

Chrononutrition and Aging: The Link between Circadian Biology and Dietary Strategies for Healthy Longevity

Mahbube Ebrahimpur¹, Zhaleh Shadman², Farshad Sharifi², Moloud Payab^{*3}

1. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Elderly Health Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Non-communicable Disease Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Chrono-nutrition examines how meal timing interacts with circadian rhythms, endogenous 24-hour cycles that regulate physiology. Aging naturally dampens these rhythms (phase shifts and reduced amplitude), disturbing metabolism and increasing disease susceptibility.

Methods: This study is a narrative review. Relevant articles were identified through searches in the electronic databases PubMed, Scopus, and Google Scholar using the keywords ("Chrononutrition" OR "Circadian rhythm" OR "Meal timing" OR "Time-restricted feeding") AND ("Aging" OR "Elderly" OR "Healthy longevity") AND ("Metabolism" OR "Microbiome"). Articles published in English and Persian up to 2025 were reviewed. Inclusion criteria included human and animal studies, original articles, and reviews related to chrononutrition and aging. Exclusion criteria included articles without full text and those unrelated to the main topic. Additional sources were obtained by manually searching the reference lists of the selected articles.

Results: It reveals a bidirectional relationship between diet and circadian function in aging. Advancing age naturally causes phase shifts and amplitude reductions in circadian oscillations, disturbing metabolism and increasing susceptibility to chronic diseases. Critically, however, dietary practices, particularly consistent feeding-fasting cycles, can actively strengthen circadian rhythms even without altering diet composition, thereby improving metabolic coordination and potentially mitigating age-related pathologies. Conversely, the frequent polypharmacy seen in the elderly can disrupt circadian regulation, exacerbating nutrient deficiencies. Aging also induces substantial changes in the gut microbiome, which closely communicates with the host circadian system and influences inflammatory, metabolic, and immune responses. Moreover, individual chronotypes contribute to varying metabolic responses to meal timing among older adults, necessitating personalized approaches.

Conclusion: The conclusion emphasizes that chrono-nutrition serves as a pivotal regulator of metabolic health, longevity, and the attenuation of functional decline with age. Strategically aligning eating schedules with internal biological clocks offers a novel and effective public health intervention to reduce risks associated with modern lifestyles. When integrated with healthy dietary choices, consistent physical activity, and proper sleep patterns, chrono-nutrition can form a cornerstone of successful aging. The review provides actionable dietary insights for older populations while clearly identifying current research gaps (such as the interplay between polypharmacy, microbiome shifts, and chronotypes) to guide future investigations.

Keywords: Chrononutrition, Circadian rhythm, Aging, Mealtime, Time-Restricted feeding, Gastrointestinal microbiome

Received: September 08, 2025; Accepted: June 03, 2026

Please cite this article as:

Ebrahimpur M, Shadman Z, Sharifi F, Payab M. Chrononutrition and Aging: The Link between Circadian Biology and Dietary Strategies for Healthy Longevity. *ijdl*. 2026; 26(3):245-261.

DOI: [10.18502/ijdl.v26i3.22503](https://doi.org/10.18502/ijdl.v26i3.22503)

***Corresponding Author:** Moloud Payab; **Email:** mpayab@tums.ac.ir; **Add:** Endocrinology and Metabolism Research Institute, First Floor, No. 10, Jalal-Al-Ahmad Street, North Kargar Avenue, Tehran, Iran 14117-13137; **Tel:** +98982188631297

کرونوتغذیه و سالمندی: پیوند زیست‌شناسی شبانه‌روزی با راهبردهای غذایی برای طول عمر سالم

محبوبه ابراهیم پور^۱، ژاله شادمان^۲، فرشاد شریفی^۳، مولود پیاب^{۳*}

- ۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۲- مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، پژوهشکده علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: کرونوتغذیه به بررسی چگونگی تعامل زمان‌بندی وعده‌های غذایی با ریتم‌های شبانه‌روزی، یعنی چرخه‌های درونی ۲۴-ساعته‌ای که عملکردهای فیزیولوژیک را تنظیم می‌کنند، می‌پردازد. پیری به‌طور طبیعی این ریتم‌ها را تضعیف می‌کند (از طریق جابه‌جایی فاز و کاهش دامنه)، که موجب اختلال در سوخت‌وساز و افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌ها می‌شود.

روش‌ها: این مطالعه یک مرور روایتی (Narrative Review) است. مقالات مرتبط از طریق جستجو در پایگاه‌های داده الکترونیکی PubMed، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌های ("Aging" AND ("Chrononutrition" OR "Circadian rhythm" OR "Meal timing" OR "Time-restricted feeding") AND ("Elderly" OR "Healthy longevity") AND ("Metabolism" OR "Microbiome")) مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل مطالعات انسانی و حیوانی، مقالات اصیل و مروری مرتبط با کرونوتغذیه و سالمندی بود. معیارهای خروج شامل مقالات بدون متن کامل و نامرتب با موضوع اصلی بود. منابع اضافی با جستجوی دستی فهرست منابع مقالات انتخاب‌شده به‌دست آمدند.

یافته‌ها: این بررسی نشان‌دهنده رابطه دوطرفه بین رژیم غذایی و عملکرد شبانه‌روزی در دوران پیری است. افزایش سن به‌طور طبیعی باعث جابه‌جایی فاز و کاهش دامنه‌ی نوسانات شبانه‌روزی می‌شود، که سوخت‌وساز را مختل کرده و حساسیت به بیماری‌های مزمن را افزایش می‌دهد. با این حال، نکته مهم این است که الگوهای غذایی (به‌ویژه چرخه‌های منظم تغذیه و ناشتایی) می‌توانند حتی بدون تغییر در ترکیب رژیم، ریتم‌های شبانه‌روزی را تقویت کنند، هماهنگی سوخت‌وسازی را بهبود بخشند و به‌طور بالقوه آسیب‌های وابسته به افزایش سن را کاهش دهند. در مقابل، چنددارویی (polypharmacy) که در سالمندان شایع است، می‌تواند تنظیم شبانه‌روزی را مختل کرده و کمبودهای تغذیه‌ای را تشدید نماید. همچنین، پیری با تغییرات قابل‌توجهی در میکروبیوم روده همراه است که با سیستم شبانه‌روزی میزبان تعامل نزدیک دارد و بر پاسخ‌های التهابی، سوخت‌وسازی و ایمنی تأثیر می‌گذارد. افزون بر این، زنده‌ریتم‌های فردی (chronotypes) در پاسخ‌های سوخت‌وسازی به زمان وعده‌های غذایی در میان سالمندان نقش دارند و لزوم رویکردهای شخصی‌سازی‌شده را نشان می‌دهند.

نتیجه‌گیری: کرونوتغذیه به عنوان تنظیم‌کننده‌ای کلیدی در سلامت سوخت‌وساز، طول عمر و کاهش افت عملکردی مرتبط با افزایش سن عمل می‌کند. هماهنگ‌سازی برنامه‌ی غذایی با ساعت‌های زیستی درونی، یک مداخله‌ی نوین و مؤثر در سلامت عمومی برای کاهش خطرات مرتبط با سبک‌های زندگی مدرن ارائه می‌دهد. وقتی کرونوتغذیه با انتخاب‌های غذایی سالم، فعالیت بدنی منظم و الگوی خواب مناسب تلفیق شود، می‌تواند سنگ‌بنای سالمندی موفق را تشکیل دهد. این مقاله مروری، بینش‌های عملی برای بهینه‌سازی راهبردهای غذایی در جمعیت‌های سالمند ارائه می‌دهد و همزمان شکاف‌های پژوهشی فعلی (از جمله تعامل میان چنددارویی، تغییرات میکروبیوم و زنده‌ریتم‌ها) را برای هدایت تحقیقات آینده مشخص می‌نماید.

واژگان کلیدی: کرونوتغذیه، ریتم شبانه‌روزی، پیری، زمان وعده‌ی غذایی، تغذیه با محدودیت زمانی، میکروبیوم گوارشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۳

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Ebrahimipur M, Shadman Z, Sharifi F, Payab M. Chrononutrition and Aging: The Link between Circadian Biology and Dietary Strategies for Healthy Longevity. *ijdl*. 2026; 26(3):245-261.

* نویسنده مسئول: مولود پیاب، آدرس: تهران، خیابان کارگر شمالی، خیابان جلال آل احمد، پلاک ۱۰، طبقه اول، پژوهشگاه غدد درون ریز و متابولیسم، تلفن:

+۹۸۲۱۸۸۶۳۱۲۹۷، پست الکترونیک: mpayab@tums.ac.ir

مقدمه

کرونتغذیه که به‌عنوان شاخه‌ای بین‌رشته‌ای از تغذیه و علوم زیستی به بررسی نقش هم‌راستاسازی زمان، دفعات و نظم وعده‌های غذایی با ریتم‌های شبانه‌روزی بدن می‌پردازد، به‌عنوان حوزه‌ای نوظهور در درک سالمندی سالم مطرح شده است. سالمندی با کاهش عملکردهای فیزیولوژیکی و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن همراه است. پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهند که نه تنها آنچه می‌خوریم، بلکه زمان خوردن نیز تأثیر عمیقی بر سلامت متابولیکی، عملکرد عضلات و فرآیندهای زیستی مرتبط با سالمندی دارد [۱]. شواهد موجود حاکی از آن است که رفتارهای تغذیه‌ای مبتنی بر ریتم‌های شبانه‌روزی با سلامت عضلات و فرآیندهای زیستی سالمندی در سالمندان مرتبط است. برای نمونه، بازه‌های تغذیه‌ای طولانی‌تر و مصرف زودهنگام وعده‌های غذایی با افزایش توده و عملکرد عضلانی در ارتباطند [۲]. همچنین، زمان دیرتر برای وعده اول غذایی با افزایش سن بیولوژیکی در ارتباط است [۳].

مداخله‌هایی مانند تغذیه با محدودیت زمانی در حفظ نوسانات ساعت زیستی مؤثر بوده‌اند و می‌توانند زوال شناختی و جسمی مرتبط با سن را به تأخیر اندازند [۴، ۵]. این مرور علمی با هدف تلفیق دانش کنونی درباره کرونتغذیه و تأثیر آن بر سالمندی سالم انجام شده است و بر سازکارهایی تمرکز دارد که زمان و دفعات وعده‌های غذایی را به زیست‌شناسی شبانه‌روزی و پیامدهای سلامت وابسته به سن پیوند می‌دهند.

روش‌ها

این مطالعه یک مرور روایتی (Narrative Review) است. مقالات مرتبط از طریق جستجو در پایگاه‌های داده الکترونیکی PubMed، Scopus و Google Scholar با استفاده از کلید واژه‌های ("Chrononutrition" OR "Circadian rhythm" OR "Meal timing" OR "Time-restricted feeding") AND ("Aging" OR "Elderly" OR "Healthy longevity") AND ("Metabolism" OR "Microbiome") شناسایی شدند. مقالات منتشرشده به زبان‌های انگلیسی و فارسی تا سال ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل مطالعات انسانی و حیوانی، مقالات اصیل و مروری مرتبط با کرونتغذیه و سالمندی بود. معیارهای خروج شامل مقالات بدون متن کامل و نامرتبط با موضوع اصلی بود. منابع اضافی با جستجوی دستی فهرست منابع مقالات انتخاب‌شده به‌دست آمدند.

ریتم‌های شبانه‌روزی: از ساعت مرکزی تا ساعت‌های محیطی

ریتم‌های شبانه‌روزی، چرخه‌های طبیعی و تقریباً ۲۴ ساعته هستند که طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی از جمله چرخه‌های خواب و بیداری، ترشح هورمون‌ها، متابولیسم و عملکرد سلولی را تنظیم می‌کنند. این ریتم‌ها توسط ساعت یا ضربان‌ساز مرکزی^۱ در مغز که در بخش قدامی هیپوتالاموس قرار دارد (هسته فوق کیسمایی)^۲ تنظیم می‌شوند. این ساعت مرکزی ورودی نوری مستقیم را از شبکه‌ی دریافت می‌کند و از این طریق می‌تواند ریتم‌های زیستی بدن را با چرخه ۲۴ ساعته نور و تاریکی محیط هماهنگ کند [۶، ۷].

افزون بر ساعت مرکزی، ساعت‌های محیطی^۳ نیز تقریباً در همه بافت‌ها و ارگان‌های بدن وجود دارند، از جمله دستگاه‌های قلبی-عروقی، متابولیک، غدد درون‌ریز، ایمنی و تولید مثل. این ساعت‌های محیطی به‌صورت نوسانگرهای شبانه‌روزی خودمختار^۴ عمل می‌کنند و بیان ژن‌ها و عملکردهای فیزیولوژیکی اختصاصی بافت‌ها را تنظیم می‌کنند. اگرچه ساعت مرکزی کنترل سلسله مراتبی دارد، اما ساعت‌های محیطی می‌توانند به‌طور مستقل به نشانه‌هایی مانند زمان غذا خوردن پاسخ دهند [۶، ۸، ۹].

زایت‌گیرها (Zeitgebers)

زایت‌گیرها سرنخ‌های محیطی خارجی هستند که ساعت‌های زیستی درونی را با چرخه ۲۴ ساعته هماهنگ می‌کنند. قوی‌ترین زایت‌گیر، چرخه نور و تاریکی است. با این حال، زمان غذا خوردن، فعالیت بدنی، تعاملات اجتماعی و دما نیز به‌عنوان زایت‌گیر عمل می‌کنند [۱۰]. «نشانه‌های اجتماعی» مانند زمان صرف وعده‌های غذایی و برنامه‌های کاری، به تثبیت ریتم‌های شبانه‌روزی کمک می‌کنند [۱۱، ۱۲].

تعامل بین ساعت زیستی و متابولیسم داخل سلولی: حلقه‌های بازخورد کلیدی

بین اجزای ساعت زیستی و تنظیم‌کننده‌های متابولیسم داخل سلولی تعاملات دوسویه متعددی وجود دارد. مهم‌ترین این مسیرها در جدول ۱ خلاصه شده است.

^۴ Autonomous Circadian Oscillators^۵ Social Cues^۱ Central Pacemaker^۲ Suprachiasmatic Nucleus^۳ Peripheral Clocks

جدول ۱- خلاصه مهم‌ترین مسیرهای مولکولی پیونددهنده ساعت زیستی و متابولیسم داخل سلولی (حلقه‌های بازخورد کلیدی)

مسیر مولکولی	اجزای کلیدی	سازگار اثر متقابل با ساعت زیستی	پیامد متابولیکی	ارتباط با سالمندی
حلقه بازخورد اصلی رونویسی	CLOCK, BMAL1, PER, CRY	دایمر CLOCK/BMAL1 رونویسی ژن‌های Per و Cry را فعال می‌کند. پروتئین‌های PER/CRY پس از سنتز، فعالیت CLOCK/BMAL1 را مهار می‌کنند (حلقه بازخورد منفی).	کنترل ریتمیک بیان ژن‌های هدف در سراسر بدن (حدود ۱۰٪ از ژنوم)	کاهش دامنه نوسانات با افزایش سن
مسیر NAD ⁺ /SIRT1	NAMPT, NAD ⁺ , SIRT1	CLOCK/BMAL1 رونویسی NAMPT (آنزیم محدودکننده سنتز NAD ⁺) را تنظیم می‌کند. SIRT1 (دی‌استیلاز وابسته به NAD ⁺) پروتئین‌های BMAL1 و PER2 را دی‌استیل‌کرده و پایداری آنها را تعدیل می‌کند.	تنظیم متابولیسم انرژی، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش التهاب	کاهش سطح NAD ⁺ و فعالیت SIRT1 در سالمندی تضعیف ریتم‌ها و کاهش تحمل گلوکز
مسیر AMPK	AMPK (حسگر انرژی)	AMPK در پاسخ به کاهش ATP (ناشتایی) فعال می‌شود و اجزای ساعت مانند CRY1 و CK1α را فسفریله کرده و ریتم را تغییر می‌دهد.	تغییر در ریتم‌های شبانه‌روزی در پاسخ به وضعیت انرژی سلول	فعال‌سازی AMPK با محدودیت کالری یا ورزش زمان‌بندی شده می‌تواند ریتم‌های سالمندی را بهبود بخشد.
مسیر mTOR	mTOR (حسگر تغذیه‌ای)	mTOR در پاسخ به سیگنال‌های تغذیه‌ای (اسیدهای آمینه، انسولین) فعال می‌شود و با پروتئین PER1 تعامل کرده و سرعت ساعت را تنظیم می‌کند.	هماهنگی رشد سلولی و سنتز پروتئین با ریتم شبانه‌روزی	فعال‌سازی بیش از حد mTOR در اثر پُرخوری شبانه به اختلال ریتم و تسریع پیری کمک می‌کند.
گیرنده‌های هسته‌ای (PPAR)	PPARα, PPARγ, ROR, REV-ERB	PPARα (اکسیداسیون اسیدهای چرب) توسط PER2 تنظیم می‌شود و به BMAL1 بازخورد می‌دهد. PPARγ (لیپوژن) توسط PER2 مهار می‌شود. REV-ERB و ROR مستقیماً رونویسی BMAL1 را مهار و فعال می‌کنند.	تنظیم ریتمیک متابولیسم لیپیدها و گلوکز	رژیم پُرجرب با اختلال در بیان PPARها، دامنه ریتم متابولیک را کاهش می‌دهد
حسگرهای کربوهیدرات	ChREBPα, ChREBPβ	پروتئین‌های متصل‌شونده به عناصر پاسخ دهنده به کربوهیدرات در کبد به سطوح گلوکز واکنش نشان داده و بیان ژن‌های گلیکولیز و لیپوژن را تنظیم می‌کنند.	پیوند متابولیسم کربوهیدرات به کنترل رونویسی شبانه‌روزی	حذف صبحانه یا شام پُرجرب باعث اختلال در بیان ChREBP و افزایش نوسانات گلوکز می‌شود
مسیر ردوکس (اکسایش-احیاء)	CLOCK/BMAL1, NAD ⁺ , NADPH	دایمر CLOCK/BMAL1 دارای فعالیت آنزیمی است و وضعیت ردوکس سلول (نسبت NAD ⁺ /NADH) به‌عنوان یک نوسانگر مستقل عمل می‌کند.	هماهنگی بین چرخه‌های ردوکس و رونویسی شبانه‌روزی	افزایش استرس اکسیداتیو در سالمندی با اختلال در این هماهنگی همراه است

حلقه بازخورد اصلی: هسته اصلی ساعت زیستی براساس حلقه بازخورد رونویسی- ترجمه (Transcription-Translation Feedback Loop) عمل می‌کند. در پستانداران، دایمر CLOCK/BMAL1 در طول روز فعال شده و ژن‌های Per و Cry را رونویسی می‌کند. پس از تجمع پروتئین‌های PER و CRY در سیتوپلاسم و ورود به هسته، آنها فعالیت CLOCK/BMAL1 را مهار کرده و در نتیجه رونویسی خودشان متوقف می‌شود. تخریب تدریجی PER/CRY (با کمک کازئین کینازها) چرخه جدیدی را آغاز می‌کند [۱۳].

NAD⁺/SIRT1 به‌عنوان پل متابولیک-ساعت: این مسیر مهم‌ترین حلقه اتصال بین وضعیت تغذیه و ریتم شبانه‌روزی است. NAD⁺ هم سوسترای آنزیم SIRT1 است و هم تحت کنترل ساعت زیستی قرار دارد. SIRT1 با دی‌استیلاسیون BMAL1 و PER2، پایداری و فعالیت آنها را تنظیم می‌کند. نکته کلیدی برای سالمندی: کاهش وابسته به سن در NAD⁺ مستقیماً با تضعیف ریتم‌های شبانه‌روزی و کاهش عملکرد میتوکندری ارتباط دارد [۱۴، ۱۳].

AMPK و mTOR: این دو حسگر انرژی نقش «ترموترهای متابولیک» را ایفا می‌کنند که وضعیت انرژی و تغذیه سلول را به ساعت زیستی گزارش می‌دهند. AMPK حالت ناشتایی (کمبود انرژی) فعال می‌شود و تمایل به بازتنظیم ریتم دارد، درحالی‌که mTOR در حالت سیری (فراوانی انرژی) فعال می‌شود [۱۶، ۱۵، ۱۳].

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (also known as clock circadian regulator); BMAL1: Brain and Muscle ARNT-Like 1; PER: Period; CRY: Cryptochrome; NAMPT: Nicotinamide Phosphoribosyltransferase; NAD⁺: Nicotinamide Adenine Dinucleotide (oxidized form); SIRT1: Sirtuin 1; AMPK: AMP-Activated Protein Kinase; ATP: Adenosine Triphosphate; CK1α: Casein Kinase I alpha; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; PPARα: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha; PPARγ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma; ROR: Retinoic acid Receptor-related Orphan Receptor; REV-ERB: Reverse Erythroblastosis Virus (REV) ErbA-related receptor; ChREBPα: Carbohydrate Response Element-Binding Protein alpha; ChREBPβ: Carbohydrate Response Element-Binding Protein beta; NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

تعامل پیچیده بین ساعت مرکزی و محیطی تحت تأثیر عوامل محیطی و رفتاری است. حتی اگر ساعت مرکزی دچار نقص شود، ساعت‌های محیطی می‌توانند ریتم خود را با چرخه نور- تاریکی حفظ کنند، احتمالاً از طریق هسته‌های پاراونتریکلار و دستگاه عصبی سمپاتیک [۱۳].

اختلال زمانی^۶ به برهم‌خوردگی یا ناهماهنگی قابل توجه در ریتم‌های شبانه‌روزی طبیعی گفته می‌شود که در اثر نور مصنوعی در شب، کار شیفتی، جت‌لگ و عادات غذایی نامناسب ایجاد می‌شود. پیامدهای اختلال زمانی بسیار گسترده است، زیرا این اختلال با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن متعددی از جمله اختلالات متابولیک، بیماری‌های قلبی- عروقی، سرطان، بیماری‌های تخریب عصبی و اختلال در عملکرد تولیدمثلی مرتبط بوده است [۱۸-۲۰].

تغییرات ریتم‌های شبانه‌روزی با افزایش سن

با افزایش سن، سه تغییر عمده رخ می‌دهد:

۱- جابجایی فاز به سمت زودتر: سالمندان در اوایل عصر احساس خواب‌آلودگی می‌کنند و صبح‌ها زودتر بیدار می‌شوند [۲۱] [۲۲-۲۴].

۲- کاهش دامنه: شدت و یا قدرت چرخه‌های بیولوژیکی کاهش می‌یابد [۲۳، ۲۴].

۳- اختلال در سازگاری با تغییرات فاز: توانایی سازگاری با مسافرت و یا شیفت‌های کاری کاهش می‌یابد [۲۳].

۴- در سطح سلولی، سالمندی منجر به اختلال عملکرد هسته فوق‌کیاسمایی، اختلال در هموستاز ماتریکس خارج سلولی و کاهش عملکرد میتوکندری می‌شود [۲۴-۲۷].

پیامدهای بالینی تغییر ریتم‌های شبانه‌روزی در سالمندان

بزرگسالان مسن‌تر، خواب منقطع، بی‌خوابی و کاهش کیفیت خواب را تجربه می‌کنند که عمدتاً به دلیل تغییرات ریتم‌های شبانه‌روزی است [۲۲، ۲۳]. اختلال در ریتم‌های شبانه‌روزی منجر به سندرم متابولیک، اختلال در حافظه و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی و عصبی می‌شود [۲۳، ۲۴]. همچنین، تعامل بین سالمندی، اختلال در ریتم شبانه‌روزی و نشانه‌های سالمندی (مانند پیری سلولی، اختلال در اتوفازی و تغییر پیام‌رسانی هورمونی) آسیب‌پذیری در برابر بیماری‌های مرتبط با سن از جمله

به دلیل گستردگی و پیچیدگی سازکارهای مولکولی ارتباط ساعت زیستی و متابولیسم، جدول ۱ مهم‌ترین این مسیرها را شامل حلقه بازخورد اصلی^۱ (CLOCK/BMAL1)، مسیر^۲ SIRT1/NAD⁺، مسیرهای حسگر انرژی^۳ AMPK و^۴ mTOR، گیرنده‌های هسته‌ای PPAR^۵ و مسیر ردوکس خلاصه می‌کند. پروتئین CLOCK به‌عنوان آنزیم استیل‌ترانسفراز عمل می‌کند و پروتئین‌هایی مانند BMAL1 را استیل می‌کند. فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده توسط اسیدهای چرب (PPARها) حسگرهای مواد مغذی هستند که هم تحت کنترل ساعت زیستی قرار دارند و هم به آن بازخورد می‌دهند. دایمر CLOCK/BMAL1 رونویسی ژن NAMPT را تنظیم می‌کند که سنتز NAD⁺ را کنترل می‌کند. SIRT1 (پروتئین وابسته به NAD⁺) از طریق دی‌استیلاسیون هیستون‌ها بر فاز ساعت‌های شبانه‌روزی تأثیر می‌گذارد [۱۴، ۱۳]. AMPK (حسگر انرژی سلولی) و mTOR (حسگر تغذیه‌ای) از طریق فسفریلاسیون اجزای ساعت زیستی، ریتم‌های شبانه‌روزی را تغییر می‌دهند [۱۶، ۱۵، ۱۳]. در ادامه متن، تنها به پیامدهای بالینی این مسیرها در سالمندی اشاره خواهد شد.

همگام‌سازی ساعت مرکزی و محیطی: اختلال زمانی و تغییرات

مرتبط با سن

هماهنگی ساعت‌های شبانه‌روزی توسط دو دسته عامل نوری (نور) و غیرنوری (فعالیت بدنی، برانگیختگی رفتاری) انجام می‌شود. هسته فوق‌کیاسمایی (ساعت مرکزی) عمدتاً با نور تنظیم می‌شود، اما در نبود نور کافی به محرک‌های غیرنوری نیز پاسخ می‌دهد و تغییر فاز می‌دهد [۱۷]. ساعت‌های محیطی پایداری کمتری دارند و هماهنگی آنها توسط هسته فوق‌کیاسمایی از طریق سیگنال‌های عصبی، هورمونی و رفتاری انجام می‌شود. حساسیت اندام‌ها به این سیگنال‌ها متفاوت است (مثلاً کبد و کلیه حساس‌تر از عضله و قلب هستند). هورمون‌های ملاتونین و گلوکوکورتیکوئیدها که ریتم آنها توسط ساعت مرکزی کنترل می‌شود، نقش زمان‌دهنده قوی برای ساعت‌های محیطی دارند. ساعت‌های محیطی به سیگنال‌های هسته فوق‌کیاسمایی وابسته هستند، اما می‌توانند توسط عوامل غیرنوری مانند زمان‌بندی غذا، ورزش و دما نیز تنظیم شوند. برخلاف ساعت مرکزی، ساعت‌های محیطی به شدت تحت تأثیر زمان غذا خوردن هستند. در حضور نور، برنامه‌های غذایی تأثیر کمی بر ساعت مرکزی دارند. حفظ هماهنگی شبانه‌روزی نیازمند

⁴ Mammalian Target of Rapamycin

⁵ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

⁶ Chronodisruption

¹ Circadian Locomotor Output Cycles Kaput /Brain and Muscle ARNT-Like 1

² Nicotinamide Adenine Dinucleotide / Sirtuin 1

³ AMP-Activated Protein Kinase

سرطان، فیروز و تخریب عصبی را افزایش می‌دهد [۲۴، ۲۳].

ریتم شبانه‌روزی متابولیسم انرژی و دریافت غذا

فاز فعال (بیداری) با فعالیت متابولیک بالا (مصرف گلوکز، گلیکوزنز، لیپوزنز) و فاز خواب با ناشتایی (گلیکوزنولیز، لیپولیز) همراه است [۲۸]. متابولیسم پایه در انسان در طول روز بالاتر و در شب پایین‌تر است [۱۳] و ترموژن ناشی از غذا نیز در صبح بیشتر از شب است [۲۹]. البته اخیراً این تغییرات روزانه ترموژن ناشی از غذا به چالش کشیده شده است، زیرا این تغییرات ممکن است ناشی از تغییرات شبانه‌روزی سطح متابولیسم پایه باشند [۳۰].

در سالمندی، کاهش سطح NAD^+ سلولی و کاهش فعالیت $SIRT1$ باعث کوتاه شدن دوره ریتم و ضعیف شدن بیان ژن‌های ساعت در کبد می‌شود. این وضعیت منجر به کاهش تحمل گلوکز، اختلال در متابولیسم چربی و کاهش عملکرد میتوکندری می‌گردد. از نظر بالینی، این تغییرات حساسیت به دیابت نوع دو، دیس‌لیپیدمی و سندرم متابولیک را در سالمندان افزایش می‌دهد [۳۱].

ریتم دریافت غذا نیز تحت تأثیر هورمون‌های گرلین (افزایش در عصر) و لپتین (سیگنال سیری) قرار دارد [۳۲-۳۶]. آسیب به ساعت شبانه‌روزی هسته فوق‌کیسمایی، چرخه خوردن/ناشتا بودن را از بین می‌برد [۳۷، ۳۸]. در سالمندی، اختلال در این ریتم از طریق کاهش اشتها و تغییرات متابولیک، الگوی مصرف غذا را مختل می‌کند [۳۹].

نقش فاکتورهای تغذیه‌ای بر هم‌راستاسازی ریتم‌های شبانه‌روزی بدن و عده‌های غذایی زمان‌بندی شده^۱

فاکتورهای تغذیه‌ای، در صورت مواجهه با چرخه روشنایی- تاریکی، عامل قدرتمندی برای تعیین زمان در ساعت هسته فوق کیسمایی به شمار نمی‌آید. در چنین شرایطی، ساعت اصلی همچنان با نور هماهنگ می‌ماند. باین‌حال، این حساسیت نسبتاً پایین به همگام‌سازی از طریق تغذیه، به معنای آن نیست که هسته فوق کیسمایی هیچ نشانه تغذیه‌ای دریافت نمی‌کند که بتواند بر عملکرد روزانه آنها اثر بگذارد [۴۰]. وعده‌های غذایی زمان‌بندی شده می‌توانند ریتم‌های محیطی مانند ریتم دمای بدن، ریتم گلوکز پلازما و بیان ژن‌های ساعت در بافت چربی را جابه‌جا کنند، درحالی‌که نشانگرهای فاز ساعت مرکزی بدن (مانند ریتم شبانه‌مالتونین پلازما) بدون تغییر باقی می‌مانند [۴۱]. مصرف غذا با ایجاد تغییرات

گسترده در سطح متابولیت‌ها و هورمون‌های خون می‌تواند در اثرات هم‌زمان‌کننده تغذیه با محدودیت زمانی نقش داشته باشد. متابولیت‌هایی مانند گلوکز، هورمون‌هایی مانند انسولین و مواد گلوکو-اینکرتین^۲ روده‌ای مانند اُکسیتومودولین^۳ و پپتید شبه‌گلوکاگون-۱^۴ (GLP-1) که پس از خوردن غذا آزاد می‌شوند، ممکن است به عنوان «زمان‌سنج‌های پس از تغذیه» برای ساعت‌های شبانه‌روزی در اندام‌های محیطی عمل کنند. بر همین اساس، افزایش دسترسی به گلوکز، ساعت شبانه‌روزی را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴۲]. به همین ترتیب، انسولین، اُکسیتومودولین و پپتید شبه‌گلوکاگون-۱ می‌تواند باعث تغییر فاز ساعت‌های شبانه‌روزی در کبد، کلیه و فیروپلاست‌ها شوند. از سوی دیگر، متابولیت‌ها و هورمون‌هایی که در حالت ناشتایی و خواب ترشح می‌شوند نیز ممکن است به عنوان «زمان‌سنج‌های پیش از تغذیه» برای ساعت‌های محیطی عمل کنند. برای نمونه، افزایش سطح اسیدهای چرب و فعال شدن فاکتورهای رونویسی متابولیکی وابسته به آنها، مانند PPAR آلفا و نیز افزایش سطح گلوکاگون پلازما، بر ریتم‌مندی ساعت‌های شبانه‌روزی محیطی اثر می‌گذارند [۱۳].

با توجه به اینکه زمان‌بندی وعده‌های غذایی ارتباط نزدیکی با ساعت شبانه‌روزی دارد و با افزایش سن، سیستم شبانه‌روزی دستخوش تغییراتی می‌شود که به اختلال در تنظیم متابولیک کمک می‌کند، وعده‌های غذایی با زمان‌بندی مناسب می‌توانند به هماهنگ‌سازی مجدد ریتم‌های شبانه‌روزی و بهبود سلامت متابولیک در بزرگسالان مسن‌تر کمک کنند [۲۷] و خطرات چاقی، دیابت نوع دو و سایر بیماری‌های متابولیک را کاهش دهند [۴۴، ۴۳]. تغذیه با محدودیت زمانی که مصرف غذا را به یک بازه زمانی خاص در هر روز (به عنوان مثال، ۸-۱۰ ساعت) محدود می‌کند، در بزرگسالان مسن‌تر نویدبخش بوده است. مطالعات نشان می‌دهد که تغذیه با محدودیت زمانی می‌تواند بدون تغییر کیفیت رژیم غذایی، منجر به کاهش وزن، کاهش دور کمر و بهبود عملکرد فیزیکی شود. در بزرگسالان مسن‌تر دارای اضافه وزن و کم‌تحرک، تغذیه با محدودیت زمانی امکان‌پذیر و قابل تحمل بوده و با بهبودهای بالینی معنی‌دار در کیفیت زندگی مرتبط با سلامت همراه بوده است [۴۷-۴۵]. زمان‌بندی منظم وعده‌های غذایی به تثبیت سطح قند خون کمک می‌کند. ثبات قند خون برای تنظیم خلق و خو و کاهش استرس بسیار مهم است. غذا خوردن نامنظم می‌تواند ساعت‌های

⁴ Glucagon-Like Peptide 1

⁵ Post-Feeding Timers

⁶ Pre-Feeding Timers

¹ Time-Restricted Feeding

² Gluco-Incretins

³ Oxyntomodulin

شبانه‌روزی مغز را مختل کند و سبب اختلالات خلقی مانند افسردگی و اضطراب (که در سالمندان شایع هستند)، شود. تنظیم وعده‌های غذایی با ریتم‌های طبیعی شبانه‌روزی (به‌عنوان مثال، غذا خوردن در ساعات روز) سبب حفظ سلامت روان و سلامت شناختی می‌شود [۴۸-۵۰]. همچنین، کاهشی در خطر مرگ‌ومیر زودرس نیز گزارش شده است [۵۱، ۵۲].

تحقیقات نشان می‌دهد که زودتر مصرف کردن اولین وعده غذایی و دفعات بیشتر خوردن در طول روز با کندتر شدن پیری بیولوژیکی مرتبط است. به این صورت که در مطالعه‌ای، شرکت‌کنندگان در سومین ترتایل زمانی صرف اولین وعده غذایی (میانگین ساعت ۱۰:۲۶ صبح) در مقایسه با افرادی که در اولین ترتایل زمانی (میانگین ساعت ۶:۱۴ صبح) اولین وعده غذایی خود را مصرف می‌کردند، سن بیولوژیکی بالاتری نشان دادند و احتمال پیری شتاب‌یافته در آنها بیشتر بود. این ارتباط تا حدودی توسط التهاب غذایی واسطه‌گری می‌شود که نشان می‌دهد زمان‌بندی وعده‌های غذایی نه تنها بر متابولیسم، بلکه بر التهاب سیستمیک و فرآیندهای پیری نیز تأثیر می‌گذارد [۳].

کربوهیدرات رژیم غذایی

کربوهیدرات‌های رژیمی اثرات قابل توجهی بر ساعت‌های شبانه‌روزی مرکزی و محیطی دارند و می‌توانند ریتم‌های متابولیکی و هماهنگی کلی سیستم شبانه‌روزی بدن را تحت تأثیر قرار دهند. همان‌طور که پیشتر بیان شد، ساعت مرکزی هسته فوق کیاسمایی عمدتاً با نور تنظیم می‌شود، اما هم‌زمان سیگنال‌های بازخوردی متابولیکی نیز دریافت می‌کند که این سیگنال‌ها می‌توانند تحت تأثیر دریافت کربوهیدرات قرار گیرند. مطالعات انسانی نشان داده‌اند که تغییر رژیم غذایی از پرکربوهیدرات-کم‌چرب به کم‌کربوهیدرات-پرچرب موجب جابجایی فاز و تغییر در دامنه نشانگرهای شبانه‌روزی مانند ریتم کورتیزول بزاقی و بیان ژن‌های ساعتی در مونسیت‌های خون می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب درشت‌مغذی‌ها، از جمله محتوای کربوهیدرات، می‌تواند عملکرد ساعت مرکزی و اثرات متابولیکی و التهابی ناشی از آن را تغییر دهد [۵۳، ۵۴]. علاوه بر این، مصرف وعده‌های غذایی سرشار از کربوهیدرات در زمان‌های مشخص می‌تواند بر نشانگرهای فاز شبانه‌روزی مانند دمای مرکزی بدن و ضربان قلب اثر بگذارد. این امر نشان می‌دهد که زمان‌بندی مصرف کربوهیدرات به‌عنوان یک زایت‌گیر عمل کرده و می‌تواند فیزیولوژی شبانه‌روزی را بدون

لزوماً تغییر ریتم ملاتونین تنظیم کند [۵۵]. ساعت‌های محیطی نیز، به‌ویژه در اندام‌های متابولیک مانند کبد و روده، حساسیت زیادی نسبت به مقدار و زمان دریافت کربوهیدرات دارند. کربوهیدرات‌ها بیان ژن‌های ساعتی مانند *Per2* و *Rev-erba* را در کبد تنظیم می‌کنند و گلوکز و اسیدهای آمینه می‌توانند به‌سرعت بیان این ژن‌ها را تغییر داده و ساعت‌های محیطی را با برنامه‌های غذایی هم‌راستا سازند [۵۶]. اختلال در الگوهای طبیعی دریافت کربوهیدرات، مانند حذف صبحانه و یا مصرف وعده‌های شام پرکالری، باعث اختلال در بیان ژن‌های ساعت محیطی شده و نوسانات روزانه‌ی گلوکز را افزایش می‌دهد که می‌تواند اختلالات متابولیکی را تشدید کند [۵۶]. در کبد، پروتئین‌های متصل‌شونده به عناصر پاسخ‌دهنده به کربوهیدرات (α and β) *ChREBP* به سطوح گلوکز واکنش نشان می‌دهند و بیان ژن‌های دخیل در گلیکولیز و لیپوز را تنظیم می‌کنند و از این طریق، متابولیسم کربوهیدرات را به کنترل رونویسی شبانه‌روزی پیوند می‌زنند [۵۷]. همچنین، ترشح انسولین که بیشترین مقدار آن در صبح است، به‌عنوان یک زایت‌گیر قوی برای ساعت‌های محیطی عمل کرده و اهمیت مصرف کربوهیدرات در اوایل روز را برای بهینه‌سازی متابولیسم گلوکز و هماهنگی شبانه‌روزی برجسته می‌سازد [۵۸]. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که هم مقدار و هم زمان‌بندی مصرف کربوهیدرات‌ها نقش مهمی در عملکرد ساعت زیستی، سلامت متابولیک و پیشگیری از بیماری‌ها دارد.

لیپید رژیم غذایی

لیپیدها و اسیدهای چرب رژیمی نیز بر ساعت‌های شبانه‌روزی مرکزی و محیطی اثر می‌گذارند و می‌توانند ریتم‌مندی فرایندهای متابولیکی و هماهنگی عملکردهای فیزیولوژیکی در بدن را تحت تأثیر قرار دهند. همان‌طور که گفته شد، تغییر رژیم غذایی از پرکربوهیدرات-کم‌چرب به کم‌کربوهیدرات-پرچرب باعث تأخیر فاز و افزایش دامنه ریتم کورتیزول و نیز تغییر در نوسانات ژن‌های ساعت در مونسیت‌های خون می‌شود. این تغییرات به‌طور نزدیکی با سطوح لیپید خون و بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم انرژی و چربی مرتبط هستند که نشان می‌دهد لیپیدهای رژیمی می‌توانند عملکرد ساعت مرکزی شبانه‌روزی را از طریق مسیرهای متابولیکی و التهابی تنظیم کنند [۵۳]. ساعت‌های محیطی کبد، بافت چربی و روده نیز پاسخ‌گویی بسیار بالایی به اسیدهای چرب و لیپیدهای رژیمی دارند. همچنین، متابولیسم لیپیدها تحت کنترل شبانه‌روزی است، به‌طوری‌که صدها ژن دخیل در سنتز، انتقال و تجزیه لیپیدها

¹ Carbohydrate Response Element-Binding Protein

در اندام‌های محیطی هماهنگ سازد [۶۵].

پروتئین رژیم غذایی

اسیدهای آمینه و پروتئین‌های رژیم غذایی نیز نقش مهمی در تنظیم ساعت‌های شبانه‌روزی مرکزی و محیطی ایفا می‌کنند و بر زمان‌بندی و دامنه بیان ژن‌های ساعت زیستی و ریتم‌های متابولیکی اثر می‌گذارند. برخلاف کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها که اغلب از طریق مسیرهای پیام‌رسانی انسولین و لپید عملکرد شبانه‌روزی را تنظیم می‌کنند، پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه سازنده آنها می‌توانند ساعت‌های محیطی را از طریق سازکارهای هورمونی متفاوتی هم‌زمان کنند. به‌ویژه، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رژیم غذایی فقط حاوی پروتئین و یا مکمل‌هایی با اسیدهای آمینه خاص، مانند سیستئین، می‌تواند ساعت زیستی کبد را مستقل از ترشح انسولین هماهنگ سازد [۶۶]. این هماهنگی عمدتاً از طریق افزایش ترشح گلوکاگون و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ صورت می‌گیرد که به‌عنوان سیگنال‌های کلیدی برای بازتنظیم ساعت‌های محیطی، به‌ویژه در اندام‌های متابولیک مانند کبد عمل می‌کنند. برای مثال، در مدل‌های موش دیابتی که مسیر پیام‌رسانی انسولین در آنها مختل شده است، مصرف پروتئین همچنان باعث پیش‌برد فاز ژن‌های اصلی ساعت زیستی مانند $PER1$ ، $PER2$ ، $Rev-Erba$ و $BMAL1$ در کبد می‌شود که بر وجود یک مسیر تنظیم شبانه‌روزی مستقل از انسولین توسط پروتئین رژیم‌دارد [۶۶].

ساعت‌های محیطی بافت‌های کبد، کلیه و روده نسبت به تغییرات کمیت و کیفیت پروتئین رژیم غذایی بسیار حساس‌اند [۶۷، ۶۸]. تحلیل‌های ترنسکریپتومیک^۳ نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی کم‌پروتئین نوسانات ژن‌های کنترل‌شده توسط ساعت را تغییر می‌دهند و مسیرهای استرس شبکه آندوپلاسمی را فعال می‌کنند که خود، بر بیان ژن‌های شبانه‌روزی اثر می‌گذارد [۵۴]. استرس شبکه آندوپلاسمی با افزایش دامنه و پیش‌برد فاز ژن‌های ساعت مانند $CLOCK$ ، $BMAL1$ و $PER2$ ارتباط دارد و این موضوع نشان‌دهنده پیوندی سازگار بین دسترس‌پذیری پروتئین، پاسخ‌های سلولی به استرس و تنظیم شبانه‌روزی است [۵۴]. افزون بر این، برخی اسیدهای آمینه مانند ال-اورنیتین به‌طور غیرمستقیم با تحریک ترشح هورمون‌هایی مانند انسولین و $GLP-1$ ، بر بیان ژن‌های ساعت محیطی اثر می‌گذارند [۶۶].

می‌پردازد. این تحلیل با هدف شناسایی و مقایسه ژن‌هایی که در شرایط مختلف بیان می‌شوند، انجام می‌شود.

دارای بیان ریتمیک هستند که توسط پروتئین‌های مرکزی ساعت زیستی کنترل می‌شود [۶۰، ۵۹]. رژیم‌های غذایی پُرچرب و اسیدهای چرب اشباع‌شده مانند پالمیتات منجر به اختلال در نوسانات طبیعی ژن‌های ساعت و ژن‌های متابولیسم لپید در بافت‌های محیطی می‌شوند و دامنه ریتم‌ها را کاهش داده و زمان‌بندی بیان آنها را تغییر می‌دهند [۶۱، ۶۲]. این اختلال می‌تواند به کاهش جذب لپید، افزایش تجمع تری‌گلیسیرید، بروز کبد چرب (استئاتوز کبدی) و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی منجر شود. علاوه بر این، رژیم‌های پُرچرب می‌توانند مسیرهای آپشار پیش التهابی را تحریک کنند که به‌صورت بازخوردی، عملکرد ساعت‌های محیطی را تغییر می‌دهند و پیوندی میان مصرف چربی رژیم و ناهنجاری شبانه‌روزی و اختلالات متابولیکی برقرار می‌سازند [۶۳، ۶۴].

گیرنده‌های هسته‌ای فعال کننده تکثیر پراکسی زومی (PPARها) که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی متابولیسم چربی عمل می‌کنند، الگوهای وابسته به ساعت شبانه‌روزی قابل توجهی در بافت‌های مختلف دارند. آنها به‌عنوان حسگرهای چربی عمل کرده و مستقیماً به اسیدهای چرب رژیم و مشتقات آنها پاسخ می‌دهند که این امکان را فراهم می‌کند تا اثرات چربی‌های رژیم بر ساعت‌های مرکزی و محیطی را واسطه‌گری کنند. در بافت‌های محیطی، PPARها و ژن‌های اصلی ساعت شبانه‌روزی در سطح رونویسی با هم تنظیم متقابل دارند. درحالی‌که ژن‌های ساعت شبانه‌روزی بیان PPARها را کنترل می‌کنند، PPARها نیز رونویسی اجزای کلیدی ساعت را تعدیل می‌کنند و این یک حلقه بازخورد دوطرفه ایجاد می‌کند. این تنظیم متقابل به PPARها اجازه می‌دهد تا فرآیندهای متابولیک را با چرخه‌های نور و تاریکی محیطی و نشانه‌های تغذیه‌ای هماهنگ کنند. به‌ویژه، $PPAR\alpha$ برای سازگاری متابولیسم در شرایط ناشتایی اهمیتی حیاتی دارد و ژن‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب و گلوکونئوز در کبد را تنظیم می‌کند، درحالی‌که $PPAR\gamma$ در تشکیل چربی و حساسیت به انسولین نقش دارد و فعالیت ریتمیک آن تحت تأثیر مصرف چربی رژیم است. این سازکارها نقش اساسی PPARها را به‌عنوان پل‌های مولکولی میان سیگنال‌های غذایی و سازمان‌دهی زمانی متابولیسم نشان می‌دهند که به بدن کمک می‌کند هموستازی انرژی و خروجی‌های متابولیک را مطابق با ریتم‌های روزانه، هم در سطح مرکزی و هم

¹ Period

² Reverse Erythroblastosis Virus (REV) ErbA-related receptor

³ تحلیل‌های ترانسکریپتومیک (Transcriptomics) به مطالعه ترانسکریپتوم، یعنی مجموعه RNA پیام‌رسان (mRNA) بیان‌شده در یک سلول یا مجموعه سلول‌ها

محدودیت کالری دریافتی

محدودیت کالری دریافتی که یک مداخله رژیم‌شناسی شناخته شده برای افزایش طول عمر و بهبود سلامت متابولیکی است، اثرات عمیقی بر ساعت‌های زیستی مرکزی و محیطی دارد؛ به گونه‌ای که بیان ژن‌های اصلی ساعت زیستی و مسیرهای تحت کنترل آنها را باز برنامه‌ریزی می‌کند. مطالعات بر روی موش‌ها نشان داده‌اند که کاهش ۳۰ درصدی دریافت کالری، ریتم ژن‌های شبانه‌روزی PER1، PER2، Cry2^۱ و Dec2^۲ را در بافت‌های محیطی مانند کبد، هم در سطح mRNA^۳ و هم در سطح پروتئین، به طور قابل توجهی تغییر می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که محدودیت کالری دریافتی ساعت مولکولی را هم در سطح رونویسی و هم پسارونویسی تعدیل می‌کند. نکته مهم آن است که این اثرات با آنچه در تغذیه محدود به زمان^۴ (TRF) و یا ناشتایی صرف مشاهده می‌شود، متفاوت است؛ که نشان می‌دهد تأثیر محدودیت کالری دریافتی بر ریتم‌های شبانه‌روزی فراتر از زمان‌بندی تغذیه و یا محرومیت موقتی از انرژی است و شامل سازگاری‌های متابولیکی پیچیده‌تری است. برای مثال، محدودیت کالری دریافتی سبب کاهش قابل توجه سطح پروتئین CRY1 می‌شود که یک مهارکننده کلیدی در چرخه بازخوردی ساعت شبانه‌روزی است، درحالی‌که سایر پروتئین‌های اصلی ساعت مانند PER1، CLOCK، BMAL1 و PER2 کاهش اندکی را بدون تغییر فاز چشم‌گیر نشان می‌دهند. این تغییرات احتمالاً نشان‌دهنده هماهنگی بیشتر میان نوسانگرهای سلولی و تغییر الگوهای بیان ژن‌های ساعت برای بهینه‌سازی متابولیسم در شرایط محدودیت انرژی هستند [۶۹، ۷۰].

ساعت‌های محیطی، به‌ویژه در اندام‌های متابولیکی مانند کبد، نسبت به محدودیت کالری دریافتی بسیار حساس هستند و تغییر بیان ژن‌های ساعت با پیامدهای متابولیکی مطلوبی مانند بهبود حساسیت به انسولین و کاهش التهاب همراه است. عامل رونویسی BMAL1 نقش محوری در میانجی‌گری بازبرنامه‌ریزی شبانه‌روزی ناشی از محدودیت کالری دریافتی ایفا می‌کند، چرا که موش‌های فاقد BMAL1، پاسخ مناسبی از ژن‌های ساعت به محدودیت کالری دریافتی نشان نمی‌دهند، هرچند مسیرهای مستقلی از BMAL1 نیز وجود دارند. علاوه بر این، محدودیت کالری دریافتی زمانی بیشترین تأثیر را در حفظ پایداری شبانه‌روزی و افزایش طول عمر دارد که هم‌زمان با فاز فعال بدن انجام شود؛ که

بر اهمیت الگوی زمانی تغذیه در سلامت شبانه‌روزی و متابولیکی تأکید دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که محدودیت کالری از ساعت‌های زیستی به‌عنوان سازکارهای طبیعی برای بهینه‌سازی متابولیسم انرژی و افزایش طول عمر در شرایط دریافت کالری محدود استفاده می‌کند. در مجموع، محدودیت کالری دریافتی از طریق تنظیم ساعت‌های مرکزی و محیطی، حسی‌سازی تغذیه‌ای، سیگنال‌دهی هورمونی و تنظیم بیان ژن را یکپارچه می‌کند تا هماهنگی شبانه‌روزی را حفظ کرده و مقاومت متابولیکی را افزایش دهد [۷۳-۷۱، ۶۹].

ویتامین‌ها

ویتامین‌های رژیم غذایی نیز به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم ساعت مرکزی و محیطی بدن شناخته شده‌اند که بر بیان ژن‌های اصلی ساعت زیستی و تنظیم ریتمیک فرآیندهای فیزیولوژیک تأثیر می‌گذارند. در میان ویتامین‌ها، مطالعات بسیاری در زمینه نقش ویتامین A و مشتقات آن مانند اسید رتینوئیک ترانس^۵ (ATRA) در تنظیم ساعت زیستی انجام شده است. سیگنال‌دهی ویتامین A از طریق گیرنده‌های هسته‌ای اسید رتینوئیک^۱ (RARs) و گیرنده‌های X رتینوئید^۷ (RXRs) انجام می‌شود که می‌تواند به عناصر تنظیمی در پروموتورهای ژن‌های ساعت زیستی متصل شده و فعالیت رونوشت‌برداری هتروداایمر BMAL1/CLOCK (عامل اصلی محرک ریتم‌های شبانه‌روزی) را مهار و یا تعدیل کند. کمبود ویتامین A می‌تواند دامنه و فاز بیان ریتمیک ژن‌ها را در بافت‌های محیطی مانند کبد و هیپوکامپ تغییر دهد و همچنین، سستز ملاتونین در غده پینه‌ال را با تأثیر بر فعالیت آنزیم آریل‌آلکیل‌آمین N-استیل ترانسفراز^۸ (AANAT) (آنزیم کلیدی در تولید ملاتونین) مختل کند. این اثرات نشان می‌دهد که ویتامین A در حفظ ریتم‌های شبانه‌روزی، هم در سطح مرکزی و هم محیطی، نقش دارد. البته، برخی مطالعات نشان داده‌اند که کمبود ویتامین A، نوسانات ژن‌های ساعت محیطی را کاملاً از بین نمی‌برد که نشان‌دهنده نقش پیچیده و وابسته به بافت این ویتامین است [۷۴].

شواهد جدید نیز حاکی از تنظیم شبانه‌روزی ژن‌های هدف ویتامین D است که به نقش احتمالی این ویتامین در تعدیل مسیرهای کنترل‌شونده توسط ساعت زیستی به‌ویژه در عملکرد ایمنی و تنظیم متابولیک اشاره دارد [۷۵]. ویتامین D از طریق گیرنده هسته‌ای خود که به‌طور گسترده‌ای در مغز و به‌طور عمده در هسته فوق کیاسمای

^۶ Retinoic Acid Receptors^۷ Retinoid X Receptors^۸ Arylalkylamine N-Acetyltransferase^۱ Cryptochrome^۲ Differentiated Embryo-Chondrocyte Expressed Gene 2^۳ Messenger Ribonucleic Acid^۴ Time-Restricted Feeding^۵ All-Trans Retinoic Acid

مواد معدنی را برای حفظ هماهنگی ساعت‌های بدن و سلامت متابولیسمی نشان می‌دهد، هرچند تأثیرات خاص مواد معدنی منفرد بر الگوهای بیان ژن ساعت به تحقیقات بیشتری نیاز دارد. چارچوب مفهومی پیوند کرونوتغذیه و سالمندی سالم در شکل ۱ ارائه شده است.

وضعیت مواد مغذی در سالمندان و ارتباط آن با اختلالات ریتم‌های شبانه‌روزی

سوء تغذیه در سالمندان یک وضعیت شایع و جدی است که ناشی از دریافت و یا جذب ناکافی مواد مغذی است و اغلب تحت تأثیر عوامل جسمی، روانی و اجتماعی قرار دارد. سالمندان ممکن است کاهش اشتها، دشواری در جویدن و یا بلع به دلیل مشکلات دندانی، تغییر در حس چشایی و بویایی، افت شناختی، افسردگی، محدودیت حرکتی و انزوای اجتماعی را تجربه کنند که همه این عوامل به کاهش دریافت مواد مغذی منجر می‌شوند [۸۰]. دریافت رژیمی درشت‌مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها در افراد سالمند تغییر قابل توجهی می‌کند. سالمندان اغلب کمتر از مقدار توصیه شده پروتئین مصرف می‌کنند [۸۱]. مصرف ریزمغذی‌ها مانند کلسیم، ویتامین D، منیزیم، ویتامین B۱۲، ویتامین E، پتاسیم، روی و برخی ویتامین‌های گروه B نیز در سالمندان اغلب کاهش یافته و یا ناکافی است. جذب ویتامین B۱۲ به دلیل کاهش اسید معده کاهش می‌یابد [۸۲].

از سوی دیگر، داروهایی که معمولاً توسط سالمندان مصرف می‌شوند می‌توانند به‌طور قابل توجهی بر مصرف، جذب و متابولیسم مواد مغذی غذایی تأثیر بگذارند. بسیاری از داروها عوارض جانبی مانند کاهش اشتها، تغییر حس چشایی و بویایی، خشکی دهان و یا دشواری در بلع ایجاد می‌کنند که باعث کاهش کلی مصرف غذا و در نتیجه کمبودهای تغذیه‌ای می‌شوند. برخی داروها، مانند مهارکننده‌های پمپ پروتون و متفورمین با تغییر اسیدیته معده و یا فرآیندهای روده‌ای، جذب برخی ریزمغذی‌های مهم مانند ویتامین B۱۲، کلسیم، منیزیم و آهن را مختل می‌کنند. مصرف هم‌زمان چند دارو (پلی‌فارماسی) و واکنش‌های نامطلوب دارویی نیز می‌تواند متابولیسم مواد مغذی را مختل کند. علاوه بر این، تعاملات دارو- غذا می‌تواند بر اثربخشی دارو و دسترسی به مواد مغذی تأثیر بگذارد [۸۳].

کرونو فارماکولوژی^۱

داروها می‌توانند تأثیر قابل توجهی بر ریتم‌های شبانه‌روزی و ساعت‌های زیستی داخلی بدن داشته باشند. بسیاری از داروها به‌طور

بیان می‌شود، اثرات تنظیمی بر ساعت‌های مرکزی و محیطی دارد. سیگنال‌دهی ویتامین D در هسته فوق کپاسمایی باعث تنظیم بیان ژن‌های کلیدی ساعت مانند BMAL1، CLOCK و PER2 می‌شود و به تقویت و هم‌زمانی نوسان‌های شبانه‌روزی کمک می‌کند. ویتامین D چرخه‌های بازخورد رونویسی ترجمه ضروری برای تنظیم ژن‌های ساعت را تعدیل می‌کند و کمبود آن می‌تواند با اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی و نوروگلیا، این ریتم‌ها را مختل کند. در بافت‌های محیطی، ویتامین D نیز بر ژن‌های ساعت تأثیر می‌گذارد و ممکن است با ریتم‌های شبانه‌روزی موضعی تعامل داشته باشد، به‌طوری که توانسته است بیان BMAL1 و PER2 را در سلول‌های محیطی کشت‌شده هماهنگ کند و خروجی‌های متابولیک را در بافت‌هایی مانند کبد و روده تنظیم نماید. این شواهد نشان‌دهنده نقش ویتامین D در ادغام سیگنال‌های محیطی (مانند نور) با ساعت‌های زیستی مرکزی و محیطی است که به نوبه خود بر چرخه‌های خواب و بیداری، متابولیسم و هموستاز شبانه‌روزی تأثیر می‌گذارد [۷۶، ۷۷].

سایر ویتامین‌ها و ترکیبات غذایی، مانند کافئین، نیز نشان داده‌اند که بر هماهنگی ساعت زیستی تأثیر می‌گذارند، اما درک مکانیکی دقیق اثرات ویتامین‌های مختلف بر ساعت‌های زیستی هنوز محدود است.

مواد معدنی

مواد معدنی موجود در رژیم غذایی نیز ساعت‌های مرکزی و محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این کار از طریق تأثیر بر سازکارهای زمانبندی سلولی و فرآیندهای متابولیکی صورت می‌گیرد. به‌عنوان مثال، سطح داخل سلولی منیزیم به‌صورت روزانه نوسان می‌کند و این نوسان برای حفظ چرخه ۲۴ ساعته سلولی حیاتی است. این تغییر ریتمیک منیزیم برای حفظ ریتم‌های شبانه‌روزی در سلول‌ها اهمیت زیادی دارد و کارایی متابولیسم انرژی را در طول روز تحت تأثیر قرار می‌دهد و به این ترتیب، مستقیماً متابولیسم مواد معدنی را به عملکرد ساعت بدن مرتبط می‌سازد [۷۸]. مصرف زیاد نمک (کلرید سدیم) باعث به‌جلو افتادن فاز بیان ژن‌های ساعت محیطی می‌شود بدون آن که ریتم‌های رفتاری را تحت تأثیر قرار دهد. این امر نشان می‌دهد مواد معدنی دریافتی می‌توانند به‌طور مستقل از ساعت مرکزی، ساعت‌های محیطی را تنظیم کنند. به‌طور کلی، مواد معدنی رژیم غذایی با تنظیم فعالیت‌های متابولیکی سلولی و بیان ژن‌های ساعت مولکولی در بافت‌های محیطی به تنظیم ساعت بدن کمک می‌کنند و این امر مکمل تنظیم نور-محور ساعت مرکزی است [۷۹]. این تعامل بین مواد معدنی و ساعت شبانه‌روزی اهمیت رژیم‌های غذایی غنی از

¹ Chronopharmacology

مستقیم و غیرمستقیم با تغییر زمان‌بندی، دامنه و یا بیان ژن‌های اصلی ساعت و هورمون‌هایی مانند ملاتونین و کورتیزول بر ریتم‌های شبانه‌روزی تأثیر می‌گذارند. برای مثال، برخی داروها که در اختلالات روانی استفاده می‌شوند، بیان ژن‌های شبانه‌روزی را تحت تأثیر قرار داده و موجب اختلال در چرخه خواب و بیداری و تنظیم خلق می‌شوند. علاوه بر این، متابولیسم، جذب و اثربخشی داروها اغلب بسته به زمان روز متفاوت است، زیرا آنزیم‌های کبدی و ناقلین دارو تحت کنترل ریتم‌های شبانه‌روزی قرار دارند. بنابراین، زمان‌بندی مصرف دارو برای حداکثر بهره‌وری و کاهش عوارض جانبی اهمیت زیادی دارد [۸۴]. از سوی دیگر، داروها می‌توانند از طریق عوارضی مانند تغییر در ساختار خواب، تغییر اشتها و یا اختلال در تعادل نوروهورمونی، سازمان‌دهی ریتم‌های شبانه‌روزی را مختل کنند. به عنوان مثال، بنزودیازپین‌ها و برخی داروهای ضدافسردگی مراحل خواب را تغییر داده و فعالیت نورون‌رسان‌های مرتبط با ریتم شبانه‌روزی را دچار تغییر می‌کنند. مصرف مزمن برخی داروها ممکن است منجر به اختلالات پایدار ریتم شبانه‌روزی شود که این موضوع می‌تواند به وخامت بیماری‌های زمینه‌ای و یا ایجاد مشکلات جدید سلامتی منجر شود [۸۵]. این ارتباط دوسویه، اهمیت توجه به ریتم‌های شبانه‌روزی را در درمان دارویی نشان می‌دهد. کرونو فارماکولوژی به زمان‌بندی دارویی با توجه به ریتم‌های زیستی تأکید دارد و هدف آن، بهینه‌سازی زمان تجویز داروها مطابق با زیست‌شناسی شبانه‌روزی است تا نتایج درمانی بهتر و عوارض جانبی کمتر در بیماری‌های مختلف از جمله اختلالات روانی، بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات متابولیک حاصل شود [۸۶].

ارتباط میکروفلور روده با ریتم‌های شبانه‌روزی بدن

میکروبیوم روده و ساعت زیستی میزبان رابطه دوطرفه دارند. ساعت‌های محیطی روده، نوسانات روزانه جمعیت میکروبی و متابولیت‌های آنها (مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه - SCFA) را تنظیم می‌کنند. در مقابل، این متابولیت‌ها نیز می‌توانند فاز و دامنه بیان ژن‌های ساعت را در بافت‌هایی مانند کبد و روده تغییر دهند. اگرچه ساعت مرکزی (هسته فوق‌کیاسمای) عمدتاً توسط نور تنظیم می‌شود، میکروب‌های روده به‌طور غیرمستقیم از طریق سیگنال‌های متابولیکی و ایمنی بر آن تأثیر می‌گذارند. اختلال در میکروبیوم (به دلیل رژیم غذایی نامناسب، آنتی‌بیوتیک‌ها یا استرس) باعث گسیختگی ساعت‌های مرکزی و محیطی شده و خطر اختلالات متابولیک، التهاب و بیماری‌های عصبی را افزایش می‌دهد [۸۷-۹۱].

با افزایش سن، تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده تغییر می‌یابد و اغلب با کاهش باکتری‌های مفید که متابولیت‌های مهمی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه تولید می‌کنند، همراه است. این تغییرات در میکروبیوم می‌تواند ریتم‌های شبانه‌روزی را تا حدی دچار اختلال کند [۹۲]. اختلال در ریتم‌های شبانه‌روزی که در سالمندی به دلیل تغییرات در ساعت مرکزی و عوامل سبک زندگی شایع است، به نوبه خود باعث تغییر در ریتمیک بودن میکروبیوم روده و محصولات متابولیکی آن می‌شود. این تغییرات منجر به التهاب مزمن خفیف به نام التهاب ناشی از پیری^۲ می‌شود که با بیماری‌های وابسته به سن مانند سندرم متابولیک، نورو دژنراسیون و کاهش شناختی مرتبط است. ارتباط دوطرفه بین میکروبیوم روده و ریتم‌های شبانه‌روزی نشان می‌دهد که اختلال در هر یک از این دو سیستم، دیگری را تشدید می‌کند و یک چرخه معیوب ایجاد می‌نماید که در سالمندی با التهاب مزمن و کاهش متابولیک همراه است [۹۳-۹۴].

مداخلات کرونوتغذیه‌ای هم‌راستا با ریتم شبانه‌روزی (مانند تغذیه با محدودیت زمانی و مصرف غذاهای حاوی پروبیوتیک و پری‌بیوتیک در ساعات فعال روز) می‌توانند ضمن بازتنظیم ساعت مرکزی و محیطی، تنوع و ریتم میکروبیوم روده را نیز بهبود بخشند. این رویکرد یکپارچه می‌تواند با کاهش التهاب ناشی از پیری و تقویت محور «روده-مغز-ساعت زیستی»، پتانسیل بالینی قابل‌توجهی برای پیشگیری از زوال شناختی و متابولیک در سالمندان داشته باشد [۹۵].

وضعیت هیدراتاسیون بدن و ریتم‌های شبانه‌روزی

ارتباط بین وضعیت هیدراتاسیون بدن و ریتم‌های شبانه‌روزی یک تعامل پویا است که در آن ساعت داخلی بدن، الگوهای تعادل آب و هیدراتاسیون را در طول ۲۴ ساعت تنظیم می‌کند. ریتم‌های شبانه‌روزی فرایندهای فیزیولوژیکی مانند ترشح هورمون‌ها (مانند وازوپرسین)، عملکرد کلیه‌ها و هیدراتاسیون پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند که همگی برای حفظ هموستازی مایعات بدن حیاتی هستند. به عنوان مثال، هسته فوق‌کیاسمای، زمان‌بندی ترشح وازوپرسین را کنترل می‌کند تا قبل از خواب، حفظ آب در بدن افزایش یابد و از کم‌آبی شبانه و نیز تکرار ادرار در شب جلوگیری شود. همچنین، مصرف و دفع آب نوسانات شبانه‌روزی دارد و معمولاً در شب احساس تشنگی و تولید ادرار کاهش می‌یابد. وضعیت هیدراتاسیون بر عملکردهای تنظیم‌شده با ریتم شبانه‌روزی مانند دمای بدن و

¹ Short-Chain Fatty Acids

² Inflammaging

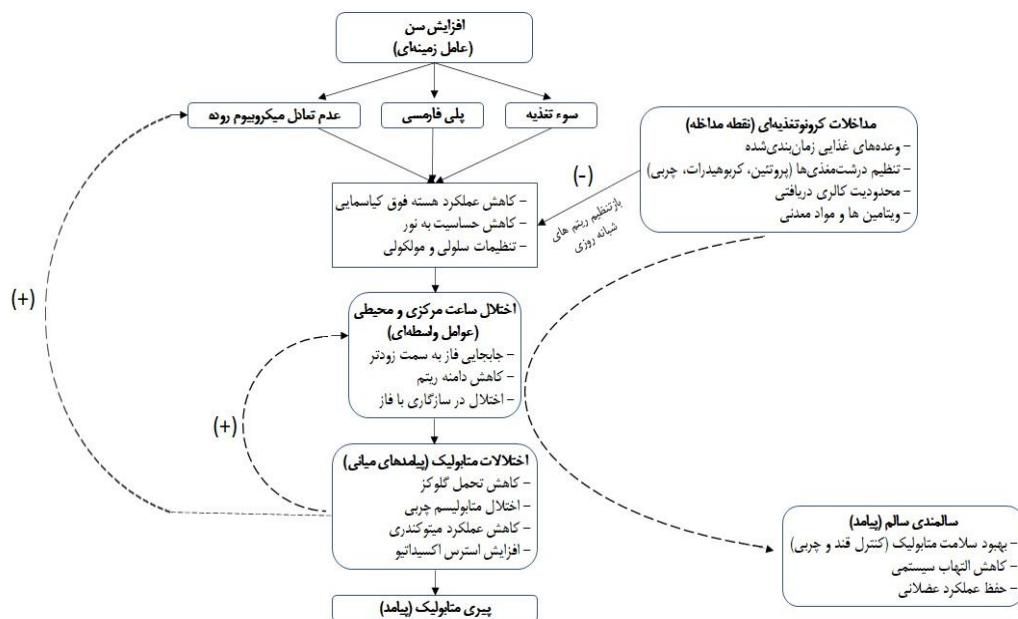
عصرگاهی) باعث کاهش کیفیت خواب، اختلالات متابولیک و افزایش خطر چاقی و بیماری‌های روانپزشکی می‌شود. افراد دارای کرونوتایپ عصرگاهی بیشتر در معرض افزایش وزن هستند، کاهش وزن برایشان دشوارتر است، پایداری کمتری به رژیم غذایی سالم دارند و جراحی چاقی در آنها مؤثرتر است. در مقابل، افراد با کرونوتایپ صبحگاهی که کالری خود را در ساعات اولیه روز مصرف می‌کنند، خطر چاقی کمتری دارند. شناخت کرونوتایپ‌های فردی می‌تواند مداخلات سبک زندگی را مؤثرتر کرده و به رویکردهای سلامت‌محور شخصی‌سازی شده کمک کند [۹۹، ۱۰۰].

وجود تفاوت‌های فردی پایدار در کرونوتایپ‌ها (که ریشه ژنتیکی دارند) نشان می‌دهد که رویکرد «یک اندازه برای همه» در توصیه‌های تغذیه‌ای و سبک زندگی نمی‌تواند مؤثر باشد. ناهماهنگی بین کرونوتایپ درونی فرد و الزامات بیرونی (مانند ساعات کاری و وعده‌های غذایی تحمیل شده توسط جامعه) یکی از عوامل مهم و کمترشناخته‌شده در اپیدمی چاقی و اختلالات متابولیک در جمعیت عمومی و به‌ویژه در سالمندان است.

متابولیسم نیز تأثیر می‌گذارد. اختلال در ریتم‌های شبانه‌روزی با تغییر میزان آب کل بدن و اختلال در تعادل مایعات مرتبط است که می‌تواند سلامت بدن را به‌ویژه در افراد مسن تحت تأثیر قرار دهد [۹۷، ۹۶].

کرونوتایپ‌ها و تفاوت‌های فردی در زمان‌بندی ریتم‌های شبانه‌روزی

کرونوتایپ، تجلی فردی ریتم شبانه‌روزی است که ترجیح درونی هر فرد برای زمان‌بندی فعالیت و خواب را توصیف می‌کند. کرونوتایپ‌ها به سه دسته اصلی تقسیم می‌شوند: صبحگاهی (چکاوک‌ها)، عصرگاهی (جغدها) و نوع میانی. این ویژگی تا حد زیادی توسط ژنتیک (واریانت‌های ژن‌های PER1, PER2, PER3, CRY1, CLOCK) تعیین می‌شود، اگرچه عوامل محیطی مانند نور نیز در هماهنگی ریتم‌ها نقش دارند [۹۸، ۹۹]. کرونوتایپ تنها بر خواب تأثیر نمی‌گذارد، بلکه الگوهای اشتها، سطح انرژی و عملکرد شناختی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. عدم تطابق بین کرونوتایپ فرد و الزامات اجتماعی (مانند بیدار شدن زود هنگام در افراد



شکل ۱- چارچوب مفهومی پیوند کرونوتغذیه و سالمندی سالم

توصیه‌های عملی زیر را برای این گروه سنی و همچنین متخصصان تغذیه و مراقبت‌های بهداشتی تدوین نمود.

توصیه‌های عملی برای سالمندان

۱- محدود کردن بازه زمانی تغذیه: پیروی از الگوی تغذیه با

کاربردهای عملی برای سالمندی سالم (Practical Implications for Healthy Aging)

با توجه به شواهد ارائه‌شده در مورد تأثیر کرونوتغذیه بر ریتم‌های شبانه‌روزی و سلامت متابولیک در سالمندان، می‌توان

¹ Chronotypes

توصیه برای متخصصان تغذیه و مراقبت‌های بهداشتی

۱- ارزیابی کرونوتایپ پیش از تجویز رژیم: به‌عنوان یک گام ضروری در مشاوره تغذیه سالمندان، ارزیابی کرونوتایپ فرد (با استفاده از پرسشنامه‌های معتبر مانند صبحگاهی-عصرگاهی مونیخ) باید انجام شود. تنظیم زمان‌بندی وعده‌های غذایی و نوع مداخله (مانند تغذیه با محدودیت زمانی) براساس کرونوتایپ، اثربخشی و پایداری به رژیم را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد [۹۹، ۱۰۰].

۲- توجه به تداخلات دارو- غذا و پلی‌فارماسی: با توجه به شیوع بالای مصرف هم‌زمان چند دارو در سالمندان، متخصصان تغذیه باید در هماهنگی با پزشک معالج، تداخلات داروها را با جذب و متابولیسم مواد مغذی و همچنین اثرات مستقیم و غیرمستقیم داروها بر ریتم‌های شبانه‌روزی (کرونو فارماکولوژی) در نظر بگیرند. برای مثال، مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌توانند جذب ویتامین B₁₂، کلسیم و منیزیم را مختل کنند و داروهای روان‌پزشکی ممکن است بر بیان ژن‌های ساعت تأثیر بگذارند [۸۳، ۸۴]. زمان‌بندی مصرف دارو برای بهینه‌سازی اثر و کاهش عوارض جانبی نیز باید مدنظر قرار گیرد [۸۶].

کاربردهای بالینی و سلامت عمومی (Clinical and Public Health Implications)

یافته‌های کرونوتغذیه پیامدهای فراتر از مشاوره فردی داشته و می‌تواند در سطح سیستم‌های مراقبت بهداشتی و سیاست‌گذاری سلامت عمومی مورد استفاده قرار گیرد.

۱- بهبود مراقبت در مراکز شبانه‌روزی سالمندان: مراکز مراقبت طولانی‌مدت از سالمندان می‌توانند با اتخاذ راهکارهای ساده و کم‌هزینه، ریتم شبانه‌روزی ساکنین را بهبود بخشند. این راهکارها شامل:

- تنظیم زمان وعده‌های غذایی: ارائه وعده اصلی ناهار در اواسط روز و شام سبک و زود هنگام (حداکثر تا ساعت ۱۸ یا ۱۹).

- افزایش نور صبحگاهی: فراهم کردن قرار گرفتن ساکنین در معرض نور روشن طبیعی یا مصنوعی در ساعات اولیه صبح برای تقویت هماهنگی ساعت مرکزی.

- کاهش نور شبانه: کاهش نور مصنوعی در محیط‌های خواب در شب برای جلوگیری از اختلال در ترشح ملاتونین.

این مداخلات غیردارویی می‌توانند به کاهش بی‌خوابی، بهبود خلق و کاهش سندرم متابولیک در این جمعیت کمک کنند [۹۷، ۹۸].

۲- ادغام مفاهیم کرونوتغذیه در برنامه‌های کشوری پیشگیری و درمان: با توجه به شیوع روزافزون چاقی، دیابت نوع دو و سندرم متابولیک در جمعیت سالمند کشور، توصیه می‌شود که اصول

محدودیت زمانی (Time-Restricted Feeding) که در آن تمام وعده‌های غذایی و میان‌وعده‌ها در یک بازه زمانی ۸ تا ۱۰ ساعته در طول روز (مثلاً از ساعت ۸ صبح تا ۶ بعدازظهر) مصرف می‌شود، می‌تواند بدون نیاز به تغییر چشم‌گیر در کیفیت یا کمیت رژیم غذایی، به تقویت ریتم‌های شبانه‌روزی، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش وزن و افزایش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در سالمندان کمک کند [۴۷-۴۵].

۲- پرهیز از شام دیروقت: مصرف وعده شام نزدیک به زمان خواب (حداقل ۲ تا ۳ ساعت قبل از خواب) و پرهیز از غذاهای پرکالری و پُرچرب در ساعات پایانی روز توصیه می‌شود. شام دیروقت با اختلال در ریتم بیان ژن‌های ساعت محیطی، افزایش نوسانات گلوکز و تشدید اختلالات متابولیک همراه است [۵۶]. مصرف زود هنگام‌ترین وعده غذایی (نزدیک به طلوع آفتاب) نیز با پیری بیولوژیکی کندتر مرتبط بوده است [۳].

۳- دریافت پروتئین کافی در وعده صبحانه: برخلاف الگوی رایج که دریافت پروتئین در وعده شام بیشتر است، توزیع متوازن‌تر دریافت پروتئین در وعده‌های روزانه و به‌ویژه تأمین پروتئین کافی در وعده صبحانه می‌تواند به هماهنگ‌سازی ساعت‌های محیطی (مانند کبد) از طریق مسیرهای مستقل از انسولین (مانند ترشح گلوکاگون) کمک کند [۶۶]. این راهبرد برای حفظ توده و عملکرد عضلانی در سالمندان که مستعد سارکوپنی هستند، حیاتی است [۲].

۴- هم‌راستایی با کرونوتایپ فردی: در برنامه‌ریزی مداخلات کرونوتغذیه‌ای برای سالمندان، ارزیابی کرونوتایپ فرد باید به‌عنوان یک گام اولیه و ضروری در نظر گرفته شود. برای افراد با کرونوتایپ عصرگاهی که در سالمندی با چالش دیر غذا خوردن و کاهش متابولیسم مواجه‌اند، راهبردهایی توصیه می‌شود که عبارتند از تنظیم تدریجی زمان وعده‌ها به‌صورت جابجایی آهسته و مرحله‌ای وعده‌های غذایی به ساعات زودتر (مثلاً ۱۵ دقیقه هر چند روز) به‌جای تغییر ناگهانی، نوردرمانی صبحگاهی و قرار گرفتن در معرض نور روشن در اوایل صبح برای کمک به جابجایی فاز ریتم به سمت زودتر، طراحی برنامه‌های غذایی و فعالیت بدنی که با کرونوتایپ فرد هم‌راستا باشد، نه در تضاد با آن، آموزش به سالمندان درباره کرونوتایپ و تأثیر آن بر سلامت متابولیک می‌تواند انگیزه و پایداری به مداخلات را افزایش دهد. این رویکرد شخصی‌سازی‌شده مبتنی بر کرونوتایپ، می‌تواند اثربخشی مداخلات تغذیه‌ای و سبک زندگی را در پیشگیری و مدیریت چاقی و اختلالات متابولیک در سالمندان به‌طور قابل‌توجهی افزایش دهد [۱۰۰].

دارد. از آنجاکه ریتم‌های شبانه‌روزی عملکردهای اساسی بدن را کنترل می‌کنند، کاهش آنها در دوران پیری می‌تواند بر متابولیسم بدن تأثیر منفی بگذارد و احتمال بیماری را افزایش دهد. از سوی دیگر، عادات غذایی به‌ویژه وعده‌های غذایی زمان‌بندی شده می‌توانند با بهبود هماهنگ‌سازی فعالیت‌های متابولیکی و فیزیولوژیکی، ریتم‌های شبانه‌روزی را تقویت کنند. به‌عنوان مثال، پابندی به دوره‌های منظم غذا خوردن و روزه‌داری ممکن است ریتم‌های شبانه‌روزی قوی را حتی بدون تغییر نوع و یا مقدار غذای مصرفی احیاء کند و به‌طور بالقوه سلامت را افزایش داده و خطر بیماری‌های مزمن مرتبط با سالمندی را کاهش دهد. همچنین، تنظیم راهبردهای تغذیه‌ای براساس انواع مختلف کرونوتایپ‌ها ممکن است سلامت متابولیک را در جمعیت سالمند بهبود بخشد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مطالعه بدون دریافت منابع مالی و تأمین کنندگان بودجه انجام شد و با توجه به ماهیت مقاله، نیازی به کد اخلاق نداشت.

کرونوتغذیه در بسته‌های خدمتی ادغام شود. این ادغام می‌تواند به اشکال زیر انجام شود:

– گنجاندن در راهنماهای بالینی کشوری: افزودن توصیه‌های مبتنی بر شواهد در مورد زمان‌بندی وعده‌های غذایی، تغذیه با محدودیت زمانی و اهمیت شام زودهنگام به راهنماهای بالینی مدیریت دیابت و چاقی در سالمندان.

– برنامه‌های آموزشی برای پزشکان و کارشناسان تغذیه: آموزش اصول کرونوتغذیه و روش‌های ارزیابی کرونوتایپ در برنامه‌های بازآموزی و مداوم گروه‌های سلامت.

– آموزش همگانی: طراحی کمپین‌های رسانه‌ای ساده و مؤثر برای ارتقای آگاهی عمومی سالمندان و خانواده‌های آنها در مورد اهمیت «کی می‌خوریم» در کنار «چه می‌خوریم». این آموزش می‌تواند شامل پرهیز از غذا خوردن در شب و تشویق به خوردن صبحانه به‌عنوان یک زایت‌گیر قوی باشد.

۳- پیشگیری از سوءتغذیه و التهاب ناشی از پیری: با توجه به ارتباط دوطرفه میکروبیوم روده، ریتم شبانه‌روزی و التهاب، مراکز سلامت می‌توانند با ترویج مصرف غذاهای حاوی پروبیوتیک و پری‌بیوتیک در ساعات فعال روز (به جای شب) و نیز حفظ یک چرخه منظم تغذیه-ناشتایی، به کاهش التهاب مزمن و بهبود عملکرد ایمنی در سالمندان کمک کنند [۹۴-۹۲].

نتیجه‌گیری

تعامل بین ریتم‌های شبانه‌روزی و رژیم غذایی در افراد مسن یک فرآیند دو طرفه است که تحت تأثیر افزایش سن قرار دارد و به‌طور طبیعی این ساعت‌های بیولوژیکی داخلی را تضعیف می‌کند. رژیم غذایی نیز تأثیر قابل توجهی در حفظ و یا ایجاد اختلال در این ریتم‌ها

References

1. Franzago M, Alessandrelli E, Notarangelo S, Stuppia L, Vitacolonna E. Chrono-nutrition: circadian rhythm and personalized nutrition. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24(3):2571.
2. Mao Z, Cawthon PM, Kritchevsky SB, Toledo FG, Esser KA, Erickson ML, et al. The association between chrononutrition behaviors and muscle health among older adults: The study of muscle, mobility and aging. *Aging Cell*. 2024; 23(6):e14059.
3. Zhang Q, Chen G, Feng Y, Li M, Liu X, Ma L, et al. Association of chrononutrition patterns with biological aging: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *Food & Function*. 2024; 15(15):7936-50.
4. Currenti W, Godos J, Castellano S, Caruso G, Ferri R, Caraci F, et al. Association between time restricted feeding and cognitive status in older Italian adults. *Nutrients*. 2021; 13(1):191.
5. Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: implications for aging and longevity. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(1):7.
6. Finger AM, Dibner C, Kramer A. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology. *FEBS letters*. 2020; 594(17):2734-69.
7. Gu C, Li J, Zhou J, Yang H, Rohling J. Network structure of the master clock is important for its primary function. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12:678391.
8. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *The FASEB Journal*. 2012; 26(9):3602.
9. Kowalska E, Brown SA, editors. *Peripheral clocks: keeping up with the master clock*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology; 2007: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

10. Sharma VK, Chandrashekar M. Zeitgebers (time cues) for biological clocks. *Current Science*. 2005; 1136-46.
11. Quante M, Mariani S, Weng J, Marinac CR, Kaplan ER, Rueschman M, et al. Zeitgebers and their association with rest-activity patterns. *Chronobiology international*. 2019; 36(2):203-13.
12. Costa Petrillo C, Pérez N, Beckwith EJ. Social information as an entrainment cue for the circadian clock. *Genetics and Molecular Biology*. 2024; 47(Suppl 1):e20240008.
13. Grosjean E, Simonneaux V, Challet E. Reciprocal interactions between circadian clocks, food intake, and energy metabolism. *Biology*. 2023; 12(4):539.
14. Soni SK, Basu P, Singaravel M, Sharma R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, et al. Sirtuins and the circadian clock interplay in cardioprotection: focus on sirtuin 1. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021; 78:2503-15.
15. Ramanathan C, Kathale ND, Liu D, Lee C, Freeman DA, Hogenesch JB, et al. mTOR signaling regulates central and peripheral circadian clock function. *PLoS genetics*. 2018; 14(5):e1007369.
16. Lee Y, Kim E-K. AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork. *Experimental & molecular medicine*. 2013; 45(7):e33-e.
17. Jha PK, Bouâouda H, Kalsbeek A, Challet E. Distinct feedback actions of behavioural arousal to the master circadian clock in nocturnal and diurnal mammals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021; 123:48-60.
18. Almáida-Pagan PF, Torrente M, Campos M, Provencio M, Madrid JA, Franco F, et al. Chronodisruption and ambulatory circadian monitoring in cancer patients: beyond the body clock. *Current Oncology Reports*. 2022; 24(2):135-49.
19. Sletten TL, Cappuccio FP, Davidson AJ, Van Cauter E, Rajaratnam SM, Scheer FA. Health consequences of circadian disruption. *Sleep*. 2020; 43(1):zsz194.
20. Garcia-Rios A, Ordoñas JM. Chronodisruption and cardiovascular disease. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2022; 34:S32-S7.
21. Suzanne HS, Amir. The aging clock: circadian rhythms and later life. *The Journal of clinical investigation*. 2017; 127(2):437-46.
22. Duffy JF, Zitting K-M, Chinoy ED. Aging and circadian rhythms. *Sleep medicine clinics*. 2015; 10(4):423.
23. Monk TH. Aging human circadian rhythms: conventional wisdom may not always be right. *Journal of biological rhythms*. 2005; 20(4):366-74.
24. Dudek M, Swift J, Meng Q-J. The circadian clock and extracellular matrix homeostasis in aging and age-related diseases. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2023; 325(1):C52-C9.
25. Adler P, Chiang C-K, Mayne J, Ning Z, Zhang X, Xu B, et al. Aging disrupts the circadian patterns of protein expression in the murine hippocampus. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020; 11:368.
26. Buijink MR, Michel S. A multi-level assessment of the bidirectional relationship between aging and the circadian clock. *Journal of neurochemistry*. 2021; 157(1):73-94.
27. Huo F LQ, Zhang S, Liu X, Lv S, Zhao M, Liu Y, Zhu X, Huang C, Feng S, Wang H. Circadian Rhythm Disorder-Related Dysfunctions are Exacerbated by Aging and Ameliorated by Time-Restricted Feeding: F. Huo et al.: Aging, TRF, and Circadian Dysfunction. *Neuroscience Bulletin*. 2026; 42(4):872-96.
28. Jha PK, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015; 418:74-88.
29. Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM. Twice as high diet-induced thermogenesis after breakfast vs dinner on high-calorie as well as low-calorie meals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020; 105(3):e211-e21.
30. Ruddick-Collins LC, Flanagan A, Johnston JD, Morgan PJ, Johnstone AM. Circadian rhythms in resting metabolic rate account for apparent daily rhythms in the thermic effect of food. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(2):e708-e15.
31. Sadria M, Layton AT. Aging affects circadian clock and metabolism and modulates timing of medication. *Iscience*. 2021; 24(4).
32. Jais A, Brüning JC. Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism—pathways to obesity and diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2022; 43(2):314-28.
33. Sargent C, Zhou X, Matthews RW, Darwent D, Roach GD. Daily rhythms of hunger and satiety in healthy men during one week of sleep restriction and circadian misalignment. *International journal of environmental research and public health*. 2016; 13(2):170.
34. Scheer FA, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity*. 2013; 21(3):421-3.
35. Rynders CA, Morton SJ, Bessesen DH, Wright Jr KP, Broussard JL. Circadian rhythm of substrate oxidation and hormonal regulators of energy balance. *Obesity*. 2020; 28:S104-S13.
36. Chao AM, Jastreboff AM, White MA, Grilo CM, Sinha R. Stress, cortisol, and other appetite-related hormones: Prospective prediction of 6-month changes in food cravings and weight. *Obesity*. 2017; 25(4):713-20.
37. Cedernaes J, Huang W, Ramsey KM, Waldeck N, Cheng L, Marcheva B, et al. Transcriptional basis for rhythmic control of hunger and metabolism within the AgRP neuron. *Cell metabolism*. 2019; 29(5):1078-91.e5.
38. Kim ER, Xu Y, Cassidy RM, Lu Y, Yang Y, Tian J, et al. Paraventricular hypothalamus mediates diurnal rhythm of metabolism. *Nature communications*. 2020; 11(1):3794.
39. Akpınar Ş, Tek NA. Age-Related Changes in Circadian Rhythm and Association with Nutrition. *Current Nutrition Reports*. 2023; 12(3):376-82.
40. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*. 2000; 14(23):2950-61.
41. Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Current biology*. 2017; 27(12):1768-75.e3.

42. Oosterman JE, Belsham DD. Glucose alters Per2 rhythmicity independent of AMPK, whereas AMPK inhibitor compound C causes profound repression of clock genes and AgRP in mHypoE-37 hypothalamic neurons. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0146969.
43. Kessler K, Pivovarov-Ramich O. Meal timing, aging, and metabolic health. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(8):1911.
44. Chen C ZY, Wu Y, Zheng K, Wang Y, Huang C, Guo J, Qi Y, Chen X, Tao Q, Zhai J. The association between time-restricted eating and arterial stiffness status in community-dwelling elderly Chinese individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2024; 1(34):1217-25.
45. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, et al. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: a pilot study. *Nutrients*. 2019; 11(7):1500.
46. Domaszewski P, Konieczny M, Pakosz P, Łukaniszyn-Domaszewska K, Mikuláková W, Sadowska-Krępa E, et al. Effect of a six-week times restricted eating intervention on the body composition in early elderly men with overweight. *Scientific reports*. 2022; 12(1):9816.
47. Wang J WF, Shi M, Chen H, Liu Q, Liu L, Xu X, He C, Xu L, Hu X. Effects of 15: 9 time-restricted eating on cognitive function and anthropometric parameters among the elderly with mild cognitive impairment: an assessor-blinded, pilot randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2025; 25(1):1063.
48. Currenti W, Godos J, Castellano S, Caruso G, Ferri R, Caraci F, et al. Time-restricted feeding is associated with mental health in elderly Italian adults. *Chronobiology International*. 2021; 38(10):1507-16.
49. Basiri R, Seidu B, Cheskin LJ. Key Nutrients for Optimal Blood Glucose Control and Mental Health in Individuals with Diabetes: A Review of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15(18):3929.
50. Boujelbane MA TK, Jahrami HA, Masmoudi L, Ammar A, Khacharem A, Boukhris O, Puce L, Garbarino S, Scoditti E, Khanfir S. Time-restricted feeding and cognitive function in sedentary and physically active elderly individuals: Ramadan diurnal intermittent fasting as a model. *Frontiers in nutrition*. 2022; 9(9):1041216.
51. Domaszewski P KM. Six-week time-restricted eating lowers premature mortality risk in overweight early elderly adults: Evidence from A Body Shape Index. *Baltic Journal of Health and Physical Activity*. 2026; 18(1):3.
52. Zhang Z ZH, Tao Z, Jiang M, Pu J. A national study exploring the association between fasting duration and mortality among the elderly. *Nutrients*. 2024; 16(13):2018.
53. Pivovarov O, Jürchott K, Rudovich N, Hornemann S, Ye L, Möckel S, et al. Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(6):2291-302.
54. Pickel L, Sung H-K. Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. *Frontiers in nutrition*. 2020; 7:39.
55. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. *Journal of biological rhythms*. 2002; 17(4):364-76.
56. Lages M BR, Carmo-Silva S, Guarino MP. Linking dietary intake, circadian biomarkers, and clock genes on obesity: A study protocol. *Frontiers in Nutrition*. 2023; 11;10:1134789.
57. Montagner A KA, Polizzi A, Lippi Y, Blum Y, Canlet C, Tremblay-Franco M, Gautier-Stein A, Burcelin R, Yen YC, Je HS. Hepatic circadian clock oscillators and nuclear receptors integrate microbiome-derived signals. *Scientific reports*. 2016; 6;6(1):20127.
58. Zhao L HA, Heilbronn LK. Carbohydrate intake and circadian synchronicity in the regulation of glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2021 1; 24(4):342-8.
59. Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75(4):440-450.
60. Liu M ZZ, Chen Y, Feng T, Zhou Q, Tian X. Circadian clock and lipid metabolism disorders: a potential therapeutic strategy for cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14:1292011.
61. Liu L LL, Deng S, Zou L, He Y, Zhu X, Li H, Hu Y, Chu W, Wang X. Circadian rhythm alteration of the core clock genes and the lipid metabolism genes induced by high-fat diet (HFD) in the liver tissue of the Chinese soft-shelled turtle (*Trionyx sinensis*). *Genes*. 2024 25;15(2):157.
62. Zou S LJ, Si H, Huang D, Qi D, Pei X, Lu D, Huang S, Li Z. High-fat intake reshapes the circadian transcriptome profile and metabolism in murine meibomian glands. *Frontiers in Nutrition*. 2023; 16;10:1146916.
63. Kim SM NN, Earnest DJ. Role of proinflammatory cytokines in feedback modulation of circadian clock gene rhythms by saturated fatty acids. *Scientific reports*. 2019; 20;9(1):8909.
64. Martchenko A BP. Effects of obesogenic feeding and free fatty acids on circadian secretion of metabolic hormones: implications for the development of type 2 diabetes. *Cells*. 2021; 10(9):2297.
65. Duszka K, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors as molecular links between caloric restriction and circadian rhythm. *Nutrients*. 2020; 12(11):3476.
66. Maugeri A OJ, Vinciguerra M. Protein-rich or amino-acid only diets entrain the liver clock: Time to scrap insulin? *EBioMedicine*. 2018; 28:9-10.
67. Han Y SJ, Kwon SY, Park YJ. Effects of Dietary Protein Intake Levels on Peripheral Circadian Rhythm in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 5;25(13):7373.
68. Levy JL ME, Anthony TG. Dietary Protein Quality Influences Liver Circadian Rhythms in a GCN2-dependent Manner. *The FASEB Journal*. 2022; 36.
69. Patel SA VN, Makwana K, Chaudhari A, Kondratov R. Calorie restriction regulates circadian clock gene expression through BMAL1 dependent and independent mechanisms. *Scientific reports*. 2016; 12;6(1):25970.
70. Astafev AA PS, Kondratov RV. Calorie restriction effects on circadian rhythms in gene expression are sex dependent. *Scientific Reports*. 2017 29; 7(1):9716.
71. Acosta-Rodríguez V R-FF, Izumo M, Xu P, Wight-Carter M, Green CB, Takahashi JS. Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. *Science*. 2022; 10;376(6598):1192-202.

72. Eckel-Mahan K. The importance of "when" in calorie restriction-induced lifespan extension. *J Cardiovasc Aging*. 2023; 3(1):5.
73. McHill AW BM. Eating around the clock: Circadian rhythms of eating and metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 2024; 7:44.
74. Guo X, Wang H, Xu J, Hua H. Impacts of vitamin A deficiency on biological rhythms: Insights from the literature. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9:886244.
75. Maissan P, Carlberg C. Circadian Regulation of Vitamin D Target Genes Reveals a Network Shaped by Individual Responsiveness. *Nutrients*. 2025; 17(7):1204.
76. Lamnis L. *Regulation of circadian clock genes by UVB radiation and vitamin D: a pilot study in human epidermal keratinocytes during different stages of skin photocarcinogenicity*. Homburg/Saar, 2022.
77. Cai Z, Rui S, Huang N, Feng F, Luo Y. The role of vitamin D in sleep regulation: mechanisms, clinical advances, and future directions. *Frontiers in Nutrition*. 2025; 12:1595813.
78. Feeney KA, Hansen LL, Putker M, Olivares-Yañez C, Day J, Eades LJ, et al. Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature*. 2016; 532(7599):375-9.
79. Oike H, Oishi K, Kabori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current nutrition reports*. 2014; 3:204-12.
80. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults—recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021; 13(8):2764.
81. Gaspareto N, Previdelli AN, Laurentino GC, de Aquino RdC. Protein consumption: inadequacy in amount, food sources, and mealtime distribution in community-dwelling older adults. *Ageing International*. 2023; 48(1):132-45.
82. Das A, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Changes in micronutrient intake and factors associated with this change among older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *Public Health Nutrition*. 2021; 24(14):4454-65.
83. Kuzuya M. Effect of drugs on nutritional status and drug–nutrition interactions in older patients. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023; 23(7):465-77.
84. Walton JC, Walker WH, Bumgarner JR, Meléndez-Fernández OH, Liu JA, Hughes HL, et al. Circadian variation in efficacy of medications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 109(6):1457-88.
85. Burgess HJ, Emens JS. Drugs used in circadian sleep-wake rhythm disturbances. *Sleep medicine clinics*. 2022; 17(3):421-31.
86. Kaşkal M, Sevim M, Ülker G, Keleş C, Bebitoğlu BT. The clinical impact of chronopharmacology on current medicine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025; 398(6):6179-6191.
87. Heddes M, Altaha B, Niu Y, Reitmeier S, Kleigrew K, Haller D, et al. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis. *Nature communications*. 2022; 13(1):6068.
88. Butler TD, Gibbs JE. Circadian host-microbiome interactions in immunity. *Frontiers in immunology*. 2020; 11:1783.
89. Frazier K, Chang EB. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020; 31(1):25-36.
90. Lopez DEG, Lashinger LM, Weinstock GM, Bray MS. Circadian rhythms and the gut microbiome synchronize the host's metabolic response to diet. *Cell metabolism*. 2021; 33(5):873-87.
91. Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian disruption changes gut microbiome taxa and functional gene composition. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9:737.
92. Litichevskiy L. *The Effects of Aging on Circadian Rhythms and the Gut Microbiome*: University of Pennsylvania; 2024.
93. Altaha B, Heddes M, Pilorz V, Niu Y, Gorbunova E, Gigl M, et al. Genetic and environmental circadian disruption induce weight gain through changes in the gut microbiome. *Molecular metabolism*. 2022; 66:101628.
94. Zhen Y, Wang Y, He F, Chen Y, Hu L, Ge L, et al. Homeostatic crosstalk among gut microbiome, hypothalamic and hepatic circadian clock oscillations, immunity and metabolism in response to different light–dark cycles: A multiomics study. *Journal of Pineal Research*. 2023; 75(2):e12892.
95. Zeb F OT, Obaid RS, Naja F, Radwan H, Cheikh Ismail L, Hasan H, Hashim M, Alam I, Sehar B, Faris ME. Gut microbiota and time-restricted feeding/eating: a targeted biomarker and approach in precision nutrition. *Nutrients*. 2023; 15(2):259.
96. Camilion JV, Khanna S, Anasseri S, Laney C, Mayrovitz HN. Physiological, pathological, and circadian factors impacting skin hydration. *Cureus*. 2022; 14(8).
97. Meng R, Cao Y, Kong Y, Wang K, Yang Z, Jia Y, et al. Effects of circadian rhythm disorder on body composition in women aged 31–40 years. *Annals of Palliative Medicine*. 2021; 10(1):34049-349.
98. Zou H, Zhou H, Yan R, Yao Z, Lu Q. Chronotype, circadian rhythm, and psychiatric disorders: Recent evidence and potential mechanisms. *Frontiers in neuroscience*. 2022; 16:811771.
99. Jones SE, Lane JM, Wood AR, van Hees VT, Tyrrell J, Beaumont RN, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nature communications*. 2019; 10(1):343.
100. Ekiz Erim S, Sert H. The relationship between chronotype and obesity: A systematic review. *Chronobiology International*. 2023; 40(4):529-41.