מתיל לשרשרת ה-די אן איי.

***הנדסה גנטית ואפיגנטית:** נמצא במחקר ובעתיד הן יוכלו להגיע לאיזור ספציפי ב-די אן איי ולהסיר או להוסיף קבוצות מתיל ואצטיל בצורה ממוקדת ללא השפעת לוואי על הגנום עצמו.

***טיפולים התנהגותיים:** מטרתם לתזמן מחדש את השעון הביולוגי באמצעות גירויים חיצוניים. למשל, חשיפה למנורה בעוצמת אור גבוהה בשעות הבוקר, מניעת אור כחול ע"י שימוש במשקפיים חוסמי אור כחול או אפליקציות ייעודיות בשעות הערב בטלפונים הניידים על מנת לאפשר עליה פיסיולוגית של רמת המלטונין בשעות הערב. ניתן אף להעזר בתרופת מלטונין (סירקדין) במינונים נמוכים ובזמנים מדויקים מספר שעות לפני שעת השינה המתוכננת. מומלץ לצמצם את שעות האכילה עד 8-10 שעות במהלך היום. צמצום זה עוזר בסינכרון השעונים ההיקפיים ומונע הצטברות שומן ושיבושי סוכר עקב אכילה בשעות הערב, בעיקר בזמן צפיה בטלוויזיה. הורדת טמפרטורת הגוף היא אות צירקדיאני לשינה. לכן, יש להקפיד על סביבת שינה של 18-22 מעלות. שמירה על זמן יקיצה קבוע גם בסופי שבוע חשובה לשמירת השעון המרכזי.

תרופות לתיקון המחזור הצירקדיאני: במצבים של שיבושים קשים ניתן להעזר בתרופות המעודדות ערנות בשעות היום (לא בשעות השינה!) כמו מודפיניל ועד תרופה שהיא אגוניסט למלטונין כמו:

Tasimelteon-hetlizo-אצל אלה עם שיבושים קשים מאוד במערכת הצירקדיאנית.

לסיכום: מאמר זה למעשה מתאר תוצאות של מחקרים חדשים אשר הוכיחו כי אורחות החיים, דפוסי התנהגות, קווי אישיות, קשרים חברתיים ובמקומות העבודה, האופן בו אנו חווים את עצמנו ואישיותנו ואת סביבתנו, יכולים להשפיע על הסדר התזמוני ואופן הפעילות של המערכת הצירקדיאנית של כל אחד מאיתנו ולגרום לשינויים אפיגנטיים הגורמים לשינויים בפעילות הגנטית שלנו ובעקבות כך להתפתחות הפרעות במטבוליזם הפנימי ולהתפתחות תסמונת מטבולית. למעשה, מאמר זה הוא המבוא למאמר נוסף הדן בתסמונת הקרדיו-וסקולרית- כלייתית-כבדית- מוחית-מטבולית המופיעה באתר.