

REVISIÓN

La alimentación en el niño: ¿es importante también cuándo come? Los ritmos circadianos en la alimentación infantil

J.M. Moreno Villares¹, C. Esteve Cornejo¹, M.J. Galiano Segovia², J. Dalmau Serra³

¹Clínica Universidad de Navarra. Madrid. ²Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid). ³Excoordinador Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Valencia

Resumen

En las últimas décadas se han publicado numerosos estudios observacionales en los que se muestra la relación que existe entre la desincronización de los patrones alimentarios y de sueño con el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, en especial con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Los estudios realizados en niños son poco frecuentes. En esta revisión se comentan las bases de los mecanismos que regulan los ritmos circadianos en relación con la nutrición y las consecuencias de su alteración.

Dos estudios recientes muestran que los lactantes que hacen un mayor número de tomas durante la noche tienen un riesgo de tener un mayor índice de masa corporal durante la infancia. No se dispone de estudios en otros grupos de edad, excepto para la omisión del desayuno (asociada a un riesgo aumentado de padecer exceso de peso).

A pesar de la escasa evidencia científica disponible, parece razonable adecuar el patrón de alimentación (frecuencia de comidas, tipo de alimentos) a las necesidades variables a lo largo del día. Estas medidas pueden contribuir a mejorar el estilo de vida y a prevenir la enfermedad cardiovascular.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Obesidad, ritmo circadiano, metabolismo, sueño

Abstract

Title: Infant feeding. Is timing of meals important? Circadian rhythms in infant feeding

During the last decades several observational studies have been published linking disruption of the endogenous circadian clock to metabolic dysfunction, associated to obesity or type 2 diabetes. Studies in infants and children are scarce.

In this review, some basic concepts on the mechanisms of the internal clock will be reviewed, when related to nutrition. The consequences of this desynchrony will be also commented.

Two recent studies have linked the risk of having a higher body mass index in childhood in those infants who have more frequent meals during nighttime. No current studies have been performed in other ages, except for those skipping breakfast (increased risk of excess of weight).

Although there are no clear evidences to make robust recommendations, common sense suggests that adapting meal times (and composition) to energy needs along the day may help to acquire a healthy lifestyle and to prevent cardiometabolic diseases in adulthood.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Obesity, circadian rhythm, metabolism, sleep restriction

Introducción

La vida se ha organizado tradicionalmente en torno a los cambios ambientales, de los cuales el binomio noche/día es el más obvio. En esa regulación de las actividades a lo largo del día tienen un lugar predominante los momentos de trabajo y de descanso, así como el reparto de las comidas. Los organismos se han adaptado tanto desde el punto de vista fisiológico como en su conducta para anticiparse y adaptarse a esas variaciones¹. Así, el organismo prima alimentarse en determinados

momentos y restringir el acceso a la comida en otros²⁻⁴. Aunque es indudable el interés que despierta la adecuación de algunos de nuestros hábitos a esos ciclos del organismo, existen muchos aspectos por conocer, en especial en lo referente a su aplicabilidad práctica. Por ejemplo, la frase «Desayuna como un rey, come como un príncipe, cena como un mendigo», como un consejo de buena alimentación, ¿se basa en algún dato científico? ¿Es aplicable también en la edad infantil? ¿Es cierto que hay alimentos que engordan más cuando se comen en la cena? Estas y muchas otras preguntas similares inundan

Fecha de recepción: 14/04/18. Fecha de aceptación: 16/04/18.

Correspondencia: J.M. Moreno Villares. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Marquesado de Santa Marta, 1. 28027 Madrid. Correo electrónico: jmorenov@unav.es

las redes sociales y los blogs. El número de publicaciones que relacionan la desincronización de la alimentación con los ritmos circadianos del organismo y la obesidad es creciente. Es probable que atribuir la elevada prevalencia de síndrome metabólico a los factores de riesgo tradicionales (comer en exceso, elecciones alimentarias pobres o escasa actividad física) sea una visión demasiado simplista⁵. En esta revisión nos centraremos en el papel que desempeñan los ritmos circadianos en la alimentación infantil y en el soporte nutricional.

El ritmo circadiano en el metabolismo

La vida de los mamíferos sigue un ciclo diario, a lo largo de 24 horas, que les permite gobernar sus actividades diarias. Un «reloj» interno condicionado por claves externas (luz, comida...) permite asegurar qué procesos fisiológicos se realizan en el mejor momento del día o de la noche. Así, las células, los órganos y el organismo completo se preparan anticipadamente con una respuesta fisiológica apropiada para el momento del día, con el fin de aprovechar de una manera eficiente el estímulo recibido¹. Ese reloj interno funciona a lo largo de 24 horas (*circa diem* en latín: «a lo largo del día»). Sus alteraciones, ya sea en su integridad o en su coordinación temporal, pueden ocasionar desde desequilibrios hormonales hasta alteraciones del sueño, susceptibilidad a enfermedades o cambios de ánimo^{6,7}.

El cuerpo humano está preparado para realizar actividad e ingerir alimento durante las horas del día, y para el descanso y el ayuno durante la noche. En general, las horas del día se asocian a un aumento del gasto energético y la actividad física, que propiciarían el uso de nutrientes por parte del músculo y evitarían la acumulación de tejido adiposo.

Este reloj interno es un complejo entramado de genes y proteínas que se ajusta a señales externas (luz, alimento...). Es un mecanismo jerarquizado. Consta de un marcapasos central, situado en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo anterior, en la cercanía del quiasma óptico, que controla y coordina los relojes periféricos que se encuentran en cada órgano y en cada tejido⁸. Esa tarea se realiza a través de mediadores humores, como la proquinectina 2, la arginina-vasopresina, el péptido intestinal vasoactivo o la melatonina, entre otros. El sistema nervioso autónomo también colabora en esta tarea, al ser una forma de comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y los tejidos periféricos^{9,10}.

Tradicionalmente, se ha asociado el hipotálamo lateral con la sensación de hambre, mientras que el núcleo ventromedial se asocia a la saciedad, aunque otras regiones cerebrales secretan péptidos que participan también en tales sensaciones. La secreción de estos neuropéptidos sigue un ritmo circadiano. Es difícil discernir si se trata de una ritmicidad circadiana autónoma o si es dependiente del reloj central.

Este ritmo circadiano de los neuropéptidos podría explicar el patrón básico de alimentación en 3 comidas principales a lo

largo del día, que es incluso independiente de claves externas, como la transición día-noche o la duración del día¹¹. A su vez, un ritmo regular de comidas ayuda a mantener un orden interno temporal estable del sistema del reloj circadiano.

El estado metabólico de un individuo se transmite, a su vez, de una forma circadiana a través de señales humorales desde los tejidos periféricos a las regiones cerebrales que controlan el apetito. Este fenómeno lo podemos observar con los ritmos de la leptina y de la grelina. Los niveles de leptina plasmáticos nocturnos son elevados, lo que favorece el ayuno, y bajos durante el día, cuando el hambre aumenta. La grelina, producida por el estómago está más elevada en la primera parte de la noche y disminuye de forma considerable antes de despertarnos.

Los ciclos alimentación/ayuno participan en los relojes periféricos, localizados en la mayoría de tejidos, incluido el cerebro. Los relojes periféricos dominan los procesos fisiológicos locales: la homeostasis de la glucosa y los lípidos, la secreción hormonal, los xenobióticos, la respuesta inmune y el sistema digestivo. Estos hallazgos han dado lugar al término «crononutrición», los componentes de los alimentos que regulan los relojes periféricos y los tiempos de las comidas que afectan a la homeostasis metabólica.

Como hemos comentado, en el aparato digestivo, los distintos órganos y muchas de sus funciones siguen también un patrón oscilatorio. La mayoría de estudios han sido realizados en roedores, en los que se muestra la presencia de genes de reloj funcional en todo el tracto digestivo, implicados en la organización de los ritmos circadianos de funciones y actividades digestivas, como el vaciamiento gástrico, la motilidad colónica, la secreción gástrica y las actividades enzimáticas, de reparación y conservación de la barrera intestinal, el transporte de nutrientes y la proliferación de la mucosa intestinal¹².

En el ser humano, la producción y la secreción de varios metabolitos clave en el tracto gastrointestinal, así como la secreción gástrica, siguen también un ritmo circadiano: la secreción es máxima durante el ayuno y su mínimo se alcanza en la mañana. La motilidad sigue un patrón similar: la velocidad de propagación de los complejos mioeléctricos es mayor durante el día, mientras que la motilidad colónica es más baja en la tarde-noche y aumenta durante el día. De forma similar parecen funcionar el hígado y el páncreas, aunque los datos experimentales y los obtenidos en humanos son menos sólidos⁸. El hígado es el reloj periférico que antes se adapta a las señales alimentarias¹³.

Más recientemente, se ha demostrado también que la microbiota intestinal cambia en su composición y función a lo largo del día¹⁴. Estas modificaciones pueden deberse al propio ritmo circadiano central o a uno propio de la comunidad microbiana, o tener una relación directa con los patrones alimentarios. El papel cada vez más reconocido de la microbiota intestinal en la regulación del apetito y del metabolismo y, por tanto, su relación con la obesidad, abre áreas de investigación de gran

interés en el conocimiento y la búsqueda de estrategias terapéuticas mejores para la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria¹⁵.

El mecanismo molecular que subyace en este extraordinario sistema de relojería es complejo, y se fundamenta en circuitos de retroalimentación translacionales y transcripcionales que se escapan al objetivo de esta revisión, descritos en el estudio de Jiang y Turck¹⁶.

Tiempo de comer, tiempo de ayunar

Como los ritmos metabólicos están íntimamente relacionados con la disponibilidad de alimento, los ciclos comida/ayuno contribuyen de forma notable al establecimiento de los ritmos metabólicos y de conducta¹⁷ (tabla 1). La comida es un potente factor desencadenante de los sistemas de reloj periféricos, modificando incluso la pauta establecida a priori por el SNC. Como ya se ha comentado, la mayoría de estudios se han realizado en modelos animales experimentales y la traducción a humanos es inferior¹⁸, aunque apunta en la misma dirección.

TABLA 1

Factores de la dieta relacionados con la periodicidad que influyen en el riesgo de enfermar

- Periodos de alimentación/ayuno establecidos
- Momento del día en que se realizan las comidas
- Distribución de energía y nutrientes a lo largo del día
- Consistencia del patrón de alimentación en el tiempo

De todos los factores relacionados con la alimentación, la disponibilidad de nutrientes y el momento del día son los que parecen ejercer un papel más importante sobre los cambios moleculares que experimentan los relojes periféricos. Así, la exposición a dietas de baja calidad ocasiona patrones de expresión genética anómalos en relojes periféricos como el del hígado, y también el hecho de alimentarse en momentos del día poco adecuados.

El momento de la comida afecta al peso y al posible riesgo de obesidad en seres humanos^{19,20}. Los ritmos circadianos tienen un gran efecto en la tolerancia a la glucosa. La respuesta a la misma comida a las 8 de la mañana que a las 8 de la tarde no es igual: el área bajo la curva de glucosa es casi el doble por la tarde que por la mañana²¹. Esa «menor» tolerancia a la glucosa por la tarde puede deberse a una disminución en la secreción o en la sensibilidad a la insulina.

La termogénesis inducida por la dieta fue un 30% inferior cuando la comida tuvo lugar a la 1:00 cuando se comparó con la misma comida a la 9:00²².

Existen algunas controversias sobre si la apetencia por determinados macronutrientes sigue también un patrón circadiano.

Así, habría una preferencia por los hidratos de carbono en el desayuno frente a las grasas en la cena.

En un estudio realizado en 420 mujeres que participaban en un programa de pérdida de peso de 20 semanas de duración, se demostró una mayor pérdida de peso, y obtenida antes, en el grupo de mujeres que consumían la mayor parte de la dieta antes de las 15:00²³.

Efectos de las alteraciones del ritmo circadiano sobre la salud

La desorganización de los ritmos circadianos y, sobre todo, la desincronización de los distintos ritmos entre sí, parece contribuir al desarrollo de algunas enfermedades crónicas²⁴. Así, una alimentación adecuada, en la que la ingesta energética está coordinada con el gasto energético y existan periodos netos de alimentación y ayuno que se sincronizan con los cambios metabólicos ajustados al reloj interior, ayudan a mantener ritmos circadianos fisiológicos y de comportamiento saludables y, por tanto, a mejorar la salud²⁵.

Algunos cambios en nuestra forma de vida pueden contribuir a esa desorganización de los ritmos circadianos. El ejemplo más claro lo tenemos en la exposición casi continua a la luz artificial²⁶, pero también los viajes transoceánicos realizados en poco tiempo o el acceso en cualquier momento a alimentos energéticamente densos²⁷.

El reloj del SNC está fundamentalmente coordinado con la exposición a la luz, mientras que la disponibilidad de alimentos en determinados momentos del día lo está con los relojes periféricos. Esa coordinación fundamentada en la comida se regula finamente mediante las relaciones entre los relojes moleculares y determinados sensores y reguladores metabólicos, como, por ejemplo, la fosforilación de determinadas enzimas²⁸. Aunque la alteración en la sincronía del reloj central y los periféricos se ha asociado a un gran número de alteraciones metabólicas (esteatohepatitis no alcohólica, diabetes mellitus, dislipemia), la que se ha estudiado con mayor detalle es la obesidad. Se han descrito asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los «genes reloj» y las alteraciones metabólicas. Así, se han asociado al menos 8 SNP del gen Clock con la obesidad²⁹.

Un modelo claro en humanos de desincronización de los ritmos biológicos lo tenemos en los trabajadores en turnos nocturnos. En comparación con los que trabajan durante el día, estos tienen un riesgo mayor de padecer muchas enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación, sobre todo obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2³⁰, a pesar de no consumir una mayor cantidad de calorías³¹. Comer durante la noche altera el equilibrio interno metabólico: se genera una respuesta exagerada en los niveles de glucosa y lípidos cuando se compara con la misma comida tomada durante el día³². Es probable

que el tipo de alimentos consumidos durante los turnos de noche, por lo general menos saludables, contribuya a esos efectos negativos³³.

Algunos estudios muestran que la corrección de esta desincronización de ritmos puede tener una aplicación práctica, tal como describen Garaulet et al.²³. Este y otros estudios abren una vía de tratamiento para mejorar la salud metabólica en personas con exceso de peso y, probablemente, otros trastornos metabólicos.

Horarios de alimentación y riesgo de obesidad en el niño

Se ha demostrado también la influencia de los patrones circadianos de la alimentación en la población infantil, en especial en lo referente a la omisión del desayuno y su relación con el sobrepeso^{34,35}. Se ha demostrado una relación entre la frecuencia de desayuno y la ganancia de peso en una cohorte de 2.216 adolescentes³⁶. Saltarse el desayuno aumenta el riesgo de obesidad en adultos, y de sobrepeso y adiposidad visceral en niños. Los datos en lactantes y niños pequeños son mucho más escasos.

En el reciente estudio de Cheng et al.³⁷, realizado en 349 lactantes que comían preferentemente de día o preferentemente de noche, se observó que en estos últimos la puntuación Z para el peso a los 2 años de edad era mayor y, por tanto, también el riesgo de sobrepeso (**Odds ratio**= 2,78; intervalo de confianza del 95%: 1,11-6,97; p= 0,029)³⁷. Algunos patrones de alimentación en los primeros meses de vida (p. ej., lactancia materna exclusiva en los 6 primeros meses) condicionan el patrón de alimentación posterior: entre los lactantes amamantados es menos frecuente la incidencia de comedores nocturnos³⁸.

Al igual que en la población adulta, parece razonable pensar que un patrón de alimentación irregular es menos conveniente para alcanzar un perfil cardiometabólico saludable³⁹.

Implicaciones de los ritmos circadianos sobre las pautas de alimentación artificial

En general, la mayoría de pacientes que reciben soporte nutricional, en especial en el hospital, lo hacen de forma continua, a lo largo de 24 horas. Algunos de los efectos secundarios asociados al soporte nutricional son las alteraciones metabólicas, como la afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral (NP). El uso de NP cíclica (en 12 horas) ayuda a prevenir el deterioro de la función hepática, favorece la lipólisis y disminuye la lipogénesis⁴⁰. Sobre el papel, la administración de nutrición enteral o NP a lo largo de 12 o 16 horas durante el día podría conllevar la obtención de mejores resultados que la administración continua o intermitente a lo largo de la noche⁴¹.

La alimentación gástrica fraccionada (en bolos) imita el patrón de alimentación habitual y debería estimular de una forma adecuada la ritmicidad hepática, favoreciendo la síntesis proteica.

En conclusión, el mejor conocimiento del papel de los ritmos circadianos en la nutrición y el metabolismo abre perspectivas interesantes en el descubrimiento de estrategias de prevención y tratamiento de trastornos metabólicos frecuentes, sobre todo la obesidad.

La mayoría de estudios realizados en humanos, incluida la población infantil, indican que las comidas tardías durante el día y saltarse el desayuno conllevan una mayor ganancia de peso y un posible riesgo de obesidad.

Un patrón de alimentación consistente (es decir, un número de comidas estable durante el día) y consumir alimentos después de realizar una actividad física pueden contribuir a una salud mejor. Disponer que la mayor parte de las comidas se realicen en la parte del día en que la actividad es mayor parece un sabio consejo. Sin embargo, todavía hay muchas cuestiones por responder. Es preciso determinar cuáles son los horarios más adecuados cuando se comparan entre sí y cuáles son los factores individuales que justifican la variabilidad en la respuesta. Aunque la crononutrición tiene, sin duda, un gran atractivo, el camino de su aplicación en la práctica sólo ha recorrido sus primeros pasos.

Bibliografía

1. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010; 330: 1.349-1.354.
2. Jiang P, Turek FW. Timing of meals: when is as critical as what and how much. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017; 312(5): 369E-380E.
3. Oike H. Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2017; 81(5): 863-870.
4. Mellor J. The molecular basis of metabolic cycles and their relationship to circadian rhythms. *Nat Struct Mol Biol*. 2016; 23(12): 1.035-1.044.
5. McHill AW, Wright KP. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev*. 2017; 18 Supl 1: 15-24.
6. Froy O. Circadian rhythms, aging, and life span in mammals. *Physiology (Bethesda)*. 2011; 26: 225-235.
7. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol*. 2013; 23: 372-381.
8. Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr*. 2012; 108: 381-392.
9. Engin A. Circadian rhythms in diet-induced obesity. En: Engin AB, Engin A, eds. *Obesity and lipotoxicity, advances in experimental medicine and biology*. Nueva York: Springer International Publishing AG, 2017; 19-52.
10. Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. *J Translational Med*. 2014; 12: 79.

11. Aschoff J, Von Goetz C, Wildgruber C, Wever RA. Meal timing in humans during isolation without time cues. *Biol Rhythms*. 1989; 1(2): 151-162.
12. Scheving LA, Russell WE. It's about time clock genes unveiled in the gut. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1.373-1.376.
13. Oike H, Oishi K, Kubori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Curr Nutr Rep*. 2014; 3: 204-212.
14. Kaczmarek JL, Musaad SMA, Holscher HD. Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106: 1.220-1.231.
15. Van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *J Nutr*. 2017; 147: 727-745.
16. Jiang P, Turck FW. Timing of meals: when is as critical as what and how much. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017; 312: 369E-380E.
17. Potter GDM, Cade E, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr*. 2016; 116: 434-442.
18. Fong M, Catreson ID, Madigan CD. Are large dinners associated with excess weight, and does eating smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2017; 118: 616-628.
19. Zarrinpar A, Chaix A, Panda S. Daily eating patterns and their impact on health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27: 69-83.
20. Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N, Arab L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J Human Nutr Diet*. 2013; 27 Supl 2: 255-262.
21. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*. 1997; 18: 716-738.
22. Romon M, EDme JL, Boulenguez C, Lescroart JL, Frimat P. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57: 476-480.
23. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FAJ. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes*. 2013; 37: 604-611.
24. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev*. 2014; 72: 308-318.
25. Chaix A, Zarrinpar A. The effects of time-restricted feeding on lipid metabolism and adiposity. *Adipocyte*. 2015; 4(4): 319-324.
26. Versteeg RI, Stenvers DJ, Kalsbek A, Bisschop PH, Serlie MJ, La Fleur SE. Nutrition in the spotlight: metabolic effects of environmental light. *Proc Nutr Soc*. 2016; 75: 451-463.
27. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders (II): Basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 2007; 30(11): 1.460-1.483.
28. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013; 93: 107-135.
29. Valladares M, Obregon AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015; 71: 346-63.
30. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016; 355: i5210.
31. Bonham MP, Bonnell EK, Huggins CE. Energy intake of shift workers compared to fixed day workers. A systematic review and meta-analysis. *Chronobiol Int*. 2016; 33: 1.086-1.100.
32. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol*. 2001; 171: 557-564.
33. Bonnell EK, Huggins CE, Huggins CT, McCaffrey TA, Palermo C, Bonham MP. Influences on dietary choices during day versus night shift in shift workers: a mixed methods study. *Nutrients*. 2017; 9: 193.
34. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitarena MH, Turck FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17: 2.100-2.102.
35. Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents. Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics*. 2008; 12: e638-645.
36. Veldhuis L, Vogel L, Renders CM, Van Rossem L, Oenema A, HiraSing RA, et al. Behavioral risk factors for overweight in early childhood; the «Be active, eat right» study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012; 9: 74.
37. Cheng TS, Loy SL, Toh JY, Cheung YB, Chan JK, Godfrey KM, et al. Predominantly nighttime feeding and weight outcomes in infants. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104: 380-388.
38. Wee PH, Loy SL, Toh JY, Tham EKS, Cheung YB, Godfrey KH, et al. Circadian feeding patterns of 12 month-old infants. *Br J Nutr*. 2017; 117: 1.702-1.710.
39. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2017; 135 [en prensa].
40. Stout SM, Cober MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract*. 2010; 25: 277-281.
41. Rothschild J, Lagakos W. Implications of enteral and parenteral feeding times: considering a circadian picture. *JPEN*. 2015; 39: 266-270.