

Nutrigenetik ve Epigenetiğin Longevity'deki Rolü: Yaş Almadan Yaşlanmak Mümkün mü? Epigenetik Saatimizi Geriye Alabilir miyiz?

The Role of Nutrigenetics and Epigenetics in Longevity: Is Aging without Growing Old Possible? Can We Reverse Our Epigenetic Clock?

 Gülsen MERAL^a

^aSerbest Hekim,
Londra, İngiltere

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülsen MERAL
Serbest Hekim,
Londra, İngiltere
gulsenmeral@drgulsenmeral.com

ÖZET Küresel yaşlanma olgusu ve 2050 yılına kadar 65 yaş ve üzeri insan sayısının 1,5 milyara ulaşması beklentisi göz önünde bulundurulmaktadır. Yaşlanan nüfusun, sağlık sistemlerine, sosyal güvenlik yapısına ve ulusal ekonomilere getirdiği zorluklar ise açıkça ortadadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün "Sağlıklı Yaşlanmaya İlişkin Küresel Eylem Planı" bağlamında, epigenetik mekanizmaların biyolojik yaşlanmaya etkisini vurgulamak önemlidir. Epigenetik değişiklikler, özellikle DNA metilasyonu, yaşlanma sürecini ve yaşa bağlı hastalıkları (diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve demans gibi) hızlandıran ya da yavaşlatan faktörler olarak ele alınmaktadır. DNA metilasyonu ve epigenetik değişikliklerin, kronolojik yaştan bağımsız olarak biyolojik yaşlanmayı nasıl şekillendirdiği, moleküler süreçler ve tek karbon metabolizması üzerinden incelenmektedir. Aynı zamanda, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin epigenetik yapıyı nasıl etkilediği, fiziksel aktivite, sigara ve alkol tüketiminin epigenetik saat üzerindeki olumsuz etkileri tartışılmıştır. Ayrıca, sağlıklı yaşlanmanın teşviki amacıyla epigenetik saatlerin biyolojik yaş tahmininde kullanımı ve kişiselleştirilmiş tıbbın sağladığı nutrigenetik temelli epigenetik yaklaşımın bu süreçteki rolü ele alınmıştır. Beslenme, probiyotikler ve vitamin takviyeleri, DNA metilasyonunu modüle ederek yaşlanma sürecine etkide bulunabilecek potansiyel faktörler olarak öne çıkmaktadır. Yaşlanma sürecinde genetik varyasyonların ve çevresel faktörlerin etkisiyle birlikte, epigenetik tedavi yaklaşımlarının hastalıkların önlenmesinde ve sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesinde rol oynayabileceği sonucuna varılmaktadır. Yaşlanma kaçınılmaz bir biyolojik olgudur, ancak bu süreç insanlarda sağlıklı bir yaşam tarzı ile geciktirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik saat; nutrigenetik; yaşlanma; beslenme

ABSTRACT The global phenomenon of ageing and the expectation that the number of people aged 65 and over will reach 1.5 billion by 2050 is well recognized. The challenges that an ageing population poses to health systems, social security structures and national economies are evident. In the context of the World Health Organization's "Global Action Plan on Healthy Ageing", it is important to emphasize the impact of epigenetic mechanisms on biological ageing. Epigenetic changes, especially DNA methylation, are considered as factors that accelerate or slow down the aging process and age-related diseases (such as diabetes, cancer, cardiovascular diseases and dementia). How DNA methylation and epigenetic changes shape biological aging independent of chronological age is examined through molecular processes and single carbon metabolism. In addition, how lifestyle and environmental factors affect the epigenetic structure and the negative effects of physical activity, smoking and alcohol consumption on the epigenetic clock were discussed. In addition, the use of epigenetic clocks in biological age estimation to promote healthy aging and the role of nutrigenetics-based epigenetic approach provided by personalized medicine in this process were discussed. Nutrition, probiotics and vitamin supplements stand out as potential factors that may affect the aging process by modulating DNA methylation. Together with the influence of genetic variations and environmental factors in the aging process, it is concluded that epigenetic treatment approaches may play a role in preventing diseases and promoting healthy aging. Aging is an inevitable biological phenomenon, but this process can be delayed by a healthy lifestyle.

Keywords: Epigenetics clock; nutrigenetics; aging; nutrition

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Meral G. Nutrigenetik ve epigenetiğin longevity'deki rolü: Yaş almadan yaşlanmak mümkün mü? epigenetik saatimizi geriye alabilir miyiz? Akman A, editör. Dermatolojide ve Kozmetolojide Genetik ve Epigenetik Gelişmeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2024. p.143-51.

Yaşlanan nüfus küresel bir olgu haline gelmiş olup, 2050 yılına kadar 65 yaş ve üzeri insan sayısının 1,5 milyara ulaşması öngörülmektedir. Azalan doğum oranları ile artan yaşam sürelerinin birleştiği negatif demografik büyüme eğilimi gösteren ülkelerde,

giderek artan sayıda insanın emekli olması, sosyal desteğe ve daha fazla sağlık hizmetine ihtiyaç duyması, dünya çapında ulusal ekonomiler için ciddi bir zorluk oluşturmaktadır.¹ Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yaşlanan nüfusların yarattığı zorluklara değinmenin önemini kabul ederek sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmeyi, yaşlı bireylerin sağlık hizmetlerine erişimini artırmayı ve yaşlı dostu ortamların geliştirilmesini desteklemeyi amaçlayan "Sağlıklı Yaşlanmaya İlişkin Küresel Eylem Planı"nı başlatmıştır.²

Yaşlanma, biyolojik sistemlerin tüm seviyelerini etkileyen sistemik bir süreçtir ve diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve demans gibi yaşa bağlı dejeneratif hastalıkların görülme sıklığının artmasıyla karakterize edilir.³ 2023 yılında Lopez-Otin ve ark. tarafından yapılan kapsamlı bir inceleme, bu karmaşık süreci karakterize etmek için yaşlanmanın oniki özelliğini içeren ayrıntılı bir çerçeve önermiştir. Bu ayırt edici özellikler arasında epigenetik değişiklikler, telomer yıpranması, genomik istikrarsızlık, proteostaz kaybı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hücre yaşlanma, kök hücre tükenmesi, düzensiz besin algılaması, değişen hücreler arası iletişim, engelli makrotofaji, kronik inflamasyon ve disbiyoz yer alır.⁴ Epigenetik değişikliklerin biyolojik yaşlanmaya, kronolojik yaşa ve yaşlanmayla ilişkili bozukluklara katkıda bulunduğu artık genel olarak kabul edilmektedir.

EPİGENETİK VE EPİGENETİK MEKANİZMALAR

Epigenetik, DNA'nın (deoksiribonükleik asit) kodlama dizisini değiştirmeden gen ifadesini düzenleyerek belirli genlerin nasıl ve ne zaman açılıp kapatılacağını belirler.⁵ Epigenetik, DNA metilasyonu (DNAm), histon modifikasyonu ve kodlanmayan RNA ile epigenetik süreçleri kapsayan birbirleriyle bağlantılı mekanizmaları içermektedir. Epigenetik mekanizmaların yaşlanmadaki rolünde özellikle DNA metilasyonu önem kazanmıştır. DNA metilasyonu, bir DNA metiltransferaz ailesi tarafından katalize edilen sitozin bazının 5 karbonlu pozisyonuna bir metil grubunun eklenmesinden sorumlu olan, üzerinde en çok çalışılan epigenetik süreçtir. DNAm genellikle bir CpG (sitozin-fosfat-guanin) bölgesinde, yani 3' guanin nükleotidinin doğrudan yukarı akışında bulunan bir 5' sitozin nükleotidi üzerinde meydana gelir.⁶ DNAm ile yakından ilişkili bir epigenetik modifikasyon, metilin bir hidroksimetil grubuna (CH₂-OH) hidroksilasyonu ile ayırt edilen DNA hidroksimetilasyonu (DNAhm). On-on bir translokasyon (TET) enzimleri, 5-metilsitozinin 5-hidroksimetilsitozine hidroksilasyonunu katalize eden üç proteinden (TET1, TET2, TET3) oluşan bir ailedir. 5-mC'nin 5-hmC'ye dönüşümüne TET'ler aracılık eder.

DNAm genellikle gen susturulmasına yol açar, ancak bu fenomen demetillenmiş bir durumda tersine döner. DNAm ve DNAhm'nin yaşam boyunca dokuların gelişimini ve işlevini şekillendirmek için birlikte çalışması mümkündür. Yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri, DNMT (DNA metiltransferaz) seviyelerindeki yaşa bağlı düşüşler ve düşük metil donör besin maddesi veya yüksek homosistein seviyeleri ile birlikte sinerjik olarak ağırlaşır. Bu, daha sonra anormal gen ekspresyonunu artırır. TET enzimleri, embriyonik gelişim için hayati önem taşıyan ve embriyonik genom aktivasyonu yoluyla değiştirilebilir. Yaşlanma bu enzimleri de değiştirebilir.⁷

Tek karbon metabolizması, DNA'nın metilasyonunu düzenler ve S-adenosilmetiyonin'i (bir özel metil donör) ve S-adenosilhomosistein'i (bir metiltransferaz inhibitörü) oluşturur. Bu, DNA metilasyonunu etkileme potansiyeline sahiptir. Tek karbonlu metabolizmada dengeyi korumak, metilasyon reaksiyonları, DNA sentezi ve onarımı, antioksidan üretimi ve homosistein giderimi gibi çok sayıda biyolojik süreci içerir. S-adenosilmetiyonin üretimi, tek karbon metabolizmasının önemli bir bileşenidir. S-adenosilmetiyonin, DNA'ya küçük moleküller, amino asitler, lipitler, nörotransmitterler, histonlar ve amino asitler dahil olmak üzere proteinlerden geçer. Biyolojik metilasyonlar, insan vücudundaki tüm hücrelerde meydana gelen ve gen ekspresyonunu, protein işlevlerini, iyileşme süreçlerini, hücre enerjisini, nörolojik işlevleri, karaciğer detoksifikasyonunu ve bağışıklık sistemini yöneten evrensel biyokimyasal süreçlerdir. Bu nedenle, vücut işlevlerini sürdürmek için biyolojik metilasyonlar çok önemlidir.⁸

Tek karbon metabolizması özellikle folat ve B vitaminleri (B12, B6 ve B2) gibi besin maddeleri ile DNA metilasyonu arasında bağlantı kuran kritik bir biyokimyasal yoldur. Bu yol, pürin ve timidin sentezi için metil grupları sağlar ve DNA, RNA ve histon metilasyonu gibi biyolojik metilasyon tepkimelerini destekler. Diyetle alınan folat ya da sentetik formu olan folik asit, sırasıyla 5-metiltetrahidrofolat (5-mTHF) ve dihidrofolata (DHF) dönüştürülür ve ardından tetrahidrofolata (THF) çevrilir. Tetrahidrofolat, daha sonra 5,10-metilentetrahidrofolata dönüştürülür ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından, B2 vitamini (riboflavin) kofaktörlüğünde, 5-mTHF'ye dönüştürülür. 5-mTHF, homosisteinin metiyonine yeniden metilasyonu için tek karbon birimini bağışlayarak demetile edilir. Bu işlem metiyonin sentaz (MTR) aracılığıyla B12 vitamini kofaktörlüğünde gerçekleştirilir. 5,10-metilentetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD1), tetrahidrofolatın 10-formil, 5,10-metenil ve 5,10-metilen türevlerine

dönüşümünü katalize eder ve bu türevler, de novo pürin ve pirimidin sentezi için kofaktör olarak kullanılır. Kolin-betain yolu ise, homosisteine bir metil grubunun betain'den aktarılmasını içeren ve B6 vitamini bağımlı bir reaksiyon olan, dimetilglisin (DMG) ve metiyonin üretimini sağlayan paralel bir yoldur. Tek karbon metabolizmasında yer alan genlerdeki yaygın polimorfizmler, özellikle MTHFR C677T polimorfizmi, enzim aktivitesinde azalmaya ve homosistein seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Bu durum, özellikle 677TT genotipine sahip bireylerde, SAM (S-adenosil metionin) konsantrasyonlarını bozarak DNA metilasyonunu etkileyebilir. (Amenyah, Ward, Strain, McNulty, Hughes, Dollin et al., 2020) DNA metilasyonu, sitozin (C) ve guanin (G) çiftlerinin sırasıyla sıralandığı ve sitozin-fosfat-guanin (CpG) dizilerinin yoğun olduğu alanlarda gerçekleşir. CpG adacıkları koruma altındadır ve genlerin promotor bölgelerinde yerleşir. Bir organizmanın gelişimi ve devamı için sürekli olarak ifade edilmesi gereken ve düzenleyici genlerde bulunan CpG adacıkları, DNA metilasyonuna karşı dirençlidir. CpG adacıkları sadece promotor bölgelerde değil, diğer bölgelerde de bulunur, bu da genomik stabiliteyi ve metillenmesini sağlar.⁹

EPİGENETİK DRİFT

Yaşlanma süreci boyunca, DNAm seviyeleri eşit olmayan şekilde değişir, bu da küresel hipometilasyonu ve lokusa özgü hipermetilasyonu gösterir.¹⁰ Epigenetik drift, yaşlandıkça epigenetik işaretlerin zamanla nasıl değiştiğini ve bu değişikliklerin yaşa bağlı hastalıkların ortaya çıkışında nasıl rol oynayabileceğini anlamak açısından önemlidir. Epigenetik drift, zamanla genomun büyük bir kısmını etkileyerek biyolojik yaşlanmaya yol açar. Bireyler farklı hızlarda yaşlanır ve yaşam tarzı faktörleri yaşlanma sürecini etkilemektedir. Özdeş ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, genetik olarak aynı olan bireylerde bile epigenetik işaretlerin nasıl farklılık gösterebileceğini ve yaşam tarzı faktörlerinin bu değişiklikler üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu durum, özdeş ikizlerde DNAm işaretlerinin yaşla birlikte giderek daha fazla farklılaştığının gözlemlenmesiyle gösterilmiştir. Tek yumurta ikizleri ortak bir genotipi paylaşır ancak yapılan çalışmalarda çocukluk döneminde ikizlerin epigenetik olarak benzer olduğunu bulurken, daha yaşlı ikizlerin DNAm'unun toplam içeriği ve dağılımında önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.¹¹ Moleküler ve robotik teknolojilerdeki ilerlemeler, bilim adamlarının yaşlanmanın moleküler nedenlerini incelemesine ve bu süreci yavaşlatmaya, hatta tersine çevirmeye yönelik hipotezler oluşturmasına olanak sağlamıştır. Yaşlanmaya bağlı değişiklikleri geciktirmek veya tersine

çevirmek için epigenetik tedavilerin potansiyel kullanımına olan ilgi artmaktadır.¹

EPİGENETİK SAAT

Epigenetik değişimlerin yaşlanmada oynadığı kritik rolün farkındalığı arttıkça, DNA metilasyon kalıpları, epigenetik saat olarak adlandırılan biyolojik yaşın bir ölçüsü olarak kullanılmıştır. Yaşlanmanın bir biyobelirteci olarak sağlıklı yaşlanmayı yönetmek için yararlı bir araç olarak Horvath saati, Hannum saati, DNA PhenoAge ve DNA GrimAge dahil olmak üzere çeşitli epigenetik saatler ortaya çıkmaya devam etmektedir.¹² Bu gelişen bilimsel alanda, yaş, DNA metilasyon seviyelerine dayalı biyolojik bir test gerçekleştirilerek tahmin edilebilir. Biyolojik yaş, kronolojik yaştan ayırt edilmelidir. Kronolojik yaş, bireyin doğumundan bu yana geçen zamanı ifade ederken, biyolojik yaş biyolojik fonksiyonların azalmasıyla ilişkilidir. Sağlıklı bir yaşam tarzına sahip bir bireyin biyolojik ve kronolojik yaşları eşleşmelidir. Ancak, stres ve alkol kullanımı gibi çevresel faktörlere maruz kalma biyolojik yaşın artmasına neden olur. Epigenetik saatler, epigenetik yaşlanmayı ölçer ve incelenen CpG alanlarına bağlı olarak hem kronolojik hem de biyolojik yaş hakkında bilgi sağlayabilir.¹³ Steve Horvath 2013 yılında Horvath'ın epigenetik saati adında, özellikle de doku ve hücre tipinin DNA metilasyon yaşını tahmin etmeyi sağlayan bir epigenetik saat yöntemi bulmuştur. Bu saat çeşitli doku ve hücre tiplerinde tanımlanan 353 CpG bölgesine dayanmaktadır.¹⁴

Steve Hannum ve meslektaşları tarafından 2013 yılında geliştirilen Hannum'un epigenetik saati, epigenetik alanında, özellikle de biyolojik yaşlanma bağlamında önemli bir ilerlemedir. Hannum'un epigenetik saati, yetişkin tam kan örneklerinden alınan DNA'daki 71 CpG bölgesinden türetilen tek bir doku tahmincisidir. Bu saat için, yaşları 19 ile 101 arasında değişen 656 insan bireyin tam kanından 450.000'den fazla CpG işaretleyicisinde yapılan ölçümleri kullanarak nicel bir yaşlanma modeli oluşturulmuştur. Sonuçlar, yaş ve öngörülen yaş arasında 4,9 yıllık bir hata ile oldukça doğruydur.¹⁵

GrimAge, DNA metilasyon modellerine dayalı olarak yaşam süresini ve sağlık durumunu tahmin etmek için geliştirilmiş bir epigenetik saattir. 2019'da tanımlanan GrimAge, biyolojik yaşlanmanın kapsamlı bir değerlendirmesini sağlamak için plazma proteinlerinin DNA metilasyonuna dayalı tahmin edicileri ve kendi kendine bildirilen sigara içme geçmişi dahil olmak üzere çoklu biyolojik belirteçleri entegre eder. Birçok çalışma GrimAge'in orijinal versiyonunun mortalite ve morbidite riskini öngördüğünü göstermiştir. GrimAge'in 2. versiyonuna ulaş-

mak için, klinikte yaygın olarak kullanılan plazma proteinleri için DNAm tabanlı iki ek geliştirildi. GrimAge2'nin ölüm zamanı, koroner kalp hastalıkları zamanı, konjestif kalp yetmezliği zamanı ve böbrek, akciğer, metabolizma, bilişsel davranış, lipid ve yaşamsal belirtilerle ilgili işlev bozuklukları ve bilgisayarlı tomografiden gözlenen yağlanma ölçümleri gibi yaşla ilgili bir dizi durumla ilişkilerin değerlendirilmesi açısından GrimAge'den daha iyi performans gösterdiğini ortaya koymuştur.^{16,17}

Yeni bir biyolojik yaş ölçütü olan fenotipik yaş (PhenoAge), klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan kan örneklerinden elde edilen kronolojik yaş ve biyobelirteçleri içeren doğrulanmış bir biyolojik yaş ölçüsüdür. Yeni bir biyolojik yaş ölçütü olan fenotipik yaş (PhenoAge), klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan kan örneklerinden elde edilen kronolojik yaş ve biyobelirteçleri içeren doğrulanmış bir biyolojik yaş ölçüsüdür. PhenoAge, yirmi bir klinik değişken kullanılarak geliştirilmiştir. Bu değişkenler arasında C-reaktif protein olan 513 CpG segmenti ve albümin, glikoz, kreatinin, beyaz kan hücresi sayısı, beyaz kan hücreleri arasındaki lenfosit oranı, ortalama kırmızı kan hücresi hacmi, kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği ve alkalin fosfataz bulunur. yaşlanma ile ilişkili. Sonuç olarak, PhenoAge'in DNA metilasyon kullanımı, aynı yaşta insanlar arasında hastalık ve ölüm riski gibi yaşa bağlı durumların tahmin edilmesinde yararlıdır.¹⁸

Ayrıca PhenoAge'in bir hastalık veya morbidite ölçüsünden daha fazlası olduğu kanıtlanmıştır; bunun yerine, hastalıklar klinik olarak belirgin hale gelmeden önce yaşlanmanın etkisini izleyen bir belirteç olabilir. PhenoAge klinik öncesi yaşlanmayı ve gelecekteki hastalık/ölüm riskini yakalayabilir, müdahale etkinliğinin değerlendirilmesini kolaylaştırabilir ve onlarca yıllık takip ihtiyacını ortadan kaldırabilir.¹⁹⁻²¹ Mevcut epigenetik saatler, belki de DNA metilasyonu çocuklarda çok daha hızlı değiştiği için pediatrik yaş aralığında çok doğru sonuçlar vermemektedir. Bu önemli boşluğu ele alarak, pediatrik bukkal epitel hücrelerine özgü DNA metilasyon yaşını tahmin etmek için hassas bir araç olarak PedBE saati oluşturulmuştur. Bu saat, sağlıktan hastalığa uzanan spektrumda çocuk gelişimiyle geniş ölçüde ilgili epigenetik çalışmalar için standart referans olma potansiyeline sahiptir.²² Her yıl yeni epigenetik saatler keşfedilmektedir ve bu sayı 2024 yılı itibarıyla 15-20'ye ulaşmıştır, bu da bu alandaki hızlı gelişimi göstermektedir. Örneğin yeni bir epigenetik gebelik yaşı saati bulunmuştur. Bu model, CpG'lerle yapılan analizlerde, embriyo transfer tarihi bilinen yenidoğanlarda doğrulanmıştır. DNA metilasyonunun gebelik yaşını doğru bir şekilde tahmin edebileceğini ortaya koymuştur.²³

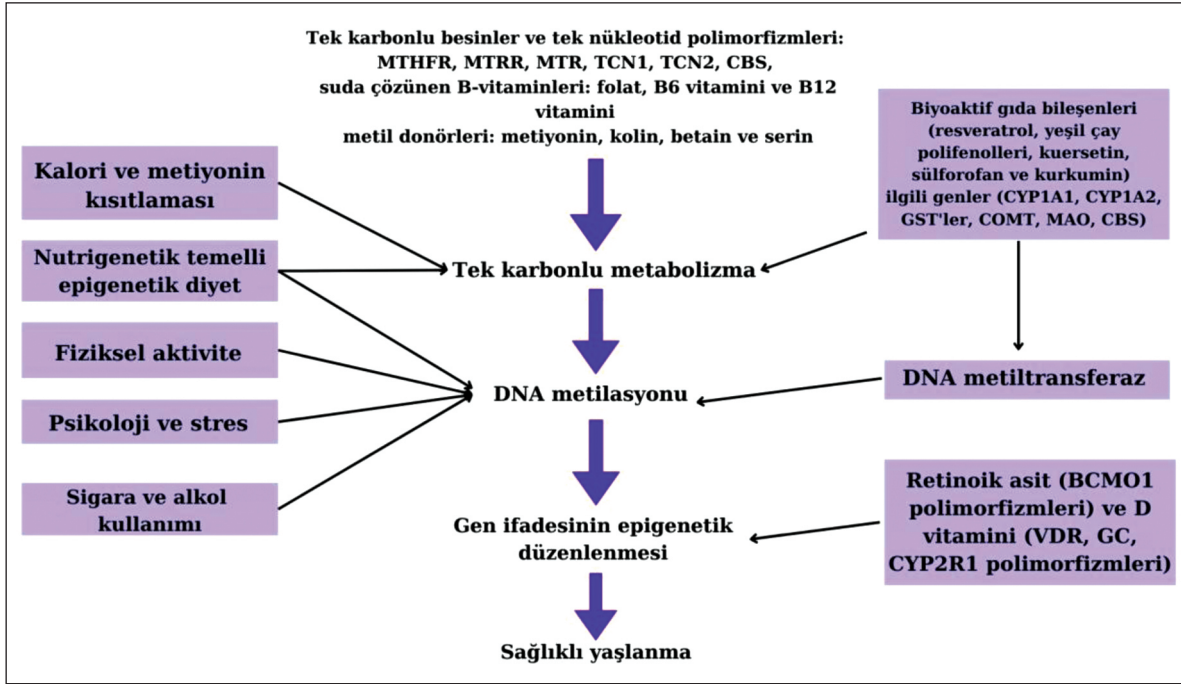
EPIGENETİK SAAT VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Sigara, alkol tüketimi, egzersiz ve diyet gibi yaşam tarzı faktörleri, DNA metilasyonunu etkileyerek epigenetik saat üzerinde değişikliklere yol açabilir, bu da biyolojik yaşlanma sürecini hızlandırabilir veya yavaşlatabilir. Sigara içmek insan solunum organlarının epigenetik yaşını hızlandırabilir, ancak etki organlar arasında değişir ve sigarayı bırakarak tersine çevrilebilir.²⁴ Halen sigara içenler, hiç sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanseriyle ilişkili genlerde bulunan 11 lokustaki DNA metilasyonunda %0,74-2,4 oranında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.²⁵ Düzenli içki içenlerde de epigenetik yaş hızlanması incelenmiş ve alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin biyolojik olarak sağlıklı seçilen kontrol gruplarından ortalama 2,2 yıl daha yaşlı olduğu ortaya koyulmuştur.²⁶ Burdan anlaşılmaktadır ki sigara ve alkolün bırakılması, hızlanan biyolojik yaşlanmanın azaltılmasında etkilidir. Çevresel faktörlerin epigenetik saat ve DNA metilasyonuna etkisi gösterilmiştir (Şekil 1).

EPIGENETİK DİYET

Epigenetik üzerinde kanıtlanmış bir etkisi olan en iyi bilinen diyet müdahalesi kalori kısıtlamasıdır (Şekil 1). İki yıl boyunca obez olmayan 220 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen çalışmada, %25'lik kalori kısıtlamasının yaşlanmanın biyobelirteçlerinde ölçülebilir değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.²⁷ Kalori, karbonhidrat ve metiyonin kısıtlamaları sağlıklı yaşlanmayı destekler. S-adenosilmetiyonin, glutatyon ve sistein gibi moleküllerin sentezinde metiyonin, yaşlanmayı önemli ölçüde etkileyen esansiyel bir amino asittir. Protein sentezini başlatmada da çok önemlidir. Metiyonin, yenidoğanlar ve büyüyen çocuklar için gerekli olsa da, yaşlı bireylerde kalp hastalıkları ve kanser gibi yaşa bağlı hastalık riskini azaltmak için yaşlı bireylere sınırlı olarak verilmelidir.²⁸ Metionin eksikliği son zamanlarda uzun ömür ve metabolik sağlık ile ilişkilendirilmesine rağmen, bu durumun nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Metionin kısıtlaması nedeniyle değişen S-adenosilmetionin ve S-adenosilhomosistein havuzları ve ardından meydana gelen DNA metilasyon değişiklikleri olası mekanizmalar olarak öne sürülse de, bununla ilgili kanıtlar hala tartışmalıdır (Şekil 1).⁸

Beslenme, protein fosforilasyonu, transkripsiyon sonrası modifikasyonlar, mikroRNA, transkripsiyon sonrası modifikasyonlar, retinoik asit ve D vitamini reseptörleri gibi; DNA'daki reseptörleri doğrudan işgal edenler de dahil olmak üzere gen ekspresyonunu çeşitli şekillerde etkileyebilir (Şekil 1).⁸ Biyolojik yaşı etkileyen çeşitli diyet



ŞEKİL 1: Çevresel faktörlerin tek karbon metabolizması ve DNA metilasyonu süreçlerindeki etki mekanizmaları.

Tek karbon metabolizmasının beslenme, genetik polimorfizmler ve epigenetik süreçler üzerindeki etkilerini özetlemektedir. Tek karbonlu besinler (folat, B6, B12 vitaminleri gibi) ve tek nükleotid polimorfizmleri (MTHFR, MTRR, MTR vb.), tek karbonlu metabolizmayı düzenleyen ana faktörlerdir. Bu süreç DNA metilasyonu üzerinde kritik bir rol oynar ve metil donörleri aracılığıyla DNA bütünlüğünü ve gen ifadesinin epigenetik düzenlenmesini etkiler. Ayrıca, biyolojik aktif bileşenler (quercetin, resveratrol gibi) ve DNA metiltransferazlar da bu mekanizmada yer alarak sağlıklı yaşlanmayı teşvik eder. Epigenetik temelli diyet ve nutrigenetik yaklaşımlar, kişiye özel beslenme stratejileri geliştirilmesinde önemli bir role sahiptir.

faktörleri ortaya çıkmakta ve epigenetik saat modelleri, diyet ile yaşa bağlı hastalıklar arasındaki karmaşık etkileşimi çözmeye yardımcı olmaktadır.⁶ Folat, B6 ve B12 vitaminleri gibi suda çözünür B vitaminleri, tek karbonlu metabolizmada birden fazla adım için koenzim görevi görür. Kolin, betain, metiyonin ve serin metil, suda çözünür B vitaminleri olarak işlev görür. Sonuç olarak, bu tek karbonlu besinler yaşla ilgili DNA metilasyonunu değiştirebilir ve ardından yaşla ilgili fizyolojik ve patolojik süreçleri değiştirebilir. Sonuç olarak, besinlerin yaşa ilişkili DNA metilasyon değişikliklerini değiştirmesi ve yaşa ilişkili bozuklukların gelişimini azaltması beklenmektedir. Bu, ömrü ve sağlık süresini uzatacaktır.⁸ Tek-karbon metabolizmasında temel kofaktörler olan folat ve ilgili B vitaminleri, epigenetik yaşı değiştirebilen faktörler olarak öne çıkmaktadır. Besinlerin, özellikle de B vitaminlerinin sağlık ve hastalıkta DNA metilasyonu üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların hacmi artmaya başladıkça, bu besinlerin DNA metilasyon yaşını ve yaş hızlandırmayı modüle etmedeki temel rolünü anlamak kritik öneme sahiptir. B vitaminlerinin teminindeki dengesizlikler veya poli-

morfizmler ile çeşitli düzenleyici enzimler arasındaki etkileşimler, DNA metilasyonunda bozulmalara yol açabilir ve bu da epigenetik yaşı ve hastalık duyarlılığını etkileyebilir.⁶

Nutrigenetik ve nutrigenomik olarak hassas tıpta genetik yapılarına göre kişiye özel yaklaşım ile epigenetik süreçleri yönetmek öngürülebilmektedir. Çalışmalarda, MTHFR 677CC genotipine sahip bireylerde küresel DNA metilasyon seviyelerini artıran folat ve B12 vitamini takviyesini bulmuştur. Ancak, enzim aktivitesi azaltılmış varyant 677TT genotipine sahip bireylerde bu artış olmuyor. Tek karbonlu metabolizmada MTHFR çok önemlidir çünkü 5-metiltetrahidrofolat (transmetilasyon yolu için folat) ve 5-metilentetrahidrofolat (nükleotid sentezi için folat) oranları belirler.²⁹ Bu SNP'lerin, genlerin kendi metilasyon seviyelerini nasıl etkilediği, MTHFR, MTR ve MTRR gibi tek karbon metabolizmasında kritik olan genlere odaklanarak incelenmiştir. Ek olarak, alkol tüketimi ve folat takviyesi gibi yaşam tarzı değişkenlerinin bazı metilasyon bölgeleri ile ilişkili olduğu ve gen ekspresyonlarını etkilediği bulunmuştur.³⁰

Yaşlanma süreçlerini etkileyen önemli bir faktör olan homosistein yükseklik risk analizlerini kişiye özel nutrijenetik testler ile öngörmek ve önlemek mümkün görülmektedir. Metionin tarafından metabolize edilen Homosistein (Hcy), kükürt içeren protein dışı bir amino asittir. Plasmada artan Hcy seviyesi, hiperhomosistemin, kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar için ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilir.³¹ Çalışmalar, homosistein seviyelerinin yaşlanmayla birlikte arttığını göstermektedir. Genel olarak, böbrek fonksiyonlarının yaşla birlikte azalmasının bir sonucu olarak plazma homosisteinin böbreklerden atılması, tek karbonlu besinlerin alımının azalması, metionin döngüsünün düzensizleşmesi ve homosistein remetilasyonu ve transsülfürasyonunun azalmasıdır. Bozulmuş homosistein metabolizması sonucunda kanda yükselen homosistein hücreye geri girer. S-adenozilhomosistein hidrolaz tarafından katalizlenen reaksiyonu tersine çevirerek S-adenozilhomosisteine dönüşür ve DNA'ya metil transferini engeller. Tek karbonlu besinler, örneğin folat, B6 vitamini ve B12 vitamini, plazma homosistein seviyelerini düşürebilir.⁸ Nutrigenetik testler, tek karbon metabolizması ve homosistein yollarında yer alan belirli gen varyantlarını (örneğin, TCN2, CBS, MTHFR, MTRR, TCN1) belirleyerek kişiye özel takviye önerileri yapılmasına olanak sağlar. Bu takviyeler arasında B6, B9, B2, B12 gibi vitaminler yer alabilir ve homosistein seviyesini düşürmeye yardımcı olabilir (Şekil 1). Sonuç olarak, nutrijenetik temelli homosistein artışı riskinin analizi yapılarak, kişiye özel takviye stratejileri ile epigenetik süreçlerin olumlu yönde etkilenmesi mümkündür.³²

D3 vitamini reseptörleriyle etkileşimi ve bireyin D vitamini aktif metabolitlere dönüştürme yeteneği, D vitamini takviyesine verilen yanıtları değiştirebilir. D vitamini eksikliği riski taşıyan popülasyonların belirlenmesi için, D vitamini ile ilişkili genlerdeki yaygın genetik varyantların araştırılması çok önemlidir. Bu durumda, nutrijenetik olarak D vitamini eksikliği riski taşıyan kişilerin taranması, kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin uygulanmasına ve popülasyon genelinde D vitamini durumunun iyileştirilmesine yardımcı olabilir. D vitamini metabolizmasında görev alan protein ve enzimleri kodlayan GC, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 ve VDR genindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), özellikle dolaşımdaki D vitamini seviyelerini etkileyebilecek bir faktör olabilir (Şekil 1). Sonuç olarak, D vitamini takviyesi ile ilgili nutrijenetik ve nutrigenomik araştırmaların sonuçları, kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerinin uygulanmasından önce dikkatlice incelenmelidir. D vitamini eksikliğini önlemek ve kişilerin beslenme planlarını en üst düzeye çıkarmak için bu yöntem etkili olabilir.^{33,34}

Nutrigenetik temelli epigenetik yaklaşımlara göz atacak olursak D vitamini, aktif D vitamini (kalsitriol veya 1,25(OH)2D3) ve VDR/retinoik asit reseptörü ile etkileşime girerek, insanlarda 3000'den fazla genin transkripsiyonuna yol açar.³² β -karotenin retinaya dönüşümünden sorumlu anahtar enzim β -karoten 15,15'-monoksijenazdır (BCMO1). β -Karoten, diyetle en bol bulunan provitamin A karotenoididir ve β -karotenden kaynaklanan retinoidlerin ~%95'i bu yol tarafından üretilir. β -karotenin A vitaminine dönüşümünün sağlıklı bireylerin %45'inde oldukça değişken olduğu bildirilmiştir. Nutrigenetik temelli kişisel yaklaşımlarda, BCMO1 genetik varyantları β -karotenin dönüşümünde enzim aktivitesinde %48 ila %59 arasında azalmaya neden olarak epigenetik süreçleri etkileyebilir. Bu nedenle provitamin A takviyeleri için gelecekteki önerilerde genetik değişkenliğin dikkate alınması gerektiğini gösterilmiştir.³⁵

Gen ifadesini etkileyen beslenme faktörlerinden D vitamini eksikliği ile ilişkili çeşitli hastalıklar göz önüne alındığında, sağlıklı (biyolojik) yaşlanma sürecindeki rolünün daha iyi anlaşılması gerekmektedir. D vitamini takviyesi ile epigenetik yaşlanma arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda belirgin olarak ortaya konulmuştur. DNA metilasyon yaşı (DNAm age) ve yaşlanma hızlanması kullanılarak yapılan ölçümler, epigenetik yaşlanmanın biyolojik yaşlanmadan nasıl etkilendiğini anlamaya olanak tanır. Yapılan araştırmalar, D vitamini eksikliği olan bireylerde epigenetik yaşlanmanın hızlandığını ve D vitamini takviyesinin bu süreci yavaşlattığını göstermektedir. Özellikle "7-CpG" ve "Horvath'ın epigenetik saatleri" kullanılarak yapılan ölçümler, D vitamini takviyesi alan bireylerde biyolojik yaşlanmanın ortalama olarak 2.6 yıl daha yavaş ilerlediğini ortaya koymaktadır. Aynı şekilde, Horvath saati ile yapılan ölçümlerde de yaşlanmanın 1.3 yıl daha yavaş olduğu tespit edilmiştir.³⁶ Aynı zamanda, VDR (D vitamini reseptörü) genetik varyantlarının da bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyomu ile ilgili etkileri değerlendirilmiş ve VDR'nin bağırsak mikrobiyotasını ilişkisine dikkat çekilmiştir.³² Bağırsak mikrobiyotasına katkı olarak probiyotik kullanımının D vitamini seviyelerini artırabileceği de gösterilmiştir. Özellikle *Lactobacillus reuteri* gibi probiyotiklerin, dolaşımdaki 25(OH)D seviyelerini artırdığı belirlenmiştir.³⁷ Aynı zamanda, *Lactobacillus GG* ve *Lactobacillus plantarum* gibi probiyotiklerin de VDR (Vitamin D reseptörü) protein ekspresyonunu ve transkripsiyonel aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir. Bu mekanizma, probiyotiklerin hem D vitamini seviyelerini artırma hem de bağışıklık sistemini güçlendirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.³⁸

EPİGENETİK DİYETİN EPİGENETİK SAAT ÜZERİNE ETKİSİ

Beslenme epigenomiği, beslenmenin sağlık ve yaşam süresini önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermiştir. Tek karbon metabolizmasındaki bozulmaların DNA metilasyonunu nasıl etkilediğine dair yeni bilgiler ve beslenme müdahalelerinin epigenom çapındaki çalışmalarından elde edilen veriler, sağlıklı yaşlanma ve hastalık sırasında beslenmenin metilomu nasıl etkilediğine dair daha iyi bir anlayış sağlar. Epigenetik saatler, önleme ve tedavi yöntemlerinin dünya çapında yaşlanan bir nüfusun sağlık süresini nasıl artırdığına dair ek heyecan verici bilgiler sağlar. Epigenetik saatler, bireyin beslenme alışkanlıklarının biyolojik yaş üzerindeki etkisini göstermektedir.⁶

Yapılan bir çalışmada Metilasyonu destekleyen bir diyet ve yaşam tarzı programını tamamlayan altı kadından oluşan bir vaka serisinde; diyet, uyku, egzersiz ve rahatlama rehberliği, tamamlayıcı probiyotikler ve bitkisel besinler ile beslenme koçluğunu içeren 8 haftalık bir program oluşturulmuştur. Bu vaka serisinde sunulan diyet programı, metilasyonu destekleyici besinlerle zenginleştirilmiş bir beslenme planı sunmaktadır. Günlük diyet kapsamında; koyu yeşil yapraklı sebzeler, turpgillerden sebzeler, renkli sebzeler, kabak çekirdeği, ay çekirdeği, pancar ve haftada üç kez karaciğeri destekleyen takviyeler ile haftada 5-10 yumurta gibi gıdalar önerilmiştir. Ayrıca, probiyotik takviyesi ve yeşil sebze tozu da günlük beslenmeye dahil edilmiştir. Diyetin yanı sıra, egzersiz (en az 30 dakika), nefes egzersizleri (günde iki kez), 7 saat uyku ve 12 saatlik oruç tutma (gece açlığı) gibi sağlıklı yaşam alışkanlıkları da desteklenmiştir. Katılımcıların günlük su hedefi ise 8 bardak olarak belirlenmiştir. Metilasyonu destekleyen bir diyet ve yaşam tarzı programını tamamlayan altı kadından oluşan bu vaka serisi, diyet, uyku, egzersiz ve rahatlama rehberliği, tamamlayıcı probiyotikler ve bitkisel besinler ile beslenme koçluğunu içeren 8 haftalık bir programdan oluşmuştur. Başlangıçta ve 8 haftalık dönemin sonunda kan örnekleri üzerinde DNA metilasyonu ve biyolojik yaş analizi Horvath DNAmAge saati (2013) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gözlem sonunda katılımcıların epigenetik yaşlarında ortalama 4,60 yıl (0,0-11,0 yıl aralığı) azalma görülmüştür.³⁹ Prostat kanseri olan erkeklerde 3 aylık bir diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile gen ekspresyonunda nasıl değişiklikler olduğunu inceleyen bir çalışma yapılmıştır, düşük riskli prostat kanserine sahip 30 erkek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar ameliyat veya radyasyon tedavisi yerine, düşük yağlı bitki bazlı bir diyet, egzersiz, stres yönetimi ve sosyal destek gibi yaşam tarzı değişiklikleri uygulamışlardır. Bu müdahaleler sonrasında,

prostat dokularından elde edilen genlerin ekspresyonunda belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Özellikle, 48 genin ekspresyonu artarken, 453 genin ekspresyonu azalmıştır. Bu değişiklikler arasında RAN ve SHOC2 gibi tümör gelişimi ile ilişkili bazı genlerin baskılandığı bulunmuştur. Ayrıca, bu yaşam tarzı değişikliklerinin IGF1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1) gibi yolları etkileyerek, kanser hücrelerinin büyümesini azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, kapsamlı diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin prostat kanserinde gen ekspresyonunu modüle edebileceği ve bu değişikliklerin kanserin ilerlemesini yavaşlatabileceği öne sürülmüştür.⁴⁰ 2011 yılında Hardy ve Tollefsbol, çeşitli biyoaktif gıda bileşenlerinin ve besinlerin DNA metilasyonu ve histon değişiklikleri gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla insan sağlığını iyileştirdiğini belirten bir epigenetik diyet tanımı geliştirdiler. Meyve ve sebzelerdeki flavonoidler ve yeşil çay polifenolü epigallocatechin-3-galate (EGCG), DNMT'lerin aktivitesini inhibe ederek küresel DNA metilasyon seviyelerini azaltabilir. Brokolide bulunan sülforafan, DNMT ekspresyonunu aşağı yönlü olarak düzenleme yeteneğine sahiptir. Zerdeçalda bulunan kurkumin, DNMT'leri de inhibe edebilir.⁴¹

Son çalışmalar, epigenetik beslenmenin genetik polimorfizmlerle bağlantılı olarak önemli olduğunu göstermektedir. Ancak sülforafan, kurkumin, zerdeçal ve yeşil çay gibi besin takviyelerinin belirli enzimlerin (CYP1A1, CYP1A2, GST'ler, COMT ve MAO gibi) aktivitesini inhibe edebileceği veya artırabileceği de göz önünde bulundurularak bu nütrasötiklerin kişinin genetik yapısına bakılarak nutrigenetik temelli bir yaklaşımla önerilmesi gerekmektedir (Şekil 1).⁵ Bu besinlerin ve biyoaktif gıda bileşenlerinin DNA metilasyon profilini modüle ederek yaşlanma sürecini etkilediği ve bu besinler ve biyoaktif gıda bileşenleri bakımından zengin nutrigenetik temelli bir epigenetik diyet ile yaşlanma sürecinin bu mekanizma aracılığıyla yavaşlatılabileceği düşünülmektedir.

EPİGENETİK VE FİZİKSEL AKTİVİTE

Araştırmalar, düzenli fiziksel aktivitenin DNA metilasyon desenlerinde önemli değişikliklere yol açabileceğini ortaya koymuştur. Voisin ve ark.nın 2023 tarihli çalışmasında, egzersiz eğitiminin insan iskelet kasında daha genç bir metilom profili ile ilişkili olduğu ve bu sayede fiziksel aktivitenin epigenetik yapıyı gençleştirebileceği ifade edilmiştir.⁴² Bir meta-analiz ise, egzersizin metabolizma, inflamasyon ve kas fonksiyonu ile ilgili genlerin metilasyonunu değiştirdiğini ve bunun epigenom üzerinde derin bir etkiye sahip olduğunu desteklemiştir.⁴³ Uzun dönemli çalışmalar egzersiz müdahalelerinin epigenetik yaşlanma

üzerindeki etkilerini incelemiştir. Murach ve ark.nın 2021 tarihli çalışması, aerobik egzersiz eğitiminin yaşlı yetişkinlerde iskelet kası epigenetik yaşlanmasını hafifletebileceğini ortaya koymuştur (Şekil 1).⁴⁴ Rönn ve ark.nın çalışması ise, altı aylık bir egzersiz müdahalesinin insan yağ dokusunda DNA metilasyon desenlerini etkilediğini göstermiştir.⁴⁵ Yani fiziksel aktivite, epigenetik mekanizmalar üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Örneğin tai chi, binlerce yıl öncesine dayanan kesintisiz bir gelişim geçişine sahip geleneksel bir Çin sağlık uygulamasıdır. Günümüzde tai chi, tüm dünyada milyonlarca kişi tarafından tedavi amaçlı ve sağlığı iyileştirmek için bir zihin-beden egzersizi olarak uygulanmaktadır. Tai Chi uygulamasına yanıt olarak epigenetik değişiklikleri araştıran bir pilot çalışma, DNA metilasyon işaretlerine odaklanmıştır. Çalışma, düzenli Tai Chi uygulamasının DNA metilasyon modellerinde önemli değişikliklerle ilişkili olduğunu ve bunun da iltihaplanma ve stres tepkisiyle ilgili gen ifadesini potansiyel olarak etkileyebileceğini ortaya koymuştur.⁴⁶

EPİGENETİK VE PSİKOLOJİK-STRES

Epigenetik yaşlanma yalnızca diyet bileşikleri veya egzersiz yoğunluğu gibi fiziksel faktörlerle belirlenmez. Psikolojik durumlar da kişinin yaşlanma hızına önemli ölçüde katkıda bulunur (Şekil 1).¹ Beynin tam olarak gelişmediği yaşamın erken dönemlerindeki stresli deneyimlerin, sistemin biyolojik işleyişini ve yaşamın ilerleyen dönemlerindeki sağlık sonuçlarını etkileyeceği iyi bilinmektedir. Gelişmekte olan beyin üzerine yapılan araştırmalar, doğum sonrası erken beyin gelişiminin ve olgunlaşmasının genetik faktörlerden ve çevresel girdilerden büyük ölçüde etkilendiğini göstermektedir. Bu dönemde ihmal, yoksulluk, fiziksel, duygusal veya cinsel istismar gibi olumsuz olay-

lara maruz kalan çocukların hayatlarının ilerleyen dönemlerinde hastalıklara yakalanma olasılığının arttığı gösterilmiştir.⁴⁷ Yeni PedBE saatini kullanarak, içselleştirme bozukluğunun erken çocukluk döneminde hızlandırılmış epigenetik yaşlanmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki kötü muamelenin şiddetiyle dengeleniyor olabileceği düşünülmektedir. Kötü muameleden sonra hızlandırılmış epigenetik yaşlanmanın gelişimsel itici güçlerini belirlemek, erken hedefli müdahaleler tasarlamak için kritik öneme sahip olabilir.⁴⁸ Araştırmalar, çocuklukta kötü muamele veya kronik strese maruz kalan bireylerin daha yüksek PhenoAge puanlarıyla gösterildiği gibi hızlandırılmış epigenetik yaşlanma sergilediğini göstermiştir.^{49,50}

SONUÇ

Epigenetik yaşlanmanın yavaşlatılması için genetik yapıların ve çevresel faktörlerin dikkate alınması önemlidir. Yaşam tarzı, diyet ve kişisel supplementlerin bireye özel olarak uyarlanmasıyla, genetik saatin geri alınabileceği gösterilmiştir. Bu süreçte, bireyin genetik yapısını öngörmek ve hassas tıp yaklaşımını benimsemek esastır. Hassas tıp, her bireyin genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerine dayalı olarak kişiye özel tedavi ve sağlık yönetimi sunmayı amaçlayan bir yaklaşımdır. Geleneksel "tek tıp" tedaviler yerine, bireylerin farklı biyolojik yapılarını göz önünde bulundurarak daha hedeflenmiş ve etkili sağlık çözümleri geliştirilir. Bu model, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde daha kişiselleştirilmiş müdahaleler yapılmasını sağlar. Böylece, genetik bilgiler ve bireyin yaşam koşulları, tedavinin merkezine alınarak daha iyi sonuçlar elde edilir. Kişiye uygun tedavi ve önleyici sağlık uygulamaları, sadece hastalıkların tedavisi değil, aynı zamanda önlenmesi ve kişiselleştirilmesi açısından da önemli bir adımdır.

KAYNAKLAR

1. Galkin F, Kovalchuk O, Koldasbayeva D, Zhavoronkov A, Bischof E. Stress, diet, exercise: Common environmental factors and their impact on epigenetic age. *Ageing Res Rev.* 2023;88:101956.
2. Dünya Sağlık Örgütü. Yaşlanma ve sağlığa ilişkin küresel strateji ve eylem planı. Retrieved, 2021. from <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241513500>
3. Li Y, Tollefsbol TO. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age-related human diseases. *Epigenomics.* 2016;8(12):1637-51.
4. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243-78.
5. Meral G, Aslan ES, Burkey N, Alper Acar EG, Karagöz MF, Özkaya M, et al. Importance of Using Epigenetic Nutrition and Supplements Based on Nutritional Tests in Personalized Medicine. *Cureus.* 2024;16(8):e66959.
6. Amenyah SD, Ward M, Strain JJ, McNulty H, Hughes CF, Dollin C, et al. Nutritional Epigenomics and Age-Related Disease. *Curr Dev Nutr.* 2020;4(7):nzaa097.
7. Johnson ND, Huang L, Li R, Li Y, Yang Y, Kim HR, et al. Age-related DNA hydroxymethylation is enriched for gene expression and immune system processes in human peripheral blood. *Epigenetics.* 2020;15(3):294-306.
8. Choi SW, Friso S. Modulation of DNA methylation by one-carbon metabolism: a milestone for healthy aging. *Nutr Res Pract.* 2023;17(4):597-615.
9. Toparslan E, Mercan L, Kuran M. Kalıtımın Epigenetik Boyutunda DNA Metilasyon Desenleri. *Hayvansal Üretim.* 2015;56(2):38-42.

10. Galow AM, Peleg S. How to Slow down the Ticking Clock: Age-Associated Epigenetic Alterations and Related Interventions to Extend Life Span. *Cells*. 2022;11(3):468.
11. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(30):10604-9.
12. Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Res Rev*. 2022;81:101743.
13. Topart C, Werner E, Arimondo PB. Wandering along the epigenetic timeline. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):97.
14. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*. 2013;14:R115.
15. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-67.
16. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(2):303-27.
17. Lu A, Binder A, Zhang J, Yan Q, Reiner A, Cox S, et al. (2022). DNA methylation grimage version 2. *Aging*. 2022;14(23): 9484-549.
18. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10:573-91.
19. Liu Z, Kuo PL, Horvath S, Crimmins E, Ferrucci L, Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(12):e1002718.
20. Sun M, Fang J, Gao W, He Y, Ma Y, Jin L. Association of the dietary inflammatory index with phenotypic age in the United States adults. *Epidemiol Health*. 2023;45:e2023051.
21. Knobel P, Colicino E, Klog I, Litke R, Lane K, Federman A, et al. Social Vulnerability and Biological Aging in New York City: An Electronic Health Records-Based Study. *medRxiv [Preprint]*. 2024:2024. 06.29.24309707.
22. McEwen LM, O'Donnell KJ, McGill MG, Edgar RD, Jones MJ, MacIsaac JL, et al. The PedBE clock accurately estimates DNA methylation age in pediatric buccal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(38):23329-35.
23. Haftorn KL, Lee Y, Denault WRP, Page CM, Nustad HE, Lyle R, et al. An EPIC predictor of gestational age and its application to newborns conceived by assisted reproductive technologies. *Clin Epigenetics*. 2021;13(1):82.
24. Wu X, Huang Q, Javed R, Zhong J, Gao H, Liang H. Effect of tobacco smoking on the epigenetic age of human respiratory organs. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):183.
25. Gao X, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. Tobacco smoking and methylation of genes related to lung cancer development. *Oncotarget*. 2016;7(37):59017-28.
26. Luo A, Jung J, Longley M, Rosoff DB, Charlet K, Muench C, et al. Epigenetic aging is accelerated in alcohol use disorder and regulated by genetic variation in APOL2. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(2):327-36.
27. Belsky DW, Huffman KM, Pieper CF, Shalev I, Kraus WE. Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):4-10.
28. Ables GP, Hens JR, Nichenametla SN. Yaşam süresinin uzatılmasının ötesinde metiyonin kısıtlaması. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1363:68-79.
29. Sae-Lee C, Corsi S, Barrow TM, Kuhnle GG, Bollati V, Mathers JC ve Byun HM. Diyet müdahalesi, epigenetik saat tarafından değerlendirilen DNA metilasyon yaşını değiştirir. *Mol Nutr Gıda Araştırması*. 2018;62:e1800092.
30. Song MA, Brasky TM, Marian C, Weng DY, Taslim C, Llanos AA, et al. Genetic variation in one-carbon metabolism in relation to genome-wide DNA methylation in breast tissue from healthy women. *Carcinogenesis*. 2016;37(5):471-80.
31. Škovičová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016;17(10):1733.
32. Meral G, Aslan ES, Tunaligil V, Burkey N, Alper Acar EG, Alp MY. The Importance of Nutrigenetics and Microbiota in Personalized Medicine: From Phenotype to Genotype. *Cureus*. 2024;16(5):e61256.
33. Antony Dhanapal ACT, Vimalaswaran KS. Vitamin D supplementation and immune-related markers: an update from nutrigenetic and nutrigenomic studies. *Br J Nutr*. 2022;128(8):1459-69.
34. Zhu H, Wang X, Shi H, Su S, Harshfield GA, Gutin B, Snieder H, Dong Y. A genome-wide methylation study of severe vitamin D deficiency in African American adolescents. *J Pediatr*. 2013;162(5):1004-9.e1.
35. Lietz G, Oxley A, Leung W, Hesketh J. Single nucleotide polymorphisms upstream from the β -carotene 15,15'-monooxygenase gene influence provitamin A conversion efficiency in female volunteers. *J Nutr*. 2012;142(1):161S-5S.
36. Vetter VM, Sommerer Y, Kalies CH, Spira D, Bertram L, Demuth I. Vitamin D supplementation is associated with slower epigenetic aging. *Geroscience*. 2022;44(3):1847-1859.
37. Meral G, Uslu A, Guven A, Can G, Yozgatli AU, Akcay F, Yaprak P. Is vitamin D deficiency associated with dysbiosis in bowel flora? *Ethno Med*. 2016; 10:71-5.
38. Shang M, Sun J. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(9):876-87.
39. Fitzgerald KN, Campbell T, Makarem S, Hodges R. Potential reversal of biological age in women following an 8-week methylation-supportive diet and lifestyle program: a case series. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(6):1833-9.
40. Ornish D, Magbanua MJ, Weidner G, Weinberg V, Kemp C, Green C, et al. Changes in prostate gene expression in men undergoing an intensive nutrition and lifestyle intervention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 ;105(24):8369-74.
41. Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics*. 2011;3(4):503-18.
42. Voisin S, Seale K, Jacques M, Landen S, Harvey NR, Haupt LM, et al. Exercise is associated with younger methylome and transcriptome profiles in human skeletal muscle. *Aging Cell*. 2024;23(1):e13859.
43. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatics meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(24):1567-78.
44. Murach KA, Dimet-Wiley AL, Wen Y, Brightwell CR, Latham CM, Dungan CM, et al. Late-life exercise mitigates skeletal muscle epigenetic aging. *Aging Cell*. 2022;21(1):e13527.
45. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013;9(6):e1003572.
46. Ren H, Collins V, Clarke SJ, Han JS, Lam P, Clay F, et al. Epigenetic changes in response to tai chi practice: a pilot investigation of DNA methylation marks. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:841810.
47. Megala J, Sivakumar D, Jha D, Kundu S, Arora K, Gayathri V. Epigenetic modifications due to childhood trauma causative of potential mental and physical disorders. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*. 2021;11(1):41-9.
48. Dammering F, Martins J, Dittrich K, Czamara D, Rex-Haffner M, Overfeld J, et al. The pediatric buccal epigenetic clock identifies significant ageing acceleration in children with internalizing disorder and maltreatment exposure. *Neurobiol Stress*. 2021;15:100394.
49. León I. Aggregated epigenetic profiles explain the intergenerational transmission of physical neglect with psychiatric, cognitive, and bonding effects. 2023.
50. León I. Uncovering aggregated epigenetic index effects on intergenerational transmission of physical neglect and its psychiatric, cognitive, and bonding impact. 2023.