

UZUN ÖMÜR ÜZERİNE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: SİRKADİYEN RİTİM VE DİYET MÜDAHALELERİ

Esmenur AYGAN^{a,*} | Duygu GÜÇLÜ^a | Solmaz Ece YILMAZ^a

^a Bezm-İ Âlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

*Sorumlu Yazar; Esmenur AYGAN, E-Posta: esmenur.aygan@bezmialem.edu.tr

ÖZET

Anahtar Kelimeler

- Sirkadiyen ritim,
- Uzun ömür,
- Kalori kısıtlaması,
- Sağlıklı yaşlanma.

Makale Hakkında

Derleme Makale

Gönderim Tarihi

18.08.2023

Kabul Tarihi

21.03.2024

Amaç: Bireyin "ileri yaşta refah içinde yaşaması için gerekli olan işlevsel yeteneği sürdürme ve geliştirme süreci" olarak tanımlanan sağlıklı yaşlanma, başta beslenme şekli olmak üzere çeşitli yaşam tarzı değişiklikleri ile desteklenebilmektedir. Uzun ömür ve sağlıklı yaşlanma üzerinde olumlu etki sağlayacak diyet müdahaleleri sirkadiyen ritim ile ilişkilendirilmektedir. Bu derlemede sirkadiyen ritim ve diyet müdahalelerinin uzun ömür üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Literatür taraması "Google Akademik", "PubMed", "Web of Science" ve "Science Direct" veritabanları üzerinden sirkadiyen ritim, uzun ömür, diyet kısıtlaması, kalori kısıtlaması, sağlıklı yaşlanma anahtar kelimeleri kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Diyet müdahaleleri ve sirkadiyen ritmin etkileşimiyle ortaya çıkan krono-beslenme kavramı uzun ömre katkı sağlayacak yaklaşımları kapsamaktadır. Besin alımının zamanını ve miktarını düzenleyen diyet kısıtlamaları metabolik sağlığı iyileştirmede rol oynayarak yaşam süresini uzatabilmektedir. Diyet kısıtlamaları, insülin/insülin benzeri sinyalleşme ve rapamisinin mekanik hedefi (mTOR) yolakları gibi çeşitli mekanizmalarla uzun ömre katkı sağlamaktadır.

Sonuç: Besinlerin tüketim miktarı ile düzenlenen enerji kısıtlaması, öğünleri düzenleyen krono-beslenme ve aralıklı oruç gibi diyet müdahaleleri çeşitli metabolik süreçler aracılığıyla uzun ömür üzerine fayda sağlayabilmektedir.

CURRENT APPROACHES to LONGEVITY: CIRCADIAN RHYTHM and DIETARY INTERVENTIONS

Esmanur AYGAN^{a,*} | Duygu GÜÇLÜ^a | Solmaz Ece YILMAZ^a

^a Bezm-İ Âlem Vakıf University, İstanbul, Türkiye.

*Corresponding Author; Esmanur AYGAN, E-mail: esmanur.aygan@bezmialem.edu.tr

Keywords

- Circadian rhythm,
- Longevity,
- Caloric restriction,
- Healthy aging.

Article Info

Review article

Received

18.08.2023

Accepted

21.03.2024

ABSTRACT

Aim: Healthy aging, which is defined as 'the process of maintaining and developing the functional ability necessary for an individual to live in prosperity in old age', can be supported by various lifestyle changes, especially the diet. Dietary interventions that will have a positive effect on longevity and healthy aging are associated with the circadian rhythm. This review aims to examine the effects of circadian rhythm and dietary interventions on longevity.

Method: The literature search was made in the databases "Google Scholar", "PubMed", "Web of Science" and "Science Direct" using the keywords circadian rhythm, longevity, dietary restriction, calorie restriction, healthy aging.

Results: The concept of chrono-nutrition, which emerged with the interaction of dietary interventions and circadian rhythm, includes approaches that will contribute to longevity. Dietary restrictions that regulate the time and amount of food intake can prolong life by playing a role in improving metabolic health. Dietary restrictions contribute to longevity through various mechanisms such as insulin/insulin-like signaling and rapamycin mechanical target (mTOR) pathways.

Conclusion: Dietary interventions such as calorie restriction, which regulates the amount of intake of nutrients, chrono-nutrition, and intermittent fasting, which regulate the timing of intake, may provide longevity through various metabolic processes.

GİRİŞ

Yaşlanma, artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkili olarak işlevsel kapasite ve stres direncinin zamanla azalması olarak tanımlanmaktadır. Vücuttaki doku ve organların çoğu, yaşlanma sürecinden etkilenmektedir (1). Yapılan çalışmalarda yaşlanmaya sebep olan ve süreci etkileyen değişimler oldukça komplike bir şekilde belirtilmektedir (2, 3). Biyolojik olarak, hücresel ve moleküler hasarların aşamalı olarak birikimiyle yaşlanma gerçekleşmektedir. Bu hasar zaman içerisinde kişinin fizyolojik rezervlerinde azalma ile birçok hastalığa karşı artmış riske neden olmaktadır. Tüm bu süreçler ise nihayetinde ölüm ile sonuçlanmaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yaşlılık 65 yaş itibariyle başlamakta ve üç kategoriye ayrılmaktadır. Genç yaşlılık için 65-74 yaş aralığı, yaşlılık için 75-84 yaş aralığı ve ileri yaşlılık için 85 yaş ve üzeri olmak üzere gruplandırma yapılmıştır (4). Bir bireyin yaşlı olarak kabul edilmesi toplumdaki topluma değişmekte ve belirli bir toplum veya bölgede ortalama yaşam süresiyle pozitif korelasyon göstermektedir (4, 5). Ancak kronolojik yaş, bireylerin sağlık durumlarını tanımlamada veya bilişsel ve fiziksel işlevlerindeki değişimi açıklamada her zaman yeterli bir ölçüt olarak kabul görmemektedir (6).

Tarih boyunca yaşam beklentisinin 60 yaş ve üzerinde olması son yıllarda bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde uzun ömür süresindeki artışların nedeni öncelikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerin artmış yaşam süresi beklentisi olarak belirlenmiştir. Ortalama yaşam süresinde gerçekleşen bu artışlar, doğurganlık oranlarındaki azalma da göz önünde bulundurulduğunda küresel olarak da ülkelerin hızla yaşlanmasına neden olmaktadır (7). Tüm ülkelerde 1950 yılında 65 yaş ve üzeri nüfus en fazla %11 iken, 2000 yılında bu oran en fazla %18 olarak belirlenmiştir. Bu oranın 2050 yılına kadar artış göstererek %38'e ulaşabileceği öngörülmektedir. Hatta 2050 yılında 10-24 yaş arası adolesan sayısının 60 yaş ve üstü bireylerin sayısından daha az olması da beklenen sonuçlar arasında yer almaktadır (8). Yaşlı birey sayısının 2050 yılında 2.1 milyara çıkacağı ve bu bireylerin %80'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireyler olacağı tahmin edilmektedir (4).

DSÖ yaşlı nüfusun artmasını ve nüfusun yaşlanmasına karşılık olarak yaşam boyunca sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmektedir (9). Sağlıklı yaşlanma, DSÖ tarafından 'kişinin yaşlılıkta refah içinde yaşamasını sağlayacak olan işlevsel yeteneği sürdürme ve geliştirme süreci' olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı yaşlanma için en önemli etmenlerden biri sağlıklı yaşam tarzına sahip olmaktır. Sağlıklı yaşam tarzına sahip olan bireylerin daha uzun süre yaşam sürdüğü bilinmektedir (10).

Yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkmasında yaşam tarzı gibi genetik olmayan faktörler etkili olmakta ve genel popülasyonun yaşam süresi üzerinde oldukça etkin bir rol oynamaktadır (11). Sağlıklı yaşlanmanın gerçekleşmesini sağlayacak en önemli değiştirilebilir faktörlerden biri de diyet alışkanlıkları olarak belirtilmektedir (12). Diyet, uzamış yaşam beklentisinde önemli bir rol oynamaktadır. Beslenme alışkanlıklarının incelenmesi yoluyla yapılacak araştırmalar diyet ve uzun ömür arasındaki ilişkiyi açıklamak için ideal yöntem olarak bildirilmektedir (13). Makro ve mikro besin öğelerini yeterli düzeyde karşılayan yüksek kaliteli bir diyet sağlıklı yaşlanmayı destekleyebilmektedir. Optimal besin dengesini içeren sağlıklı beslenme; hipertansiyon, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere yalnızca yaygın kronik hastalıkları değil, geleneksel olarak yaşlanmayla ilişkilendirilen komorbiditeleri de önlemekte veya geciktirmektedir (14). Daha uzun ömür ve daha iyi sağlık, başlıca iki beslenme modeli aracılığıyla sağlanabilmektedir. Bunlar yiyeceklerin gün içinde sınırlı olarak alınabilmesini sağlayan aralıklı oruç ve enerji alımını sınırlandıran kalori kısıtlaması olarak belirtilmektedir (15). Kalori alımının, besin bileşiminin, açlık sürelerinin uzunluğu ve sıklığının belirlendiği bütüncül bir diyetin, sağlığa ve işlevsel kapasitenin korunduğu süreye önemli katkıları

bulunmaktadır. Besin alımının türünü, düzeyini ve zamanlamasını düzenlemek yani oruç tutmak, sağlığı iyileştirmede ve yaşam süresini uzatmada kullanılan en uygulanabilir ve güvenli müdahalelerden biri olarak belirlenmiştir (16).

Yeterli beslenme ile birlikte diyet kısıtlaması, yaşlanmanın geciktirilmesi ile sağlığın ve yaşam süresinin artırılmasında bir altın standart olarak kabul edilmektedir (17). Diyet kısıtlaması, gıdanın ne zaman ve/veya ne kadar alınacağını kontrol etme ve besin bileşimini düzenleme yoluyla gerçekleştirilmektedir. Diyet kısıtlamasının sağlığı ve yaşam süresini arttırmada sirkadiyen sistemin etkili olduğu bilinmektedir. Henüz mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da, sirtüin, mTOR ve insülin/IGF-1 gibi yaşlanmayla ilgili sinyal yolları ve sirkadiyen saatlerin etkileşimi bu hipotezi desteklemektedir. Günümüzde sirkadiyen ritmi metabolizma ve beslenme modelleri ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (15, 18).

Sirkadiyen Ritim ve Uzun Ömür

Sirkadiyen ritim, fizyolojik, davranışsal ve biyokimyasal ritimlerin 24 saatlik zaman dilimi içerisinde tekrar etmesi olarak tanımlanmaktadır (19). Enerji metabolizması, uyku-uyanıklık döngüleri, endokrin salgısı, gastrointestinal sistem motilitesi, lokomotor ve renal aktivite de dahil olmak üzere birçok davranışsal ve fizyolojik sistem sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilmektedir (20).

24

Sirkadiyen saatler memelilerin beyinlerinde yer alan bir ana saat ile birçok çevresel saati de bünyesinde bulunduran çok salınımlı bir ağ tarafından yönetildiği modellenmiştir (21). Bu modele göre Hipotalamusta yer alan Suprakiazmatik Nükleus Çekirdeği (SCN) “ana saat” olarak adlandırılmaktadır. SCN vücudu güneşe veya ışık döngüsüne göre senkronize etmek için karanlık/aydınlık döngüsünü kullanmaktadır. Doku ve organların birçoğunda bulunan çevresel saat genleri ise fizyolojik işlevlerin zamanlamasından sorumlu genler olarak bilinmektedir. Çevresel saatlerin zamanlaması fiziksel aktivite ve beslenme dahil olmak üzere çeşitli dış etmenlerden etkilenmektedir (22). Sirkadiyen ritimle senkronize olmayan gıdaların tüketilmesi metabolik uyumsuzluğa neden olabilmektedir. Meydana gelen bu metabolik uyumsuzluk, yaşam tarzına bağlı kronik hastalıkların ortaya çıkma riskini potansiyel olarak arttırmaktadır (23).

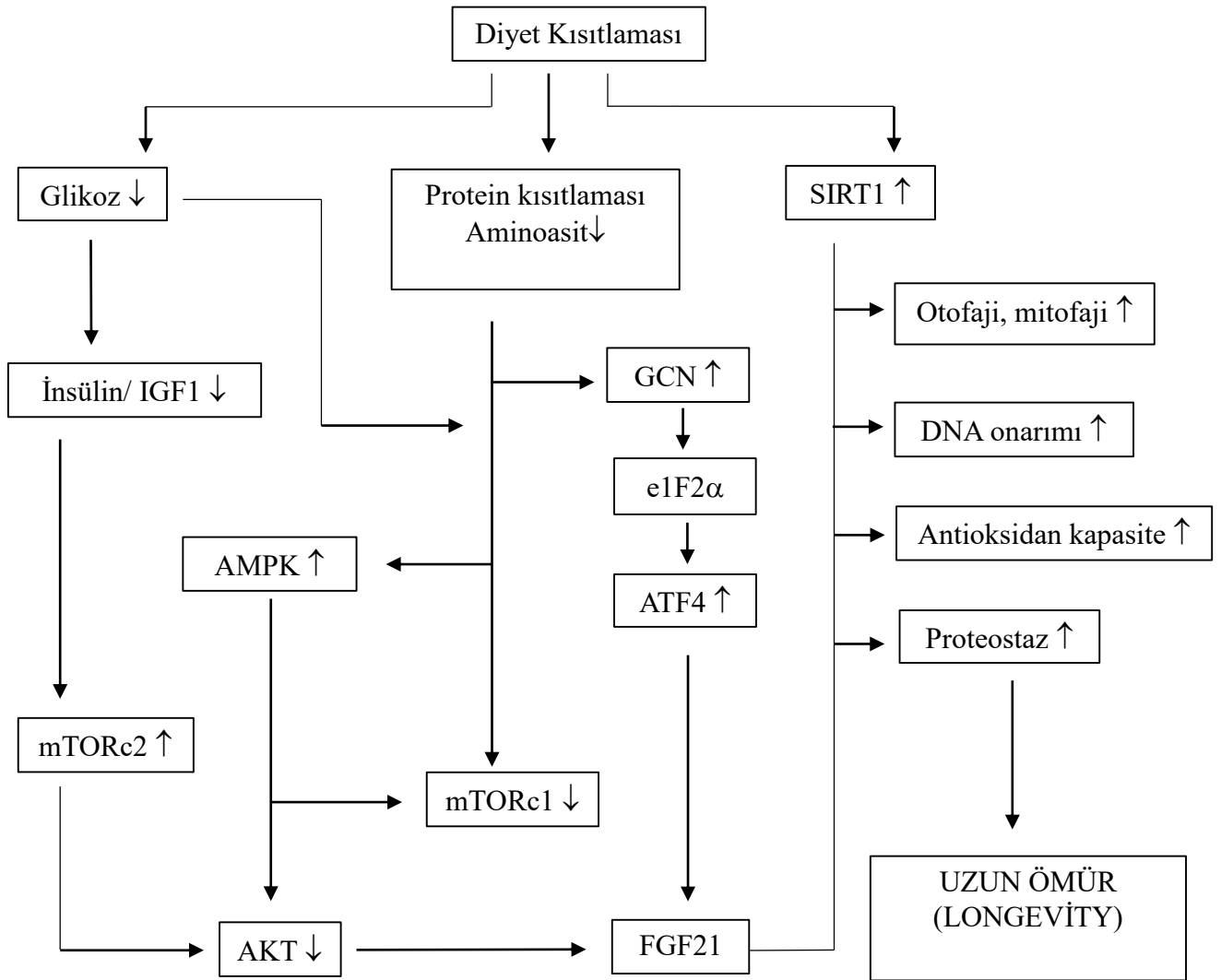
Sirkadiyen ritmin besinler ile etkileşimini araştıran alan krono-beslenme olarak tanımlanmaktadır. Krono-beslenme, besin alımının zamanlamasının veya besinlerdeki bileşenlerin sağlığın korunmasına ve sirkadiyen ritimdeki değişikliklere etkisini incelemektedir (24). Biyolojik saat ile uyumlu olmayan geç yemek saatleri ve düzensiz yemek yemenin, adipozitede artış, T2DM ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu faktörlerin ilerleyen yaş ile birlikte görülme riski artmaktadır. Günlük döngü içinde kısıtlı bir sürede besinlerin tüketildiği diyet yaklaşımlarının metabolik hastalıklardan korunmada yararlı etkileri olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (25, 26). Bu yaklaşımların metabolik bozukluklarla ilişkili semptomları geciktirebileceği ve tersine çevirebileceği, insülin direncini azaltabileceğini ve glikoz toleransını artırabileceğini gösterilmektedir (27). Yapılan son çalışmalar kronik beslenme kısıtlamasının ömrü uzatan etkilerine, periferik dokularda yağ metabolizmasını düzenleyen timeless (tim) ve period (per) gibi birkaç saat geninin artan ekspresyonunun aracılık ettiğini göstermektedir. Bununla ilişkili bulgular, besin alımını veya alım zamanını kısıtlamanın, nörodejeneratif hastalıklar gibi yaşa bağlı patolojileri önleme ve/veya hafifletme potansiyelini ifade etmektedir (28).

Diyet Kısıtlamaları ve Uzun Ömür

Diyet kısıtlaması (DK), kalori alımını, protein veya bazı aminoasitler gibi diyetin spesifik bileşenlerinin alımını azaltma ve periyodik açlıkları içeren beslenme modellerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Diyet kısıtlaması her zaman total kaloriyi kısıtlamayı gerektirmemektedir (29). Birçok organizmada artmış stres direnci, gelişmiş metabolik zindelik ve uzamış ömür DK ile ilişkili bulunmuştur (30).

İlerlemiş yaşın primer risk faktörü olduğu kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar/otoimmün bozukluklar, nörodejenerasyon ve kanser gibi hastalıklardan korunmada da DK önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, oksidatif stres direnci, inflamasyon ve glikoz homeostazı dahil olmak üzere birçok fizyolojik sistem üzerine yararlı etkileri nedeniyle sağlık ve uzun yaşam sürelerine katkı sağlamaktadır (31).

Şekil 1: Diyet Kısıtlamasının Moleküler Düzeyde Etki Mekanizmaları



Besin algılama ve enerji durumunda rol oynayanlar başta olmak üzere çeşitli moleküler yollar ve hücresel süreçler diyet kısıtlamasının etkileri açısından önem arz etmektedir. Diyet kısıtlamasına yanıt

olarak gelişen adaptif değişikliklere örnek olarak AMP kinaz yoluyla enerji üretimi gösterilebilmektedir. Diyet kısıtlaması dahilinde artan yaşam süresiyle ilişkili bulunan yollar arasında insülin/insülin benzeri sinyalleşme ve rapamisinin mekanik hedefi (mTOR) da bulunmaktadır (32).

Proteinlerin yapı taşları olan spesifik amino asitler ve karbonhidratlar dahil olmak üzere çoğu makro besinin tüketimi DK ile birlikte azalmaktadır. Azalan glikoz AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve mTOR kompleksi 1 (mTORC1) tarafından algılanmakta bu da modülasyonun aracılık ettiği AMPK aktivitesinin artmasına ve mTORC1 sinyalinin azalmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda azalan metionin, dallı zincirli amino asitler (BCAA'lar) veya protein seviyeleri de mTORC1 sinyalini benzer şekilde azaltmaktadır. Azalan protein ve amino asit seviyeleri ayrıca GCN2, ökaryotik translayon başlatma faktörü eIF2a ve cAMP'ye bağlı transkripsiyon faktörü ATF4 aracılığıyla entegre stres yanıt yolu tarafından algılanmakta bu sayede uzun ömür hormonu fibroblast büyüme faktörü 21'in (FGF21) indüklenmesini sağlamaktadır (33).

Azalan karbonhidrat ve kalori seviyeleri, insülin/insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) sinyalinin azalmasına, bu da normalde forkhead box protein O'yu inhibe eden PI3K/mTOR kompleksi 2 (mTORC2)/AKT sinyal aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır. Toplu olarak DK, otofaji, mitofaji, DNA onarımı ve oksidan savunma dahil olmak üzere onarım ve geri dönüşüm yollarını indüklemekte ve kök hücre işlevini geliştirmektedir. Hücre yaşlanmasının azalması ile ilgili detaylar Şekil 1'de verilmiştir (33, 34).

Kalori Kısıtlaması ve Uzun Yaşam Süreleri

Kalori kısıtlaması (KK), malnütrisyonu neden olmaksızın düşük enerjili bir beslenme düzeni olarak tanımlanmaktadır. Rutin beslenme olarak da bilinen ad libitum beslenen hayvanların KK esnasında enerji alımı %60-%75 ile sınırlandırılmaktadır. Uzun ömrün yanı sıra katarakt, kanser ve diyabet gibi hastalıklar da kalori kısıtlaması ile geciktirilebilmektedir. Bu beslenme düzeninde en kritik yararlı etki, enerji alımının ve dolayısıyla oksidatif stresin azaltılması olarak belirtilmiştir (35). Birçok canlı türünde sağlıklı yaşlanma KK ile desteklenmektedir. Yararlı etkilerin azalmış kalori alımı nedeniyle meydana geldiği bilirse de, son çalışmalar bu yararlı etkide belirli makro besinlerin azaltılmasının da rolü olduğunu ifade etmektedir (36).

Yiyecek alımının zamansal düzeni ve yenen yiyecek miktarı KK diyetlerinde değişmektedir. Laboratuvar çalışmalarında kemirgenlere uygulanan haliyle KK, kemirgenlerin yalnızca kalori alımını kısıtlamakla kalmayıp uzun aralıklı bir oruç modelini de öne çıkarmaktadır. Bu çalışmalarda hayvanlar kendilerine verilen tüm öğünleri 2 saat içinde tüketerek kalan 22 saat açlık halinde kalmaktadırlar. Açlık dönemini de içeren bu müdahalelerin glukoz homeostazı ve metabolik faydalar sağlayarak kemirgenlerin ömrünü uzattığı görülmüştür. Kalori kısıtlamaları insülin hassasiyeti ve glukoz toleransını artırmaktadır. Diğer yandan aminoasit, yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine olumlu etkiler sağlayarak yaşlanmayı geciktirmektedir (18, 36).

Aralıklı Oruç ve Uzun Yaşam Süreleri

Aralıklı oruç, geleneksel kalori kısıtlamasına alternatif bir diyet stratejisi olarak kullanılmaktadır ve farklı şekillerde uygulanabilmektedir. Genellikle 12 saat veya daha uzun süre boyunca enerji alımının tam veya şiddetli olarak kısıtlanması aracılığıyla uygulanmaktadır. Uzun süreli enerji kısıtlamalarının gliserol, ketonlar, esterleşmemiş yağ asitleri gibi endojen substratların metabolizmasını geliştirdiği ve

bu yolla fizyolojik işlevi ve vücut kompozisyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (37). Aralıklı orucun maya, bakteri, fare ve nematod solucanları gibi çeşitli organizmalarda yaşam süresini uzattığı yapılan çalışmalarca gösterilmiştir. Ayrıca hayvan modellerinde aralıklı orucun yaşa bağlı gelişen patolojilerin ortaya çıkma olasılığını azalttığı gösterilmiştir (38).

Aralıklı orucun sağlık ve uzun ömre etkileri kalori kısıtlaması kadar net bir şekilde açıklanamamaktadır, ancak aralıklı orucun yaşlanmaya olumlu etkileri çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Son yıllarda aralıklı oruç ile sirkadiyen ritim kavramının birleşmesi sonucu ortaya çıkan zaman kısıtlı beslenme modeli yeni bir diyet modeli olarak öne çıkmaktadır (39, 40).

SONUÇ

Günümüzde, dünya çapında beklenen yaşam süresi ve yaşlı nüfusun toplam popülasyona oranında gerçekleşen artış sağlıklı yaşlanma üzerine ilgiyi arttırmaktadır. Sağlıklı yaşlanmayı sağlayabilecek en önemli yaşam değişiklikleri arasında beslenme müdahaleleri öne çıkmaktadır. Ömrün uzaması ve sağlıklı yaşlanmayı destekleyen diyet müdahaleleri diyet kısıtlamaları aracılığıyla gerçekleşebilmektedir. İnsan vücudunun 24 saatlik yaşam döngüsünü ve metabolik faaliyetlerini düzenleyen sirkadiyen ritmi baz alan diyet kısıtlamaları uzun ömür ile ilişkilendirilebilmektedir. Diyet kısıtlamalarının AMP kinaz, insülin/insülin benzeri sinyalleşme ve mTOR yolları aracılığıyla gerçekleşen metabolik süreçler ile yaşam süresini arttırabileceği ortaya konmuştur. Besinlerin alım miktarını düzenleyen kalori kısıtlaması, alım zamanlarını düzenleyen krono-beslenme ve aralıklı oruç gibi diyet müdahaleleri uzun ömür üzerine fayda sağlayabilmektedir. Söz konusu diyet müdahalelerin uzun dönemde etkilerinin ortaya konulabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

KAYNAKLAR

1. Bürkle, A., Moreno-Villanueva, M., Bernhard, J., Blasco, M., Zondag, G., Hoeijmakers, J. H., ... & Aspinall, R. (2015). MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mechanisms of ageing and development*, 151, 2-12.
2. Venkatapuram S, Ehni HJ, Saxena A. Equity and healthy ageing. *Bull. World Health Organ.* 2017; 95(11):791.
3. Van Raamsdonk, J. M. (2018). Mechanisms underlying longevity: A genetic switch model of aging. *Experimental gerontology*, 107, 136-139.
4. World Health Organization. World report on ageing and health. WHO; 2015.
5. Sönmez S, Çevik C. Yaşlılık ve Sağlıkta Eşitsizlikler. *Humanistic Perspective.* 2021; 3(2):496-511.
6. Sadana R, Foebel AD, Williams AN, Beard JR. Population aging, longevity, and the diverse contexts of the oldest old. *Public Policy Aging Rep.* 2013; 23(2): 18-25.
7. Beard JR et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2016; 387(10033):2145-2154.
8. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas.* 2020;139:6-11.
9. Sadana R, Banerjee A. Metrics and evidence for healthy ageing. *Bull. World Health Organ.* 2019;97(12):792.
10. Sowa A, Tobiasz-Adamczyk B, Topór-Mądry R, Poscia A, La Milia DI. Predictors of healthy ageing: public health policy targets. *BMC Health Serv. Res.* 2016;16(5):441-453.
11. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum. Genet.* 2013; 132:1323-1338.
12. Kieft-de Jong JC, Mathers JC, Franco OH. Nutrition and healthy ageing: the key ingredients. *Proc. Nutr. Soc.* 2014;73(2):249-259.
13. Jankovic N et al. Adherence to a healthy diet according to the World Health Organization guidelines and all-cause mortality in elderly adults from Europe and the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180(10):978-988.
14. Black M, Bowman M. Nutrition and healthy aging. *Clin. Geriatr. Med.* 2020; 36(4):655-669.
15. Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Ageing (Albany NY).* 2010; 2(1):7.
16. Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell.* 2022; 185(9):1455-1470.
17. Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022; 23(1): 56-73.
18. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. *Nat. Commun.* 2021; 12(1):2862.
19. Kocar F, Elçioğlu HK. Sirkadiyen Ritim Ve Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi.* 2022; 15(2):29-44.
20. Froy O. Circadian rhythms, aging, and life span in mammals. *Physiol.* 2011; 26(4):225-235.
21. Özata Uyar G, Yildiran H. The association among circadian rhythm, circadian genes and chrononutrition, its effect on obesity: a review of current evidence. *Biol. Rhythm Res.* 2022;53(12):1821-1847.
22. Yüksel A. Sirkadiyen ritim ile yeme zamanı ilişkisi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi.* 2019; 1(1):38-43.
23. Bajaj P, Kaur G. Circadian Rhythms and Time-Restricted Eating in Healthy Aging and Longevity. *Sleep and Clocks in Aging and Longevity.* 2023; 425-443.
24. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *J. Pharmacol. Sci.* 2014; 124(3):320-335.
25. Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and

- disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46-58.
26. Arola-Arnal, A., Cruz-Carrión, Á., Torres-Fuentes, C., Ávila-Román, J., Aragonès, G., Mulero, M., ... & Suárez, M. (2019). Chrononutrition and polyphenols: Roles and diseases. *Nutrients*, 11(11), 2602.
 27. Franzago M, Alessandrelli E, Notarangelo S, Stuppia L, Vitacolonna E. Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(3):2571.
 28. Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J. Clin. Investig.* 2017; 127(2):437-446.
 29. Longo VD, Di Tano M, Mattson MP, Guidi N. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nat. Aging.* 2021;1(1): 47-59.
 30. Gallinetti J, Harputlugil E, Mitchell JR. Amino acid sensing in dietary-restriction-mediated longevity: roles of signal-transducing kinases GCN2 and TOR. *Biochem. J.* 2013;449(1):1-10.
 31. Hine C, Zhu Y, Hollenberg AN, Mitchell JR. Dietary and endocrine regulation of endogenous hydrogen sulfide production: implications for longevity. *Antioxid. Redox Signal.* 2018;28(16):1483-1502.
 32. Rollins JA, Shaffer D, Snow SS, Kapahi P, Rogers AN. Dietary restriction induces posttranscriptional regulation of longevity genes. *Life Sci. Alliance.* 2019;2(4).
 33. Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nature reviews. Mol. Cell. Biol.* 2022;23(1):56-73.
 34. Pignolo RJ. Exceptional human longevity. *Mayo Clin. Proc.* 2019;94(1):110-124.
 35. Froy O. Circadian rhythms, nutrition and implications for longevity in urban environments. *Proc. Nutr. Soc.* 2018;77(3):216-222.
 36. Pak HH et al. Fasting drives the metabolic, molecular and geroprotective effects of a calorie-restricted diet in mice. *Nat. Metab.* 2021;3(10):1327-1341.
 37. Dorling JL, Martin CK, Redman LM. Calorie restriction for enhanced longevity: The role of novel dietary strategies in the present obesogenic environment. *Ageing Res. Rev.* 2020; 64:101038.
 38. Catterson JH et al. Short-term, intermittent fasting induces long-lasting gut health and TOR-independent lifespan extension. *Curr. Biol.* 2018; 28(11):1714-1724.
 39. Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, Min KJ. Mechanisms of lifespan regulation by calorie restriction and intermittent fasting in model organisms. *Nutrients.* 2020;12(4):1194.
 40. Bhoumik, S., Yadawa, A. K., Srivastava, P., & Rizvi, S. I. (2023). Intermittent fasting as an anti-aging strategy. In *Emerging anti-aging strategies* (pp. 191-206). Singapore: Springer Nature Singapore.