

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PADRÕES CRONONUTRICIONAIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM OBESIDADE,
SÍNDROME METABÓLICA E CONSUMO ALIMENTAR ENTRE ADULTOS E
IDOSOS AMERICANOS: UMA ANÁLISE DO NATIONAL HEALTH AND
NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES) 2015 – 2018**

UBERLÂNDIA
2024

NAYARA BERNARDES DA CUNHA

**PADRÕES CRONONUTRICIONAIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM OBESIDADE,
SÍNDROME METABÓLICA E CONSUMO ALIMENTAR ENTRE ADULTOS E
IDOSOS AMERICANOS: UMA ANÁLISE DO NATIONAL HEALTH AND
NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES) 2015 – 2018**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

UBERLÂNDIA

2024

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

C972
2024

Cunha, Nayara Bernardes da, 1992-
Padrões crononutricionais e suas associações com
obesidade, síndrome metabólica e consumo alimentar entre
adultos e idosos americanos: uma análise do National
Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015 –
2018 [recurso eletrônico] / Nayara Bernardes da Cunha. -
2024.

Orientadora: Cibeles Aparecida Crispim.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.241>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Crispim, Cibeles Aparecida,
1977-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. III.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Acadêmico

Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsafamed@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 05/PPGCSAUDE				
Data:	07.03.2024	Hora de início:	13:00h	Hora de encerramento:	17:00h
Matrícula do Discente:	11913CSD017				
Nome do Discente:	Nayara Bernardes da Cunha				
Título do Trabalho:	PADRÕES CRONONUTRICIONAIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E CONSUMO ALIMENTAR ENTRE ADULTOS E IDOSOS AMERICANOS: UMA ANÁLISE DO NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES) 2015 - 2018				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	CRONOBIOLOGIA NUTRICIONAL				

Reuniu-se na sala 210E - Bloco 2E - Campus Umuarama, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Profs. Drs. Cristiana Araújo Gontijo (UNA), Luisa Pereira Marot Furlan (Anhanguera), Maria Carlina Mota (FACMAIS), Lívia Castro Crivellenti (UFU) e Cibele Aparecida Crispim Fahmy (UFU), orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim Fahmy, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Cibele Aparecida Crispim Fahmy, Professor(a) do Magistério Superior**, em 07/03/2024, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luisa Pereira Marot Furlan, Usuário Externo**, em 07/03/2024, às 16:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cristiana Araújo Gontijo, Usuário Externo**, em 07/03/2024, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Livia Castro Crivellenti, Professor(a) Substituto(a) do Magistério Superior**, em 07/03/2024, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Carliana Mota, Usuário Externo**, em 27/03/2024, às 13:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5250230** e o código CRC **112F17EA**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela presença constante em minha vida, direcionando minhas escolhas da melhor forma e me dando forças para realizar os meus sonhos.

Aos meus pais, Vera e Geraldo, por todo ensinamento, amor, apoio e esforço durante toda minha vida. Vocês são a minha base.

Ao meu irmão Sheider, por todo o cuidado que sempre teve como irmão mais velho. Obrigada por estar sempre presente e ser um grande amigo.

Ao meu esposo Mohamad, pelo companheirismo sem igual, por cada palavra de conforto, pela paciência, ajuda e incentivo nesta caminhada. Obrigada por comemorar comigo todas as minhas conquistas.

Às minhas amigas por serem fonte de zelo e cuidado, especialmente à Paula Nahas que desde a graduação é um verdadeiro presente em minha vida. Obrigada pela atenção e incentivo. Admiro muito você e tenho o maior orgulho da nossa amizade.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cibele Crispim, pela amorosidade com que conduz a pesquisa, por todos os ensinamentos, e principalmente pela compreensão com aspectos que vão além da pós-graduação. Foi um prazer enorme tê-la como orientadora.

À Profa. Dra. Ana Elisa Rinaldi e à Profa. Dra. Catarina Azeredo pelas importantes contribuições nesta pesquisa.

Aos membros do grupo CRONUTRI pela parceria e compartilhamento de conhecimento, especialmente à Catarina Mendes, minha grande amiga e parceira desde a residência, que me trouxe para o grupo e tanto me ensinou. Obrigada por todos os momentos que vivemos juntas. À Gabriela Teixeira, pela parceria durante todo o processo do doutorado, por compartilhar comigo os mesmos anseios e permanecer firme no propósito com dedicação e disponibilidade. Fez toda a diferença ter a sua parceria.

A todos do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por todo o suporte e oportunidades proporcionadas.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: A crononutrição é uma área relativamente nova que investiga a associação entre horário e composição das refeições, alinhado ao ritmo circadiano e ao metabolismo. Estudos iniciais sugerem que uma alimentação em horários tardios está associada a uma pior qualidade do consumo alimentar em termos calóricos e de macronutrientes, além de desfechos metabólicos que afetam a saúde. Contudo, estudos epidemiológicos são ainda escassos no tema. **Objetivo:** Caracterizar o padrão crononutricional de adultos e idosos americanos e investigar sua associação com obesidade e desordens metabólicas que compõem a síndrome metabólica (Artigo 1) e com o consumo calórico e de nutrientes (Artigo 2). **Material e métodos:** Trata-se de dois estudos transversais (Artigo 1: n=7379; Artigo 2: n=5777) com indivíduos com idade maior que 18 anos, participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2016 e 2017-2018. Os dados sobre o horário das refeições e o consumo alimentar foram coletados por dois recordatórios de 24 horas em ambos os ciclos. A glicemia de jejum e os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL foram mensurados pelo método enzimático. A obesidade foi definida pelo índice de massa corporal e a síndrome metabólica conforme diagnóstico do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (NCEP-ATP III). No estudo 1 foi realizada a regressão de Poisson para avaliar a associação entre variáveis independentes crononutricionais (janela alimentar, tercís do horário da primeira e última refeição, ponto médio alimentar e ocasiões alimentares) e obesidade, obesidade abdominal e parâmetros metabólicos da síndrome metabólica. No estudo 2 foi realizada a regressão linear múltipla entre os quartis de variáveis crononutricionais e consumo alimentar. **Resultados:** A média da janela alimentar dos participantes, adultos e idosos foi em torno de 12 horas, sendo então considerado como o ponto de corte para estratificação dos dois grupos de análise (≤ 12 horas e > 12 horas). Foi encontrado que uma maior janela alimentar (> 12 horas) está associada à maior prevalência de obesidade abdominal em adultos (IRR, 1,15; 95% IC, 1,03-1,28) quando comparados com aqueles que realizavam suas refeições em uma menor janela alimentar (≤ 12 horas). Adultos no terceiro tercil do horário da última refeição (média 22:03 h) tiveram maior prevalência de obesidade abdominal comparado ao

primeiro tercil (IRR, 1,12; 95% IC, 1,01-1,25). Ademais, adultos com maior ponto médio alimentar (segundo e terceiro tercils) tiveram maior prevalência de glicemia de jejum elevada (IRR, 1,30; 95% IC, 1,07-1,59 e IRR, 1,65; 95% IC, 1,22-2,22, respectivamente). Entre os idosos, participantes com uma maior janela alimentar (> 12 horas) tiveram maior prevalência de triglicerídeos elevado (IRR, 2,74; 95% IC, 1,25-5,96) quando comparados aos idosos com menor janela alimentar ($\leq$ 12 horas). No artigo 2, a janela alimentar foi negativamente associada com o horário da primeira refeição em adultos ($\beta = -0,83$; $p < 0,001$) e idosos ($\beta = -0,89$; $p < 0,001$), positivamente associada com o horário da última refeição em adultos ($\beta = 0,90$; $p < 0,001$) e idosos ($\beta = 0,98$; $p < 0,001$), e positivamente associada com a frequência alimentar em adultos ($\beta = 0,54$; $p < 0,001$) e idosos ($\beta = 0,50$; $p < 0,001$). Uma associação positiva entre janela alimentar e ponto médio calórico foi encontrada apenas em idosos ($\beta = 0,19$; $p = 0,021$). Nenhuma associação foi encontrada entre a janela alimentar e/ou ponto médio calórico com o consumo energético total. **Conclusão:** Uma maior janela alimentar e a realização das refeições em horários tardios estão associadas com maior risco cardiometabólico, e não está associada com maior consumo calórico e de nutrientes em adultos e idosos da população americana. Tais resultados sugerem que os benefícios de uma janela alimentar alinhada ao ritmo circadiano na obesidade e desordens metabólicas vão além de uma redução do consumo calórico.

Palavras-chave: Crononutrição; Horário das refeições; Obesidade; Síndrome metabólica; Consumo alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Chrononutrition is a relatively new area that investigates the association between meal timing and composition aligned with the circadian rhythm and metabolism. Initial studies suggest that eating at later times is associated with worse food intake quality in terms of calories and macronutrients, in addition to metabolic outcomes that affect health. However, epidemiological studies are still scarce on the subject. **Objective:** Characterize the chrononutritional pattern of American adults and elderly people and investigate its association with obesity and metabolic disorders that make up the metabolic syndrome (article 1), and with caloric and nutrient intake (article 2). **Material and methods:** These are cross-sectional studies (Article 1: n=7379; Article 2: n=5777) with individuals over the age of 18, participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2016 and 2017 -2018. Meal timing and food intake data were collected by two 24-hour recalls in both cycles. Fasting blood glucose, triglycerides and HDL cholesterol levels were measured using the enzymatic method. Obesity was defined by body mass index and metabolic syndrome as diagnosed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria (NCEP-ATP III). In study 1, Poisson regression was performed to evaluate the association between independent chrononutritional variables (eating duration, tertiles of the first and last meal timing, eating midpoint and eating occasions) and obesity, abdominal obesity and metabolic parameters of the metabolic syndrome. In study 2, multiple linear regression was performed between the quartiles of chrononutritional variables and food intake. **Results:** The average eating window of participants, adults and elderly, was around 12 hours, which was then considered as the cutoff point for stratifying the two analysis groups (≤ 12 hours and > 12 hours). It was found that a longer eating window (> 12 hours) is associated with a higher prevalence of abdominal obesity in adults (IRR, 1.15; 95% CI, 1.03-1.28) when compared with those who ate their meals within a shorter eating window (≤ 12 hours). Adults in the third tertile of last meal timing (mean 22:03 h) had a higher prevalence of abdominal obesity compared to the first tertile (IRR, 1.12; 95% CI, 1.01-1.25). Furthermore, adults with a higher eating midpoint (second and third tertile) had a higher prevalence of elevated fasting blood glucose (IRR, 1.30; 95% CI, 1.07-1.59 and IRR, 1.65; 95% CI, 1.22-2.22,

respectively). Among the elderly, participants with a longer eating window (> 12 hours) had a higher prevalence of high triglycerides (IRR, 2.74; 95% CI, 1.25-5.96) when compared to elderly people with a shorter eating window (≤ 12 hours). In article 2, the eating window was negatively associated with the first meal timing in adults ($\beta = -0.83$; $p < 0.001$) and elderly people ($\beta = -0.89$; $p < 0.001$), positively associated with the last meal timing in adults ($\beta = 0.90$; $p < 0.001$) and elderly people ($\beta = 0.98$; $p < 0.001$), and positively associated with eating frequency in adults ($\beta = 0.54$; $p < 0.001$) and elderly ($\beta = 0.50$; $p < 0.001$). A positive association between eating window and caloric midpoint was found only in the elderly ($\beta = 0.19$; $p = 0.021$). No association was found between the eating window and/or caloric midpoint with total energy intake. **Conclusion:** A longer eating duration and late meal timing are associated with cardiometabolic risk and are not associated with greater caloric and nutrient intake in adults and elderly people in the American population. These results suggest that the benefits of a circadian rhythm-aligned eating duration in obesity and metabolic disorders go beyond a reduction in caloric intake.

Keywords: Chrononutrition; Meal timing; Obesity; Metabolic syndrome; Food intake.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Figure 1. Flowchart of the sample selection from NHANES 2015-2018.

Figure 2. Graphic representation of the population's chrononutrition pattern.

ARTIGO 2

Figure 1. Flowchart of the sample selection from NHANES 2015-2018.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1: Characterization of the population. NHANES, 2015-2018.

Table 2: Poisson regression for chrononutritional variables and obesity.

Table 3: Poisson regression for chrononutrition variables and metabolic syndrome components.

Supplementary table 1: Relationship between eating duration and lifestyle variables. NHANES, 2015-2018.

ARTIGO 2

Table 1: Sociodemographic, lifestyle and health, meal timing and frequency of the population. NHANES, 2015-2018.

Table 2: Linear regression between quartile of eating duration and total dietary intake of the population. NHANES, 2015-2018.

Table 3: Linear regression between caloric midpoint and total dietary intake of the population. NHANES, 2015-2018.

Table 4: Linear regression between quartile of eating duration and meal timing and frequency of the population. NHANES, 2015-2018.

Supplementary table 1: Linear regression between quartile of eating duration and dietary intake for periods. NHANES, 2015-2018.

Supplementary table 2: Linear regression between quartile of caloric midpoint and dietary intake for periods. NHANES, 2015-2018.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

STC	Sistema de Temporização Circadiano
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OMS	Organização Mundial da Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
ETA	Efeito Térmico dos Alimentos
SM	Síndrome Metabólica
apoB	Apolipoproteína B
LDL	Low-Density Lipoprotein
HDL	High-Density Lipoprotein
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
AUC	Área Sob a Curva
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NCHS	National Center for Health Statistics Research

ARTIGOS

SCN	Suprachiasmatic Nucleus
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NCHS ERB	National Center for Health Statistics Research Ethics Review Board
WC	Waist Circumference
BMI	Body Mass Index
SBP	Systolic Blood Pressure
DBP	Diastolic Blood Pressure
HDL-c	High-Density Lipoprotein-cholesterol
USDA	United States Department of Agriculture
MEC	Mobile Examination Center
MIL	Maximum Inflation Level

ED	Eating duration
TRE	Time-Restricted Eating

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Considerações iniciais	19
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 Crononutrição	20
2.2 Obesidade	22
2.2.1 <i>Crononutrição e obesidade</i>	24
2.3 Síndrome metabólica	27
2.4 Crononutrição e desordens metabólicas	29
2.5 Crononutrição e sua influência no consumo alimentar	32
2.6 National Health and Nutrition Examination Survey	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo geral	36
3.2 Objetivos específicos	36
4 ARTIGOS CIENTÍFICOS	37
4.1 Artigo 1	38
4.2 Artigo 2	39
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	62
REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a crononutrição tem despertado considerável interesse, tendo como foco a investigação do consumo alimentar alinhada com o sistema de temporização circadiano (STC) (Oike; Oishi; Kobori, 2014; Oda, 2015). O STC é constituído por um oscilador central, situado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo e uma série de osciladores periféricos distribuídos em vários órgãos do corpo (Arble *et al.*, 2009). Enquanto a luz desempenha um papel crucial na regulação do oscilador central, os osciladores periféricos são influenciados principalmente pelo oscilador central e por fatores externos como horários e composição das refeições, atividade física e padrão de sono (Queiroz *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, o consumo alimentar emerge como um importante sincronizador do STC, principalmente nos órgãos periféricos associados ao metabolismo (Logan; McClung, 2019; Reinke; Asher, 2019). Alterações rítmicas podem ocorrer devido a influência das variáveis ambientais mencionadas, provocando a disruptura do STC (Padilha *et al.*, 2010; Crispim *et al.*, 2007; Waterhouse *et al.*, 2003).

Uma outra perspectiva importante na crononutrição é que a regulação circadiana das vias metabólicas implica em uma variação na metabolização dos alimentos ao longo do dia (Zitting *et al.*, 2018), o que evidencia que não apenas a quantidade e a composição dos alimentos, mas também o momento do consumo, desempenham um papel crucial na promoção da saúde humana (Asher; Sassone-Corsi, 2015; Crispim; Mota, 2018). Evidências como a redução do gasto energético basal de 24 horas do final do dia e início da noite (Zitting *et al.*, 2018), redução da oxidação lipídica à noite quando há presença de alimentos (Kelly *et al.*, 2020) e uma resposta glicêmica diferente ao longo do dia, com níveis mais elevados de glicemia pós-prandial e resistência à insulina à noite (Leung; Huggins; Bonham, 2017), reforçam a necessidade de investigações adicionais sobre a relação entre o horário das refeições e desfechos metabólicos. Dentre as diversas condições de saúde relacionadas à crononutrição, destacam-se as doenças metabólicas, tais como a obesidade (Garaulet *et al.*, 2013; Fong; Caterson; Madigan, 2017) e a síndrome metabólica (SM) (Ha; Song, 2019). Esses problemas de saúde têm uma significativa prevalência global e, em especial, nos Estados Unidos (CDC, 2021).

A ritmicidade alimentar é sincronizada pelo ciclo claro-escuro (Asher; Sassone-Corsi, 2015; Johnston *et al.*, 2014; Harthoorn *et al.*, 2005; O'Reardon *et al.*, 2004) e influenciada pelas concentrações de hormônios como cortisol, serotonina, leptina, insulina, citocinas, dentre outros (Johnston *et al.*, 2014; Harthoorn *et al.*, 2005; O'Reardon *et al.*, 2004). É importante ressaltar que o ritmo social imprime efeito marcado na regulação do consumo alimentar, pois a sociedade funciona 24 horas e seu impacto na quantidade, qualidade e também nos horários da alimentação tem sido destacado por estudos (Garaulet, Gómez-Abellán, 2014; De Castro, 2009; De Castro, 2004; Waterhouse *et al.*, 2004). Dessa maneira, os hábitos alimentares podem, devido à influência social, ser alterados em relação à distribuição das refeições ao longo do dia, ao tipo e à disponibilidade de alimentos. Todos esses fatores citados, juntamente com alterações no apetite, favorecem um consumo excessivo de alimentos de rápido preparo, com conteúdo elevado de carboidratos, sobretudo açúcares, gorduras e sódio, o que pode provocar excesso de peso (Hemiö *et al.*, 2015; Tada *et al.*, 2014; Mota *et al.*, 2013).

Padrões crononutricionais como a janela alimentar e o ponto médio calórico - o horário do dia em que 50% do consumo calórico diário é atingido (McHill *et al.*, 2017) - têm sido adotados como indicadores da temporalidade alimentar. Alguns estudos relacionaram uma janela de alimentação mais prolongada, invadindo horários mais tardios do dia, com uma qualidade nutricional inferior e um consumo calórico mais elevado (Lima *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2022). Essa associação, por sua vez, poderia potencialmente contribuir para o ganho de peso e obesidade (Garaulet *et al.*, 2013; Fong; Caterson; Madigan, 2017) e síndrome metabólica (Ha; Song, 2019).

Apesar das evidências supracitadas e do crescimento da área de crononutrição nos últimos anos, é evidente a carência de maior aprofundamento acerca da relação entre o horário de comer, as doenças nutricionais e o consumo alimentar diário, principalmente em nível populacional. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a associação de variáveis crononutricionais com obesidade, síndrome metabólica e com o consumo alimentar de adultos e idosos participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015 – 2018.

1.1 Considerações iniciais

A presente tese foi formatada conforme o modelo alternativo proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Esse modelo requer que os resultados do estudo sejam apresentados na forma de artigos científicos. Nesse sentido, a tese inclui as seguintes seções: Fundamentação Teórica, que contém a revisão da literatura sobre os temas abordados; Objetivos, onde estão delineados os objetivos gerais do estudo; Resultados, que compreendem os dois manuscritos elaborados; e por fim, Considerações finais e Perspectivas, que descrevem a síntese dos principais resultados do estudo e as expectativas para futuras investigações.

O primeiro artigo, intitulado *“Late meal intake is associated with abdominal obesity and metabolic disorders related to metabolic syndrome: a chrononutrition approach using data from NHANES 2015-2018”*, teve como objetivo caracterizar os padrões crononutricionais de adultos e idosos da população americana e investigar sua associação com a obesidade e as desordens metabólicas que constituem a síndrome metabólica. Este artigo foi publicado na revista científica *Clinical Nutrition* (fator de impacto: 6.3).

O segundo artigo, intitulado *“Longer eating duration and late meal timing are not associated with higher dietary intake in the American population: data from NHANES 2015-2018”*, teve como objetivo investigar a associação de variáveis de crononutrição relacionadas à duração e horário das refeições com o consumo de energia e nutrientes em adultos e idosos participantes do NHANES. Este artigo ainda não foi publicado e a expectativa é de submetê-lo à revista científica *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* (fator de impacto: 4.8).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Crononutrição

A crononutrição compreende uma área relativamente nova que pode ser entendida como a junção das ciências da nutrição e da cronobiologia, estudando a relação entre o sistema de temporização circadiano (STC) e o metabolismo (Garaulet; Madrid, 2010; Oike; Oishi; Kobori, 2014; Oda, 2015; Crispim; Mota, 2018). Este novo tema propõe que o horário e composição das refeições podem afetar o STC (Garaulet; Madrid, 2010; Oike; Oishi; Kobori, 2014; Oda, 2015), e que a sincronização (ou dessincronização) dos ritmos biológicos podem influenciar os horários das refeições, a maneira como elas são distribuídas ao longo do dia, as percepções e as escolhas alimentares (Silva *et al.*, 2016; Mota *et al.*, 2019; Teixeira *et al.*, 2019).

A cronobiologia é a ciência que estuda os ritmos biológicos, elucidando as variações de acordo com a hora do dia em decorrência da regulação endógena de diversas variáveis fisiológicas e bioquímicas no período médio de 24 horas, ou período circadiano. Tais ritmos são controlados pelo STC que é composto por um oscilador central, didaticamente chamado também de relógio central, localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo (Arble *et al.*, 2009). O oscilador central constitui o marcapasso gerador da ritmicidade circadiana em mamíferos e é ajustado continuamente para um dia de 24 horas, principalmente a partir da informação ambiental do ciclo claro-escuro (Asher; Sassone-Corsi, 2015). Também compõe o STC os osciladores/relógios periféricos que estão localizados em diferentes órgãos e tecidos relacionados ao metabolismo dos alimentos, tais como o estômago, intestino, pâncreas, fígado e tecido adiposo (Zvonic *et al.*, 2006; Garaulet *et al.*, 2011; Skene *et al.*, 2018), os quais têm como um dos principais sincronizadores externos a alimentação, especialmente os horários das refeições (Queiroz *et al.*, 2020).

Nos seres humanos, que são animais diurnos, o consumo alimentar é normalmente distribuído durante o período de vigília. A ritmicidade alimentar é sincronizada pelo ciclo claro-escuro (Oike; Oishi; Kobori, 2014; Oda, 2015) e influenciada pela variabilidade na secreção de hormônios como cortisol, serotonina,

leptina, insulina, citocinas, dentre outros (Harthoorn *et al.*, 2005). Já se sabe também que o STC atua para que o corpo humano apresente um padrão de secreção hormonal orexígeno no período da manhã, enquanto o oposto ocorre durante a noite (Spiegel *et al.*, 2004). Porém, apesar desse importante controle fisiológico, já é amplamente documentado que o ritmo social imprime efeito importante na regulação do consumo alimentar, uma vez que a sociedade funciona 24 horas por dia (Waterhouse *et al.*, 1997; De Castro, 2004; De Castro, 2009), o que leva à alteração da distribuição das refeições, ao tipo e à disponibilidade de alimentos e escolhas alimentares, com probabilidade de omissão de refeições importantes durante o dia e de consumo excessivo de alimentos de rápido preparo em horários não usuais, como o período noturno (Tripicchio *et al.*, 2019). Assim, a partir do conjunto de evidências supracitadas, as áreas da nutrição, metabolismo e cronobiologia têm aprimorado os questionamentos para que as pesquisas investiguem não apenas o efeito “do que comer”, mas também “do quando comer” sobre a saúde humana (Garaulet; Madrid, 2010; Crispim; Mota, 2018).

Os primeiros estudos sobre nutrição com abordagem cronobiológica em humanos datam do final da década de 90 e início dos anos 2000, quando foi demonstrado que um consumo calórico elevado pela manhã (ou primeira parte do dia) poderia resultar em diminuição do consumo energético total durante o dia, enquanto o consumo de grande quantidade de energia à noite poderia levar ao aumento do consumo alimentar total (De Castro *et al.*, 2009; De Castro, 2004). Desde a realização destes estudos, surgiram novas evidências de uma abordagem cronobiológica, que associa a restrição do tempo de sono e/ou dessincronização do STC às alterações no padrão de consumo alimentar, especialmente relacionadas com a distribuição das refeições ao longo do dia, qualidade e a quantidade de alimentos/preparações consumidas, que podem levar a alterações no peso corporal e parâmetros metabólicos (Gill; Panda, 2015; Garaulet *et al.*, 2013). Nos modelos animais, o consumo de alimentos próximo ao momento de dormir ou durante esse período demonstra ser capaz de induzir doenças metabólicas e contribuir para o aumento de peso (Hatori; Panda, 2015; Melkani; Panda, 2017). Nos seres humanos, já foi estabelecido que os padrões de resposta glicêmica e à insulina, a velocidade de esvaziamento gástrico, a atividade intestinal e a absorção de alimentos no trato

gastrointestinal apresentam uma redução durante o período noturno em comparação com o período matutino (Van Cauter; Polonsky; Scheen, 1997; Crispim *et al.*, 2007; Almoosawi *et al.*, 2016). Entretanto, a associação entre consumo alimentar noturno e consumo alimentar total (quantidade e qualidade) ainda não é totalmente compreendida.

Padrões crononutricionais têm sido adotados como indicadores da temporalidade alimentar, permitindo assim avaliar os efeitos do horário, frequência e regularidade do consumo alimentar em diferentes desfechos. Dentre eles, estão o horário da primeira e última refeição realizada no dia, bem como o intervalo entre elas, denominado de janela alimentar ou, no inglês, “*eating duration*” (Gill; Panda, 2015). Já foram propostos também os padrões crononutricionais ponto médio calórico, que corresponde ao horário do dia em que 50% do consumo calórico diário é atingido (McHill *et al.*, 2017), e o ponto médio alimentar, que representa o horário médio entre a primeira e a última refeição (Popp *et al.*, 2021). Por fim, as ocasiões alimentares ou frequência alimentar, que podem ser definidas como o consumo de alimentos ou bebidas com algum valor calórico ($>0\text{kcal}$) (Popp *et al.*, 2021), vêm também sido avaliadas em estudos de abordagem crononutricional.

2.2 Obesidade

A obesidade é uma epidemia mundial, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo e que contribui para inúmeras doenças crônicas e mortalidade precoce (Racette; Deusinger; Deusinger, 2003). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2002), a obesidade afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e sua prevalência está aumentando tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, a prevalência da obesidade aumentou de 30,5% em 1999-2000 para 41,9% em 2017-2020 (Stierman *et al.*, 2021). O método mais utilizado para classificação de sobrepeso ou obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC), determinado pela divisão do peso corporal (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). Em adultos e idosos de ambos os sexos, o excesso de peso é definido pelo $\text{IMC} \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ e a obesidade pelo valor de $\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2002).

Diversos fatores estão envolvidos na etiologia da obesidade, como os genéticos, comportamentais, ambientais, fisiológicos, sociais e culturais, que resultam no desequilíbrio energético e promovem a deposição excessiva de gordura corporal (Stunkard, 1996). A contribuição de cada um desses fatores tem sido amplamente estudada e, apesar do importante papel do fator genético no controle do peso corporal, a OMS (WHO, 2002) aponta como principais responsáveis pelo crescente aumento da obesidade no mundo os fatores comportamentais e ambientais, ou seja, o sedentarismo e o consumo energético excessivo.

No que diz respeito à relação entre padrões alimentares e obesidade, apesar do foco dado à nutrição, com uma maior conscientização do conteúdo de energia e gordura dos alimentos, além da disponibilidade de vários alimentos e bebidas industrializadas com baixo teor de gordura, sem gordura e sem açúcar, a obesidade continua a aumentar (Racette; Deusinger; Deusinger, 2003). A sociedade moderna sofre exposição aumentada e facilitada para o consumo excessivo com abundância de alimentos baratos e altamente calóricos, numerosos estabelecimentos de comercialização de alimentos/preparações que promovem refeições fora de casa, com uma alta variedade de alimentos na hora da refeição e tamanhos excessivamente grandes de porção (Kumanyika *et al.*, 2002). Fast-foods e alimentos de conveniência, que frequentemente são ricos em “calorias vazias”, estão prontamente disponíveis em muitos locais, como centros comerciais, escolas e hospitais (Racette; Deusinger; Deusinger, 2003). Além dos padrões alimentares inadequados, a associação com o estilo de vida sedentário contribui para a alta prevalência da obesidade (Wilborn *et al.*, 2005). A prática de exercícios físicos tem um impacto positivo no gasto diário de energia e, portanto, é um dos principais determinantes do balanço energético (Afridi; Khan, 2005).

Os principais objetivos do tratamento da obesidade são promover e manter uma perda ponderal clinicamente significativa (entre 5% e 10% do peso corporal inicial), com o objetivo final de reduzir o risco ou a gravidade de doenças relacionadas à obesidade, deficiências e limitações funcionais (Racette; Deusinger; Deusinger, 2003). O sucesso a longo prazo, no entanto, depende da manutenção de uma perda de peso de 10% por pelo menos um ano, o que é um grande desafio, com taxas variáveis de sucesso (Racette; Deusinger; Deusinger, 2003). O tratamento da

obesidade deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional (Donini *et al.*, 2014) com diferentes abordagens, já que a doença envolve múltiplos fatores causais, com objetivo de manter um acompanhamento consistente a longo prazo. As opções de tratamento podem envolver restrições calóricas, prática de exercícios físicos, mudança comportamental, farmacoterapia e procedimentos cirúrgicos (Stunkard, 1996). A escolha do tratamento depende do grau de obesidade, da presença de comorbidades, das terapias anteriores de perda de peso utilizadas e do sucesso relativo de cada uma, além das diversas características da vida pessoal do indivíduo (Stunkard, 1996).

A mudança comportamental é um processo importante em qualquer programa de perda de peso. As estratégias comportamentais frequentemente são direcionadas para a identificação de estímulos que sinalizam comportamentos não saudáveis (por exemplo, compulsão alimentar), aprendizagem sobre o papel da prontidão em iniciar ou continuar com comportamentos positivos e reconhecer barreiras que possam comprometer as atividades saudáveis (Dietz *et al.*, 2015). O estabelecimento de metas, o autocontrole, o contato frequente, a motivação e apoio contínuos são componentes importantes dos programas comportamentais que podem ser fornecidos por meio de reuniões individuais e/ou em grupos (Brownell; Kramer, 1989; West *et al.*, 2007).

Frente à complexidade no controle do ganho de peso excessivo através das estratégias tradicionais mencionadas anteriormente, torna-se essencial considerar novas abordagens para serem atreladas aos métodos convencionais. A crononutrição, que explora uma perspectiva inovadora da alimentação, vai além da consideração da quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos. Esta abordagem emerge como uma evidência promissora a ser incorporada às estratégias conhecidas utilizadas na prevenção e tratamento da obesidade.

2.2.1 Crononutrição e obesidade

Inicialmente, estudos conduzidos em animais demonstraram uma relação entre o horário da alimentação e a regulação do peso (Chaix *et al.*, 2014; Hatori *et al.*, 2012; Sherman *et al.*, 2012). Já em humanos, as principais evidências que associaram o

horário da alimentação à ocorrência de obesidade são observacionais (Summerbell *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 2014; Aljuraiban *et al.*, 2015; Hermenegildo *et al.*, 2016; Ruiz-Lozano *et al.*, 2016) e muitas delas apontam que aumentar a janela alimentar, favorecendo o consumo alimentar em períodos mais tardios do dia, está associado a importantes prejuízos, como baixa resposta à perda de peso (Garaulet *et al.*, 2013; Ruiz-Lozano *et al.*, 2016) e maior risco de obesidade (Wang *et al.*, 2014; Hermenegildo *et al.*, 2016).

Algumas pesquisas de caráter populacional têm avaliado as associações entre os padrões temporais da alimentação e a obesidade em diferentes regiões do mundo, e a maioria delas encontrou resultados similares, em que o “comer noturno” está associado ao maior risco e/ou que o “comer durante o dia” ao menor risco de obesidade (Kant *et al.*, 1997, nos EUA, avaliando dados do NHANES da década de 70 e 80; Palla; Almoosawi, 2019; Almoosawi *et al.*, 2013, no Reino Unido; Hermenegildo *et al.*, 2016, na Espanha; Ha; Song, 2019; Eicher-Miller *et al.*, 2016, na Coréia; Bo *et al.*, 2014, na Itália; e Crispim *et al.*, 2023, no Brasil).

Uma demonstração da importância da função do horário em que as refeições são realizadas para efetividade da perda de peso foi descrita em um estudo longitudinal conduzido por Garaulet *et al.* (2013), realizado com 420 indivíduos (49,5% mulheres), no qual foi demonstrado que o horário da principal refeição do dia foi decisivo na diminuição da massa corporal durante um programa para perda de peso com duração de 20 semanas, e que esse efeito foi independente do consumo calórico total de 24 horas. A importância da distribuição calórica ao longo do dia na terapia de redução do peso foi apoiada por um estudo experimental recente de 12 semanas que mostrou que os indivíduos com elevado consumo calórico durante o café da manhã perderam significativamente mais peso do que aqueles que receberam alto consumo calórico durante o jantar (Jakubowicz *et al.*, 2013).

Gill e Panda (2015), com o objetivo de testar se a restrição da duração do consumo alimentar poderia levar a redução do peso corporal, reuniram 8 participantes com duração do consumo alimentar habitual superior a 14 horas por dia, durante 16 semanas para um estudo piloto de intervenção. Os participantes foram orientados a ter uma duração de consumo alimentar de até 12 horas por dia em todos os dias da semana. Os autores observaram que os participantes apresentaram redução do peso

corporal total (média de 3,27kg). Em adição, houve melhora na satisfação do sono, menor fome na hora de dormir e maior nível de energia autorrelatados pelos participantes do estudo. Os autores concluíram que a restrição do período de consumo alimentar diário pode trazer benefícios em relação ao peso corporal, ao padrão de sono e fome subjetivos, podendo ser uma nova alternativa para indivíduos com excesso de peso.

Diante das evidências citadas, alguns mecanismos são propostos para explicar as associações entre horários das refeições e obesidade. Para avaliar um mecanismo potencial, Morris e colaboradores (2015) testaram se o momento do consumo de alimentos influencia a termogênese induzida pela dieta ou efeito térmico dos alimentos (ETA) nas primeiras 2 horas após o consumo de uma refeição teste idêntica. Os participantes foram mantidos sob condições laboratoriais altamente controladas, incluindo consumo calórico fixo, ciclos fixos de sono/vigília e ausência de exercício. Os autores encontraram que o ETA na fase inicial era aproximadamente duas vezes maior pela manhã (08:00 horas) em comparação com a fase inicial da noite, às 20:00 horas. Embora o ETA contribua apenas cerca de 10% do gasto energético total diário, os dados sugerem que a influência do STC no ETA pode levar à diminuição do gasto energético quando a mesma refeição é consumida no final do dia, em comparação com no início do dia.

Em relação à possibilidade de diferente resposta metabólica ao longo do dia, um ensaio clínico crossover avaliou o metabolismo de 6 adultos por 56 horas por meio de calorimetria indireta em duas intervenções distintas. As duas sessões diferiam apenas no horário em que uma das refeições era ofertada, sendo uma sessão denominada “café da manhã”, onde a primeira refeição era realizada entre 8:00 e 9:00 horas, e a sessão “lanche”, com oferta da mesma refeição entre 22:00 e 23:00 horas, com o mesmo valor calórico diário. O almoço e o jantar foram realizados nos mesmos horários em ambos os experimentos. Os pesquisadores concluíram que o horário alterado das refeições atrasa a mudança do início do sono entre os modos de catabolismo de carboidratos e lipídios. A oxidação de carboidratos durante a sessão “café da manhã” foi alta durante a fase ativa do dia (indicando principalmente catabolismo de carboidratos e proteínas), com picos logo após cada refeição, mas caiu significativamente quando os indivíduos entraram no episódio de sono, indicando

principalmente catabolismo lipídico. Por outro lado, na sessão “lanche”, houve um pico de catabolismo de carboidratos logo antes de ir para a cama e, embora a oxidação de carboidratos tenha diminuído depois disso, permaneceu mais alto durante todo o episódio de sono do que quando os mesmos indivíduos estavam na sessão “café da manhã” (Kelly *et al.*, 2020). Esses resultados sugerem que a alimentação em horários mais tardios pode reduzir a oxidação lipídica, favorecer o depósito de gordura e consequentemente levar ao aumento da adiposidade com o tempo.

Uma outra explicação é o maior consumo energético quando há uma janela alimentar estendida, pelo aumento de oportunidades de consumo alimentar ao longo do dia (Wilkinson *et al.*, 2020) e à menor saciedade quando são realizadas refeições em horários mais tardios (De Castro, 2004; Oike *et al.*, 2014), o que pode ocorrer devido à modulação de hormônios relacionados ao controle do apetite e da saciedade, como a grelina (Jakubowicz *et al.* 2013) e leptina (Asao *et al.* 2016), que também possuem um controle circadiano (Spiegel *et al.*, 2004; Froy, 2010). Portanto, ainda não está claro se essas associações são justificadas pela pior resposta metabólica no período tardio do dia, pelo maior consumo energético total quando a janela alimentar é estendida, ou por ambos.

2.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores que podem ser divididos em fatores de risco metabólicos, que estão inter-relacionados e parecem promover diretamente o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica e aumentam o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, e os fatores de risco subjacentes, que são aqueles que contribuem para a origem dos fatores de risco metabólicos (NCEP-ATP III, 2002).

Os fatores de risco metabólicos mais reconhecidos são dislipidemia aterogênica, pressão arterial elevada e glicose plasmática elevada. Pessoas que apresentam essas características geralmente expressam uma propensão à trombose e um estado pró-inflamatório. A dislipidemia aterogênica é caracterizada por um conjunto de anormalidades lipoproteicas, incluindo níveis séricos elevados de triglicerídeos e apolipoproteína B (apoB), aumento de pequenas partículas de

colesterol LDL (*low-density lipoprotein*) e redução do nível de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*). A identificação dessa síndrome direcionada quais são os indivíduos que apresentam um risco elevado para doenças cardiovasculares (Grundy *et al.*, 2005).

Em relação aos fatores de risco subjacentes, os principais apontados são obesidade abdominal (Lemieux *et al.*, 2000; Carr *et al.*, 2004) e resistência à insulina (Reaven, 1988; Ferrannini *et al.*, 1991). Demais condições que podem estar associadas são inatividade física (Gustat *et al.*, 2002; Park *et al.*, 2003), envelhecimento (Ford; Giles; Dietz, 2002) e desequilíbrio hormonal (Apridonidze *et al.*, 2004). Uma hipótese argumenta que a resistência à insulina constitui a causa fundamental da SM (Reaven, 2004), sendo diversos mecanismos propostos para relacionar a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória aos fatores de risco metabólicos. A gordura localizada na região central do corpo, acumulada especialmente por via intraperitoneal (gordura visceral), está fortemente associada à resistência insulínica e SM (Brochu *et al.*, 2000; Raji *et al.*, 2001; Ross *et al.*, 2002). Uma particularidade intrigante da obesidade na região superior do corpo é a liberação aumentada de ácidos graxos não esterificados do tecido adiposo (Jensen *et al.*, 1989; Perseghin *et al.*, 1997; Abate *et al.*, 2004), contribuindo para o depósito de lipídios em locais distintos do tecido adiposo. O acúmulo ectópico de lipídios no músculo e no fígado parece também predispor à resistência à insulina e à dislipidemia (Petersen; Shulman, 2002; Browning *et al.*, 2004).

Um estudo realizado com dados do NHANES 2011-2016 relatou uma prevalência de 34,7% de SM na população americana, não havendo diferença entre homens e mulheres. Com o aumento da idade, demonstrada em subgrupos, a prevalência de SM também aumentou de forma significativa, sendo de 19,5% entre aqueles de 20 a 39 anos, 39,4% entre aqueles de 40 a 59 anos e aumentando para 48,6% entre aqueles com 60 anos ou mais (Hirode; Wong, 2020). Sob a perspectiva clínica, a presença da SM identifica um indivíduo com risco aumentado para desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e/ou diabetes mellitus tipo 2 (Grundy *et al.*, 2005).

Ao longo dos anos, diferentes organizações tentaram formular critérios simples para o diagnóstico da SM (Alberti; Zimmet, 1998; Balkau; Charles, 1999; NCEP-ATP

III, 2002; Einhorn *et al.*, 2003; IDF, 2005). Dentre esses, o mais aceito e utilizado nos estudos, especialmente na população americana, é o proposto pelo *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)*, que estabelece como diagnóstico de SM a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: i) circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres; ii) triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; iii) HDL < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; iv) pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg; v) glicose de jejum > 100 mg/dL.

O principal objetivo do manejo clínico em pessoas com SM é a redução do risco de doença aterosclerótica, ou seja, LDL acima da meta, hipertensão e diabetes. Para isso, o foco principal está nos fatores de risco subjacentes/modificáveis, como obesidade, sedentarismo e alimentação de baixa qualidade, através de mudanças no estilo de vida. Além disso, quando há um risco bastante elevado, a terapia medicamentosa pode ser incorporada. Também deve ser fortemente recomendado a cessação do tabagismo (Grundy *et al.*, 2005). Na presença de obesidade abdominal, é recomendada a redução do peso corporal através do balanço entre gasto energético e consumo calórico, com objetivo inicial de perda de 7% a 10% do peso inicial em um período de 6 a 12 meses, que está associada com benefícios significativos na saúde (NIH, 1998). Para auxiliar no controle de peso, é recomendada a prática de atividade física regular de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos de atividade contínua ou intermitente (cerca de 60 minutos), 5 dias por semana, mas de preferência diária (Thompson *et al.*, 2003). Em relação à alimentação, as recomendações estão relacionadas à redução de gordura total, com variação entre 25% e 35% do total de calorias, limitar o consumo de gordura saturada em $< 7\%$ do total de calorias, colesterol dietético < 200 mg, além de gordura trans e açúcares simples (Krauss *et al.*, 2000; Chobanian *et al.*, 2003). Por outro lado, deve-se aumentar e priorizar o consumo de frutas e outros vegetais, além de grãos integrais (USDA, 2005).

2.4 Crononutrição e desordens metabólicas

Os denominados relógios periféricos que compõem o STC conduzem processos específicos de tecidos locais e estão intimamente relacionados com o controle metabólico nos humanos (Johnston *et al.*, 2016). Por exemplo, o relógio

hepático controla os níveis de glicemia durante o jejum e a depuração da glicose (Lamia; Storch; Weitz, 2008), o relógio pancreático regula a secreção de insulina e sua resposta à glicose (Marcheva *et al.*, 2010; Sadacca *et al.*, 2011), o relógio adiposo gerencia o armazenamento e a mobilização de lipídios (Shostak; Meyer-Kovac; Oster, 2013), e o relógio do músculo esquelético coordena a captação e o metabolismo da glicose (Dyar *et al.*, 2014). A fim de conferir benefícios ao organismo, é essencial que os diferentes relógios biológicos estejam sincronizados entre si e com o ambiente externo. Essa sincronização é influenciada por fatores externos, denominados “*zeitgebers*”. Para a maioria dos organismos, a luz atua como o principal “*zeitgeber*” (Guan; Lazar, 2021). O NSQ coordena os relógios periféricos por meio de diversos caminhos. Os ritmos do tônus do sistema nervoso autônomo, da secreção hormonal, como melatonina e cortisol, e da temperatura corporal central são direcionados pelo NSQ, possibilitando a sincronização dos relógios periféricos (Pan; Mota; Zhang, 2020). Além disso, o NSQ influencia os ciclos de sono-vigília que direciona a ritmicidade circadiana e ditam parcialmente o comportamento de alimentação-jejum, que se acredita ser um sincronizador chave dos relógios periféricos (Asher; Sassone-Corsi, 2015).

Fisiologicamente, a homeostase da glicose plasmática resulta do equilíbrio entre distribuição de glicose (do fígado no estado pós-absortivo e do intestino no período pós-prandial) e a utilização da glicose (Dimitriadis *et al.*, 2021). A insulina desempenha função essencial nesse processo, inibindo a produção de glicose no fígado e promovendo a captação de glicose pelos tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético e tecido adiposo (Rosa *et al.*, 2020). O metabolismo da glicose segue um padrão circadiano, evidenciado pela variação diurna da tolerância à glicose, que atinge seu pico durante as horas iluminadas do dia, coincidindo com o período de alimentação, e diminui durante as horas escuras, quando habitualmente ocorre o período de jejum (Kalsbeek; La Fleur; Fliers, 2014). Além disso, a sensibilidade à insulina também apresenta variação ao longo das 24 horas do dia, com uma redução observada durante esse período (Van Cauter *et al.*, 1992; Saad *et al.*, 2012). As variações de 24 horas na tolerância à glicose em sujeitos saudáveis já são bem documentadas. Em resposta ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (50g de glicose a cada 3 horas) (Van Cauter, 1990), às refeições idênticas (Van Cauter *et al.*,

1992), à infusão constante de glicose (Van Cauter *et al.*, 1992, 1989) e à nutrição enteral contínua (Simon *et al.*, 1994), são demonstrados níveis mais elevados de glicose à noite do que pela manhã e início da tarde (Van Cauter; Polonsky; Scheen, 1997). Os possíveis mecanismos relacionados à essa variação são a redução da utilização da glicose pelos tecidos (Bajramovic; Van Cauter; Polonsky, 1996), redução da sensibilidade à insulina e de sua produção (Van Cauter *et al.*, 1992; Saad *et al.*, 2012), além da influência hormonal para a transmissão de sinais circadianos aos osciladores periféricos (hormônios contrarreguladores, incluindo catecolaminas, glucagon, GH e cortisol) ao longo do dia (Bajramovic; Van Cauter; Polonsky, 1996). Leung e colaboradores (2017), com o objetivo de avaliar as respostas pós-prandiais de glicose e insulina, desenvolveram um ensaio clínico crossover com 10 adultos saudáveis, avaliando a resposta pós-prandial a uma refeição de baixo índice glicêmico às 08:00, 20:00 e 00:00 horas. Semelhante ao TOTG, foram coletadas amostras antes de cada refeição e a cada 15 minutos até 3 horas após o início da refeição. Os autores encontraram uma área sob a curva (AUC) da glicose pós-prandial à noite e à meia-noite maior do que pela manhã, mas não significativamente diferente entre a noite e meia-noite. A AUC da insulina pós-prandial também foi maior à noite e à meia-noite comparado ao período da manhã.

Durante o sono noturno ocorre o aumento da lipólise, de forma que durante o dia há redução na taxa de lipólise e aumento da lipogênese (Armstrong, 1980). Sendo assim, o metabolismo de gorduras, bem como sua oxidação, ocorre principalmente no período noturno. As variações do ritmo circadiano podem modular a absorção, transporte e deposição lipídica durante um período de 24 horas (Poggiogalle *et al.*, 2018). As concentrações de triacilglicerol no sangue apresentam variações circadianas e podem estar aumentadas durante a noite, provavelmente devido a uma intolerância lipídica nesse período, ou seja, prejuízo na utilização do triacilglicerol (Gluck *et al.*, 2011; Hibi *et al.*, 2013). Isso pode ser explicado devido à atividade insuficiente da insulina neste momento, ocorrendo uma redução na atividade da enzima lipoproteína lipase e redução da hidrólise do triacilglicerol do plasma (Lund *et al.*, 2001; Al-Naimi *et al.*, 2004).

Considerando a dessincronização do ritmo circadiano, que pode ser modulado pela alimentação, é possível refletir sobre as alterações geradas no metabolismo de

glicose e lipídios quando há consumo de alimentos em um período tarde da noite – frequente na sociedade moderna devido a longos períodos de vigília e predisposição a muitos eventos de consumo alimentar ao longo de 24 horas – com consequente desenvolvimento de dislipidemias, resistência à insulina e diabetes.

Ainda são escassos os estudos, especialmente epidemiológicos, que investigam variáveis crononutricionais e sua associação com a SM e seus componentes. Ha e Song (2019) em um estudo com a população coreana, demonstraram que comer à noite (após 21:00h) estava associado a uma prevalência 25% maior de SM e 18% maior de colesterol HDL reduzido apenas entre homens, os quais coincidentemente tinham maior consumo energético no período noturno em comparação com as mulheres. Além disso, aqueles homens que ingeriam 25% ou mais do total de energia diária no período noturno, após às 21:00 h, apresentaram prevalência de 48% maior de SM, em comparação com aqueles que não comiam à noite.

Em um estudo longitudinal com a população adulta japonesa, os pesquisadores avaliaram a associação entre hábitos alimentares noturnos (jantar imediatamente antes de deitar e realização de lanches após o jantar) com prevalência de SM e seus componentes. Os autores encontraram que homens e mulheres com ambos os hábitos de alimentação noturna tinham maior chance de apresentar obesidade abdominal em comparação com aqueles que não tinham hábitos de consumo alimentar noturno. Além disso, também encontraram maior probabilidade de desenvolver hipertrigliceridemia em ambos os sexos (Yoshida *et al.*, 2018).

2.5 Crononutrição e sua influência no consumo alimentar

A alimentação, prática essencial para todos os animais, é controlada por mecanismos homeostáticos. A temporalidade do consumo alimentar é arquitetada em diferentes refeições que comumente está alinhada ao período de vigília, que é o momento do dia em que ocorre a reposição dos estoques energéticos, enquanto o período do sono normalmente corresponde ao momento de jejum e mobilização dos estoques energéticos. Sendo assim, as variações diárias do comportamento alimentar também são reguladas pelo STC (Armstrong, 1980). Sabendo que o alimento é

reconhecido como um importante sincronizador externo para os relógios periféricos, um horário de alimentação fora do período esperado, ou seja, durante o período de repouso, pode “redefinir” os relógios localizados nos órgãos periféricos e no cérebro, propiciando efeitos deletérios à saúde metabólica (Damiola *et al.*, 2000; Stokkan *et al.*, 2001; Bray *et al.*, 2013; McHill *et al.*, 2017).

A compreensão dos padrões crononutricionais e sua relação com o consumo alimentar tem sido foco de alguns estudos, com importância destacada não apenas para o entendimento dos mecanismos básicos da homeostase energética, mas também da etiologia dos distúrbios metabólicos (Dashti *et al.*, 2019). Os benefícios proporcionados pelo STC podem ser considerados em duas vertentes. Primeiro, ele sinaliza uma organização temporal desde o nível celular até o nível do organismo. No entanto, o STC facilita a ocorrência temporal de funções relacionadas, como o consumo de alimentos e a glicogênese, e difere funções e comportamentos conflitantes, como comer e dormir. Em segundo lugar, o STC permite que organismos e órgãos antecipem ou estejam alinhados com eventos previsíveis de um dia para outro, como o nascer e o pôr do sol ou a disponibilidade de alimentos (Challet, 2019). De forma simplificada, o controle do consumo alimentar depende de um balanço entre fatores orexígenos e anorexígenos. As vias orexígenas aumentam gradualmente o impulso homeostático de alimentação e excitação durante o período de jejum (sono) e são predominantemente ativadas no início da vigília. Em resposta às refeições, as vias anorexígenas aumentam a saciedade durante o período de vigília, o que reduz ao mínimo o impulso homeostático para a alimentação no início do sono (Strubbe; Van Dijk, 2002). Entre os hormônios metabólicos, o cortisol, a grelina e o glucagon secretados antes da refeição são reconhecidos como sincronizadores pré-alimentação. Em contrapartida, estímulos hormonais induzidos pelo consumo de refeições ou produção de glicose após uma refeição, como insulina e leptina, são denominados sincronizadores pós-alimentação (Challet, 2015). Além dos sinais hormonais relacionados com a alimentação, alguns nutrientes circulantes, incluindo a glicose, os ácidos graxos não esterificados e os corpos cetônicos, possivelmente sinalizam ao cérebro para regular o tempo dos sinais relacionados com o estado energético periférico (Challet, 2019).

Em uma outra perspectiva, que ultrapassa as questões metabólicas, estudos têm investigado fatores sociocomportamentais relacionados ao horário do dia e ao consumo alimentar. Observa-se que certos grupos alimentares considerados indicativos de uma dieta saudável são geralmente consumidos pela manhã, como é o caso das frutas e produtos lácteos (Rani; Dharaiya; Singh, 2021; De Sousa *et al.*, 2019). Por outro lado, as escolhas alimentares “não saudáveis” parecem ser mais comuns à noite, especialmente entre indivíduos com cronotipo vespertino, ou seja, aqueles que preferem realizar suas atividades em horários mais tardios do dia (Gallant; Lundgren; Drapeau, 2014). Diversos elementos podem influenciar o consumo de alimentos saudáveis durante o dia e alimentos menos saudáveis à noite. Aspectos como a influência social no período da noite (De Castro, 2004; Nicolaou *et al.*, 2009), o cansaço acumulado ao longo do dia, que pode dificultar a preparação de uma refeição saudável em favor de alimentos ultraprocessados com maior praticidade, fatores psicológicos como estresse ou alimentação emocional (Waterhouse *et al.*, 2003; Matsui *et al.*, 2021) e a disponibilidade de opções menos saudáveis durante o período noturno (Bonnell *et al.*, 2017) podem desempenhar papel crucial nesse contexto. Por outro lado, a presença de uma ampla gama de opções frescas e saudáveis no café da manhã ou no almoço, que incluem frutas, vegetais e saladas, parece incentivar hábitos alimentares mais saudáveis (Adam; Epel, 2007; Wansink; Payne; Werle, 2008). Nessa ótica, o café da manhã tem sido reconhecido como uma refeição crucial para a saúde (Lukomskyj *et al.*, 2021), sendo isso atribuído ao consumo regular de alimentos saudáveis durante essa refeição, como produtos lácteos (De Sousa *et al.*, 2019) e frutas (Rani; Dharaiya; Singh, 2021).

Alguns estudos têm associado o comer tardio à pior qualidade nutricional da alimentação e maior consumo calórico (Gontijo *et al.*, 2019; Song *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2022). Um estudo transversal desenvolvido com 718 estudantes brasileiros de graduação demonstrou que concentrar o consumo de alimentos em horários mais tardios (ponto médio calórico > 15:00h) está associado ao maior consumo total de energia e macronutrientes (Teixeira *et al.*, 2019). Considerando esses achados, um dos mecanismos apontados como responsável pela perda de peso e melhora dos parâmetros metabólicos envolvendo o consumo alimentar é que, ao restringir a janela alimentar ocorre também a redução do consumo energético total diário (Gill; Panda,

2015; Hutchison *et al.*, 2019). A lógica é que, mesmo sem objetivar redução calórica, ao diminuir o intervalo entre a primeira e a última refeição, ocorra redução das oportunidades de consumo alimentar e, conseqüentemente, a perda ponderal. Apesar das evidências na literatura, os resultados de mudança do consumo alimentar, seja calórica e/ou de nutrientes, relacionados aos horários de alimentação ainda são conflitantes, com necessidade de investigações, especialmente a nível populacional.

2.6 National Health and Nutrition Examination Survey

O National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) é um importante programa do National Center for Health Statistics (NCHS), com objetivo de gerar estatística a partir da avaliação de saúde e do estado nutricional da população americana, incluindo adultos e crianças, em uma combinação de entrevistas e exame físico. A entrevista inclui questões demográficas, socioeconômicas, dietéticas e relacionadas à saúde. O exame físico consiste em medições médicas, odontológicas e fisiológicas, bem como testes laboratoriais conduzidos por profissionais treinados (CDC, 2023).

O programa teve início na década de 1960 e, ao longo do tempo, evoluiu para uma série de investigações focadas em diferentes grupos populacionais e aspectos relacionados à saúde. Em 1999, essa iniciativa se transformou em um programa contínuo, adaptando seu foco para abranger uma variedade de medidas de saúde e nutrição de acordo com as necessidades em constante evolução (CDC, 2023).

As entrevistas de saúde ocorrem nas residências dos entrevistados, enquanto as medições de saúde são conduzidas em unidades móveis especialmente projetadas e equipadas, que se deslocam para diversas localidades em todo o país. As informações do NHANES são disponibilizadas por meio de diversas publicações e artigos científicos. Os dados da pesquisa estão disponíveis na internet de forma pública para todo o mundo (CDC, 2023). Para o presente estudo foram selecionados os biênios 2015-2016 e 2017-2018, os quais foram analisados de forma conjunta.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação das variáveis crononutricionais com a obesidade, a síndrome metabólica e com o consumo alimentar de adultos e idosos participantes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015 – 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características sociodemográficas, as condições de saúde e o estilo de vida dos participantes do estudo;
- Caracterizar o padrão crononutricional dos indivíduos avaliados;
- Associar os indicadores relacionados aos horários das refeições com os componentes da síndrome metabólica;
- Investigar se as variáveis crononutricionais indicativas de uma alimentação tardia estão associadas ao maior consumo energético total.

4 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Artigo 1. “Late meal intake is associated with abdominal obesity and metabolic disorders related to metabolic syndrome: a chrononutrition approach using data from NHANES 2015-2018.”

Artigo 2. “Longer eating duration and late meal timing are not associated with higher dietary intake in the American population: data from NHANES 2015-2018.”

4.1 Artigo 1

Artigo intitulado: *Late meal intake is associated with abdominal obesity and metabolic disorders related to metabolic syndrome: a chrononutrition approach using data from NHANES 2015-2018*. Este artigo foi aceito em 06 de agosto de 2023 na revista científica *Clinical Nutrition* (fator de impacto: 6.3). O artigo não será disponibilizado na íntegra por questões legais relacionadas ao sigilo exigido pelo periódico.

Referência: Cunha NB, Teixeira GP, Rinaldi AEM et al. Late meal intake is associated with abdominal obesity and metabolic disorders related to metabolic syndrome: A chrononutrition approach using data from NHANES 2015-2018. *Clin Nutr* 2023;42(9):1798-1805. doi: 10.1016/j.clnu.2023.08.005.

4.2 Artigo 2

LONGER EATING DURATION AND LATE ENERGY DISTRIBUTION ARE NOT ASSOCIATED WITH HIGHER DIETARY INTAKE IN THE AMERICAN POPULATION: DATA FROM NHANES 2015-2018

Nayara Bernardes da Cunha^{1,2}, Gabriela Pereira Teixeira^{1,2}, Catarina Machado Azeredo², Ana Elisa Madalena Rinaldi², Cibeles Aparecida Crispim^{1,2*}

¹Chrononutrition Research Group; School of Medicine, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

²Graduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: C. A. Crispim, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Av. Pará, 1720, 38405-320 Uberlândia, MG, Brazil. E-mail: cibeles.crispim@ufu.br

Abstract

Background & aims: Chrononutrition, which bridges the circadian system with metabolism and nutrition, has emerged as a promising avenue for enhancing obesity management strategies. Some studies have linked eating within a longer window and, consequently, at later times, with poorer nutritional eating quality and higher caloric intake. However, this area remains underexplored, specially at the population level. The aim of the present study was to investigate the association of chrononutrition variables related to the eating duration (ED) and meal timing with energy and nutrient intake in American adults and elderly (NHANES 2015-2018). Furthermore, analyze the relationship between eating duration and meal timing and frequency of the population.

Methods: A total of 5,777 adults and elderly individuals were included in the analysis. Meal timing data were collected through two 24-hour dietary recalls in both cycles (2015-2016 and 2017-2018). Multiple linear regression adjusted for confounders was used to evaluate the association between quartiles of chrononutrition variables and dietary intake variables.

Results: Eating duration was negatively associated with first meal timing in adults (β -0.83; $p < 0.001$) and elderly (β -0.89; $p < 0.001$), positively associated with last meal timing in adults (β 0.90; $p < 0.001$) and elderly (β 0.98; $p < 0.001$), and positively associated with meal frequency in adults (β 0.54; $p < 0.001$) and elderly (β 0.50; $p < 0.001$). A positive association between ED and caloric midpoint was found only in the elderly (β 0.19; $p = 0.021$). No associations were found between eating duration and/or caloric midpoint with total energy intake.

Conclusion: Longer eating duration and later meal timing, represented by the caloric midpoint, are not associated with higher energy and nutrient intake in the American population. These results suggest that the benefits of an eating duration aligned with the circadian system beyond reducing caloric intake.

Keywords: Dietary intake; Chrononutrition; Meal timing; Survey.

1. Introduction

Mammals have a circadian timing system composed of a central oscillator/clock located in the suprachiasmatic nucleus (SCN), and peripheral oscillators/clocks located in different tissues and organs [1,2]. Central clock is regulated mainly by light, while the peripheral clocks are regulated by the central clock and by external factors, such as the time and composition of meals, physical activity and sleep pattern [3]. Knowing that food is recognized as an important external synchronizer for peripheral clocks, a meal timing outside the expected period, that is, during the rest period, can “reset” the clocks located in peripheral organs and in the brain, providing effects harmful to metabolic health [4,5,6,7]. In this subject, the timing of food intake offers a new potential target for lifestyle intervention and reduction of the risk of cardiovascular and metabolic diseases, such as obesity.

Studies have shown that the late eating pattern may result in circadian misalignment and, therefore, have a negative impact on metabolic health [8]. The performance of organs involved in metabolism also exhibits a circadian pattern with changes throughout the day [9], such as the reduction of 24-hour basal energy expenditure towards the end of the day and beginning of the night [10], higher postprandial blood glucose levels and insulin resistance at night [11] and a decrease in lipid oxidation at night when food is present [12]. Alongside this, several studies have indicated that the habit of eating at night (risk factor) and in the morning (protective factor) has been associated with obesity [13,14,15,16]. However, it is still unknown whether this potential negative effect of nighttime eating is due to poor nighttime postprandial metabolism, increased energy intake when the eating duration is longer, or both.

Chrononutritional patterns such as the eating window/duration and the caloric midpoint – time of day at which 50% of daily caloric intake is reached [17] – have been used as representatives of dietary temporality. Some studies have linked eating within a longer window and at later times, with poorer nutritional eating quality and higher caloric intake [18,19], which could potentially lead to weight gain and obesity [20,21] and metabolic syndrome [22,23]. However, more studies are needed to clarify whether eating later and extending the eating window are indeed associated with increased food consumption at a population level.

The aim of the present study was to investigate the association of chrononutrition variables related to the eating duration and meal timing with energy and nutrient intake in adults and elderly participants from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2015-2018. Furthermore, analyze the relationship between eating duration and

meal timing and frequency of the population. Our hypothesis is that chrononutrition variables such as eating duration and caloric midpoint are positively associated with energy intake and imbalanced nutrient distribution in both adults and elderly.

2. Material & methods

2.1 Data and Participants

This cross-sectional study used data from the 2015–2018 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), which was designed to assess the health and nutritional status of children and adults in the United States. The NHANES sample is representative of the non-institutionalized U.S. population of all ages and it has a complex, multistage, stratified design. In NHANES 2015-2016 and 2017-2018 data from 19,225 individuals were collected. In this study, participants over 18 years old and not pregnant or breastfeeding women were considered eligible for the analysis (n=11,639). Subsequently, those with missing data on the variables of interest and those with implausible energy intake (<800 and >4000 kcal or <500 and >3500 kcal for men and women, respectively) [24] were excluded. Finally, a total of 5,777 adult and elderly participants were included in the analysis. The study participant flowchart is shown in Figure 1.

NHANES is a public dataset and all participants provided a written informed consent, consistent with approval from the National Center for Health Statistics Research Ethics Review Board (NCHS ERB) (protocol #2011-17 for NHANES cycle 2015-2016 and #2018-01 for NHANES cycle 2017-2018).

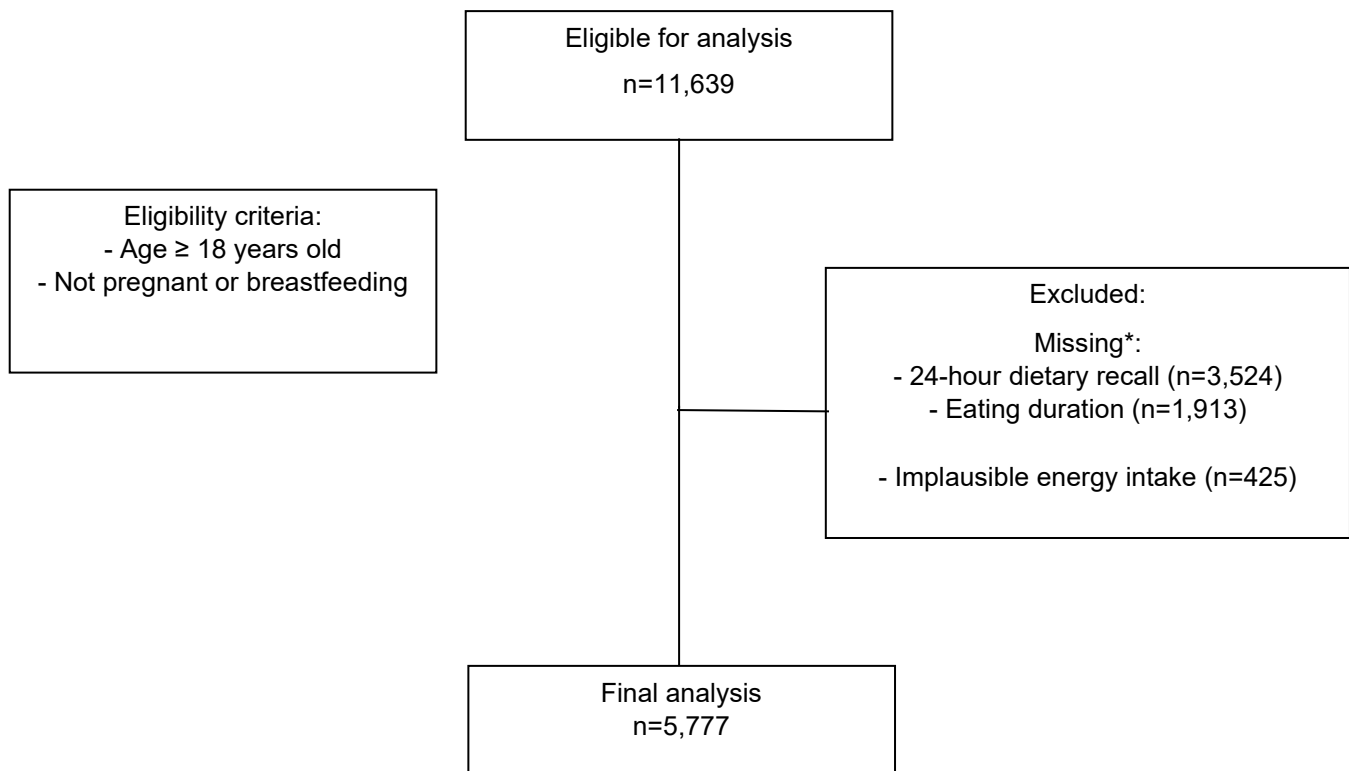


Figure 1: Flowchart of the sample selection from NHANES 2015-2018. *Exclusions were made progressively, one by one, and for each criterion there may have been exclusions of the missing values of the others.

The NHANES interview includes demographic, socioeconomic, dietary, and health-related questions. The examination component consists of medical, dental, and physiological measurements, as well as laboratory tests administered by highly trained medical personnel.

2.2 Sociodemographic and Lifestyle Variables

Data about sociodemographic and lifestyle of the study participants were obtained from health interviews. Demographic characteristics evaluated in this study were age (years), sex (female or male), race/ethnicity (non-Hispanic white, non-Hispanic black or Hispanic), marital status (single/divorced/widowed/never married or married/living with partner), education level (college or higher and high school or lower) and annual family income (high value over \$55,000, average value from \$20,000 to 54,999 or low value up to \$19,999).

Lifestyle and healthy conditions included in the present study were weight (kg), height (cm), body mass index (kg/m²), sleep duration (hours), total energy intake (kcal/day), alcohol intake (g/day) and smoke status (yes or no). Physical activity was evaluated in the past 30

days and it was classified as moderate (at least 10 min that caused light sweating or a slight to moderate increase in heart rate or breathing) or vigorous (at least 10 min that caused heavy sweating, or large increases in breathing or heart rate) (yes or no).

2.3 Meal timing and frequency and Dietary intake

Meal timing data were collected through two 24-hour dietary recalls on non-consecutive days in both cycles (2015-2016 and 2017-2018). The first dietary recall interviews were conducted in person by trained dietary interviewers. The second dietary recall was collected by telephone and was scheduled 3 to 10 days later. Both NHANES cycles used the U.S. Department of Agriculture (USDA) Automated Multiple-Pass Method, which uses a 5-step procedure to quantify 24-h food and beverage intake [25]. During the interview, a list of meal names was available to the respondent for selection. Therefore, the meal frequency was determined from the meals selected by the participants.

Chrononutrition variables were: eating duration, caloric midpoint, first and last meal timing and meal frequency. The eating duration was established based on the interval of hours between the first and last meal of the participant, and the first eating episode was regarded as having occurred from 05:00. The caloric midpoint was determined by the time of the day at which 50% of the daily energy was consumed [17].

The intake of total energy (kcal/day), carbohydrate (g/day and en%), sugar (g/day and en%), protein (g/day and en%), lipids (g/day and en%), saturated fatty acid (g/day and en%) and fiber (g/day) were analyzed. We also estimated the morning intake (05:01 to 10:00) and the night intake (20:00 to 04:59). All variables used correspond to the mean values of the two 24-hour dietary recalls.

2.4 Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using Stata version 14.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA) and statistical significance was accepted as $p < 0.05$. All analyzes were performed considering the sample weights [26]. Differences in general characteristics according to age were examined by t test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Multiple linear regression was used to estimate the coefficients and 95% confidence intervals (95%CI) for dietary intake by quartiles of eating duration and caloric midpoint. The variables included as adjustments were age, race, education, household income, marital status, sleep, body mass index and physical activity.

3. Results

The general characteristics of participants are presented for adults and the elderly individuals in Table 1. As expected, several variables differed in the comparison between adults and the elderly, such as age and lower percentage of physical activity practitioners among the elderly. Surprising, the elderly had longer sleep duration compared to adults. There were no differences in body mass index, meal timing and frequency in the comparison between adults and the elderly.

Table 1: Sociodemographic, lifestyle and health, meal timing and frequency of the population. NHANES, 2015-2018.

Variables	Total	Adults	Elderly	p value
Sociodemographic				
Age, years	49.41 ± 18.85	38.00 ± 12.48	70.22 ± 7.10	<0.001
Sex				0.177
Female	49.84 (47.91-51.77)	51.27 (48.90-53.64)	47.23 (43.98-50.50)	
Male	50.15 (48.22-52.08)	48.72 (46.35-51.09)	52.76 (49.49-56.01)	
Race/ethnicity, %				<0.001
Hispanic	33.34 (27.37-39.88)	35.70 (29.28-42.67)	29.39 (22.89-36.85)	
Non-Hispanic white	40.57 (34.04-47.45)	35.46 (28.91-42.62)	49.08 (42.00-56.20)	
Non-Hispanic black	26.08 (20.51-32.55)	28.82 (22.72-35.81)	21.52 (16.41-27.68)	
Marital status				<0.001
Married or living with partner	56.52 (54.08-58.93)	55.50 (52.46-58.50)	58.38 (54.27-62.38)	
Widowed, divorced, never married	38.15 (36.03-40.32)	36.47 (33.83-39.19)	41.22 (37.26-45.30)	
Missing	5.31 (4.13-6.81)	8.02 (6.25-10.23)	0.38 (0.12-1.19)	
Family income				<0.001
High value	37.69 (34.03-41.49)	40.12 (35.80-44.61)	33.25 (29.33-37.42)	
Average value	32.52 (29.25-35.97)	31.47 (27.56-35.66)	34.43 (30.62-38.46)	
Low value	21.70 (19.15-24.49)	19.92 (17.40-22.69)	24.96 (20.79-29.65)	
Missing	8.07 (6.77-9.60)	8.47 (7.04-10.15)	7.34 (5.61-9.53)	
Education				<0.001
College or higher	51.76 (48.23-55.27)	52.71 (48.78-56.62)	50.02 (45.16-54.88)	
High school or lower	42.98 (39.05-47.00)	39.29 (34.94-43.83)	49.70 (44.78-54.63)	
Missing	5.24 (4.05-6.77)	7.98 (6.20-10.21)	0.26 (0.08-0.85)	
Lifestyle/healthy				
Weight, kg	82.77 ± 23.22	83.86 ± 25.05	80.80 ± 19.40	<0.001
Height, cm	166.45 ± 10.09	167.45 ± 10.15	164.61 ± 9.71	<0.001
BMI, kg/m ²	29.76 ± 7.50	29.77 ± 8.07	29.75 ± 6.35	0.888
Sleep duration, hours	7.68 ± 1.65	7.56 ± 1.63	7.90 ± 1.67	<0.001

Physical activity, %				<0.001
Yes	18.31 (16.14-20.70)	23.64 (20.86-26.67)	8.59 (6.85-10.73)	
No	81.68 (79.29-83.85)	76.35 (73.32-79.13)	91.40 (89.26-93.14)	
Smoking, %				<0.001
Yes	27.01 (25.30-28.80)	31.07 (28.71-33.54)	19.62 (16.38-23.31)	
No	19.46 (17.87-21.16)	17.35 (15.33-19.58)	23.30 (20.59-26.25)	
Missing	53.51 (50.56-56.44)	51.56 (48.25-54.86)	57.07 (52.14-61.86)	
Alcohol, g/day	6.37 ± 17.09	6.37 ± 16.93	6.38 ± 17.36	0.768
Meal timing and frequency				
Eating duration, hours	11.49 ± 2.26	11.51 ± 2.27	11.44 ± 2.24	0.479
Caloric midpoint, h:mm	14:57 ± 2:10	14:54 ± 2:08	15:01 ± 2:15	0.248
First meal timing, h:mm	8:36 ± 1:39	8:34 ± 1:39	8:39 ± 1:37	0.798
Last meal timing, h:mm	20:05 ± 1:43	20:06 ± 1:43	20:05 ± 1.71	0.110
Meal frequency	4.54 ± 1.07	4.55 ± 1.09	4.54 ± 1.05	0.180

Notes: Data described as mean ± standard error or percentage (confidence interval).

Abbreviations: BMI: body mass index.

Table 2 presents the linear regression results between the quartiles of eating duration and total energy and nutrient intake. In adults, there was a negative association with sugar percentage ($\beta = -0.49$; $p=0.032$). No other associations were found between ED and total dietary intake. There was a positive association between ED and consumption of protein in the morning ($\beta = 0.68$; $p=0.037$) in adults. In the elderly, however, no associations were found (Supplementary table 1).

Table 2: Linear regression between quartile of eating duration and total daily dietary intake of the population. NHANES, 2015-2018.

Adults (n=3752)	Total (11.52 ± 2.27)	Quartile 1 (9.12 ± 1.46)	Quartile 2 (11.26 ± 0.24)	Quartile 3 (12.43 ± 0.40)	Quartile 4 (14.66 ± 1.31)	β (p-trend)
Dietary intake						
Energy, kcal/day	1942.92 ± 636.14	1925.05 ± 605.33	1934.12 ± 635.44	1947.39 ± 678.62	1978.21 ± 630.50	3.82 (0.833)
Carbohydrate, g/day	231.34 ± 84.67	230.69 ± 84.17	231.88 ± 83.15	233.08 ± 90.17	229.52 ± 78.99	-1.74 (0.441)
Carbohydrate, %	47.89 ± 8.95	47.92 ± 8.74	48.40 ± 9.01	48.17 ± 8.98	46.91 ± 9.16	-0.25 (0.342)
Total sugar, g/day	100.77 ± 53.05	102.09 ± 51.39	100.05 ± 56.29	102.77 ± 55.04	96.37 ± 49.24	-2.66 (0.092)
Total sugar, %	20.81 ± 8.27	21.20 ± 8.06	20.69 ± 8.52	21.18 ± 8.31	19.72 ± 8.21	-0.49 (0.030)
Protein, g/day	74.45 ± 28.74	73.92 ± 26.45	72.05 ± 28.63	75.36 ± 31.53	76.65 ± 28.68	1.16 (0.142)
Protein, %	15.53 ± 4.08	15.66 ± 4.16	15.06 ± 3.82	15.60 ± 4.21	15.70 ± 3.97	0.11 (0.309)
Lipids, g/day	77.75 ± 31.13	77.18 ± 29.51	76.85 ± 31.99	77.30 ± 31.21	80.36 ± 32.82	0.42 (0.651)
Lipids, %	35.76 ± 7.08	35.92 ± 6.90	35.44 ± 7.46	35.52 ± 6.82	36.17 ± 7.32	0.03 (0.859)
Saturated Fatty Acid, g/day	25.98 ± 11.45	25.85 ± 10.97	25.55 ± 11.63	26.11 ± 11.67	26.51 ± 11.79	0.18 (0.606)
Saturated Fatty Acid, %	11.94 ± 3.22	12.00 ± 3.18	11.76 ± 3.21	11.98 ± 3.16	11.96 ± 3.36	0.04 (0.630)
Fiber, g/day	15.50 ± 7.75	15.68 ± 8.07	15.24 ± 7.03	15.35 ± 7.76	15.69 ± 7.85	-0.04 (0.818)
Elderly (n=2025)	Total (11.44 ± 2.30)	Quartile 1 (8.60 ± 1.52)	Quartile 2 (11.04 ± 0.40)	Quartile 3 (12.43 ± 0.39)	Quartile 4 (14.50 ± 1.13)	β (p-trend)

Dietary intake						
Energy, kcal/day	1953.60 ± 670.89	1967.30 ± 699.14	1917.90 ± 639.37	1982.20 ± 674.83	1952.16 ± 672.64	-4.58 (0.861)
Carbohydrate, g/day	232.80 ± 87.21	229.58 ± 83.23	231.52 ± 88.06	237.96 ± 88.76	232.39 ± 88.15	0.70 (0.827)
Carbohydrate, %	47.99 ± 9.03	47.40 ± 9.01	48.14 ± 7.76	48.30 ± 9.18	48.16 ± 10.56	0.19 (0.587)
Total sugar, g/day	100.99 ± 53.66	99.91 ± 51.70	98.90 ± 51.12	105.88 ± 59.55	99.31 ± 51.54	0.01 (1.00)
Total sugar, %	20.80 ± 8.58	20.68 ± 8.61	20.42 ± 7.43	21.38 ± 9.10	20.78 ± 9.46	0.05 (0.878)
Protein, g/day	74.83 ± 30.24	77.82 ± 34.34	72.58 ± 27.36	74.66 ± 29.15	74.44 ± 29.89	-1.36 (0.309)
Protein, %	15.50 ± 4.14	15.97 ± 4.64	15.35 ± 3.69	15.28 ± 3.96	15.38 ± 4.29	-0.20 (0.093)
Lipids, g/day	78.39 ± 32.80	80.06 ± 37.03	76.07 ± 27.67	79.85 ± 33.23	77.77 ± 33.66	-0.36 (0.777)
Lipids, %	35.78 ± 6.90	35.91 ± 7.07	35.84 ± 5.98	35.88 ± 6.96	35.40 ± 7.89	-0.04 (0.871)
Saturated Fatty Acid, g/day	25.81 ± 11.87	26.65 ± 13.04	25.05 ± 10.69	25.92 ± 11.01	25.72 ± 12.95	-0.21 (0.651)
Saturated Fatty Acid, %	11.78 ± 3.16	12.00 ± 3.31	11.72 ± 2.75	11.79 ± 3.23	11.56 ± 3.45	-0.08 (0.411)
Fiber, g/day	16.23 ± 8.35	15.77 ± 8.73	16.23 ± 7.94	16.21 ± 7.93	16.87 ± 8.92	0.22 (0.500)

Notes: Data described as mean ± standard error. Adjusted for age, race, education, household income, marital status, sleep, body mass index and physical activity. Bold means that the p-value is statistically significant.

Regarding the linear regression between the caloric midpoint and dietary intake variables, there was a positive association with total fiber intake ($\beta = 0.06$; $p < 0.001$) and protein percentage ($\beta = 0.25$; $p = 0.004$) in adults. No other associations were found (Table 3). Among the elderly, a negative association with energy ($\beta = -16.63$; $p = 0.049$) and protein ($\beta = -0.76$; $p = 0.006$) intake in the morning was found (Supplementary table 2).

Table 3: Linear regression between caloric midpoint and total dietary intake of the population. NHANES, 2015-2018.

Adults (n=3752)	Total (14:54 ± 2:08)	Quartile 1 (12:30 ± 0:55)	Quartile 2 (14:31 ± 0:23)	Quartile 3 (15:57 ± 0:23)	Quartile 4 (18:03 ± 1:07)	β (p-trend)
Dietary intake						
Energy, kcal/day	1942.92 ± 636.14	1911.29 ± 621.20	1934.43 ± 590.60	2002.54 ± 654.37	1936.10 ± 696.43	2.43 (0.859)
Carbohydrate, g/day	231.34 ± 84.67	230.18 ± 84.71	228.87 ± 79.05	237.01 ± 82.68	230.06 ± 94.37	-0.95 (0.669)
Carbohydrate, %	47.89 ± 8.95	48.37 ± 9.06	47.56 ± 8.76	47.85 ± 8.91	47.64 ± 9.04	-0.30 (0.279)
Total sugar, g/day	100.77 ± 53.05	103.47 ± 58.88	97.45 ± 45.40	103.00 ± 49.20	98.51 ± 57.74	-2.15 (0.216)
Total sugar, %	20.81 ± 8.27	21.53 ± 9.20	20.34 ± 7.40	20.84 ± 8.02	20.29 ± 8.09	-0.48 (0.065)
Protein, g/day	74.45 ± 28.74	70.99 ± 27.95	76.20 ± 28.26	76.92 ± 29.83	74.65 ± 28.66	1.05 (0.083)
Protein, %	15.53 ± 4.08	15.05 ± 4.00	15.91 ± 4.15	15.50 ± 3.80	15.80 ± 4.31	0.25 (0.005)
Lipids, g/day	77.75 ± 31.13	76.26 ± 30.06	77.37 ± 29.56	80.75 ± 32.53	77.17 ± 33.06	0.39 (0.559)
Lipids, %	35.76 ± 7.08	35.75 ± 7.15	35.71 ± 6.88	35.89 ± 7.12	35.70 ± 7.19	0.07 (0.684)
Saturated Fatty Acid, g/day	25.98 ± 11.45	25.60 ± 11.47	25.73 ± 10.68	26.95 ± 11.98	25.84 ± 11.75	0.15 (0.535)
Saturated Fatty Acid, %	11.94 ± 3.22	11.94 ± 3.31	11.90 ± 3.18	11.93 ± 3.12	11.98 ± 3.21	0.04 (0.541)
Fiber, g/day	15.50 ± 7.75	14.43 ± 7.08	16.20 ± 8.07	15.99 ± 8.10	15.69 ± 7.63	0.062 (<0.001)
Elderly (n=2025)	Total (15:01 ± 2:15)	Quartile 1 (12:25 ± 0:54)	Quartile 2 (14:27 ± 0:24)	Quartile 3 (15:58 ± 0:25)	Quartile 4 (18:08 ± 0:59)	β (p-trend)
Dietary intake						
Energy, kcal/day	1953.60 ± 670.89	1916.54 ± 643.50	1966.41 ± 659.58	1973.13 ± 747.54	1969.03 ± 646.32	27.65 (0.140)
Carbohydrate, g/day	232.80 ± 87.21	225.67 ± 81.27	234.78 ± 92.51	240.39 ± 95.87	232.97 ± 79.70	3.63 (0.186)
Carbohydrate, %	47.99 ± 9.03	47.61 ± 9.32	47.89 ± 9.02	49.00 ± 9.11	47.72 ± 8.51	0.04 (0.890)
Total sugar, g/day	100.99 ± 53.66	94.97 ± 50.81	101.69 ± 55.98	105.82 ± 59.57	103.61 ± 48.46	3.31 (0.107)
Total sugar, %	20.80 ± 8.58	20.05 ± 8.65	20.66 ± 8.53	21.42 ± 8.53	21.37 ± 8.45	0.40 (0.260)

Protein, g/day	74.83 ± 30.24	75.28 ± 31.64	75.00 ± 27.56	73.42 ± 29.59	75.29 ± 31.53	0.40 (0.648)
Protein, %	15.50 ± 4.14	15.85 ± 4.50	15.52 ± 3.95	15.25 ± 4.39	15.25 ± 3.61	-0.20 (0.220)
Lipids, g/day	78.39 ± 32.80	76.32 ± 32.43	78.14 ± 29.99	78.96 ± 35.42	80.80 ± 33.63	1.93 (0.07)
Lipids, %	35.78 ± 6.90	35.40 ± 7.04	35.67 ± 6.74	35.65 ± 7.05	36.51 ± 7.05	0.39 (0.121)
Saturated Fatty Acid, g/day	25.81 ± 11.87	25.77 ± 12.77	25.70 ± 10.79	25.19 ± 12.14	26.53 ± 11.56	0.22 (0.514)
Saturated Fatty Acid, %	11.78 ± 3.16	11.87 ± 3.35	11.75 ± 3.11	11.46 ± 3.42	11.99 ± 2.72	-0.03 (0.687)
Fiber, g/day	16.23 ± 8.35	15.85 ± 7.48	15.98 ± 8.91	17.33 ± 8.39	16.05 ± 8.54	0.38 (0.148)

Notes: Data described as mean ± standard error. Adjusted for age, race, education, household income, marital status, sleep, body mass index and physical activity. Bold means that the p-value is statistically significant.

We found significant associations between the ED and: first meal timing (adults: β -0.83; elderly: β -0.89; $p < 0.001$), last meal timing (adults: β 0.90; elderly: β 0.98; $p < 0.001$), and meal frequency (adults: β 0.54; elderly: β 0.50; $p < 0.001$). A positive association between ED and caloric midpoint was found only in the elderly (β 0.19; $p = 0.021$) (Table 4).

Table 4: Linear regression between quartile of eating duration and meal timing and frequency of the population. NHANES, 2015-2018.

Adults (n=3752)	Total (11:31 ± 2:16)	Quartile 1 (9:07 ± 1:27)	Quartile 2 (11:15 ± 0:14)	Quartile 3 (12:25 ± 0:24)	Quartile 4 (14:39 ± 1:18)	β (p-trend)
Variables						
Caloric midpoint, h:mm	14:54 ± 2:08	15:01 ± 2:07	14:30 ± 1:58	14:49 ± 2:09	15:12 ± 2:13	0.03 (0.535)
First meal timing, h:mm	8:34 ± 1:39	9:49 ± 1:44	8:29 ± 1:06	7:51 ± 1:01	7:25 ± 1:07	-0.83 (<0.001)
Last meal timing, h:mm	20:06 ± 1:43	19:00 ± 1:30	19:45 ± 1:06	20:16 ± 1:00	22:08 ± 1:29	0.90 (<0.001)

Meal frequency	4.55 ± 1.09	3.89 ± 0.87	4.44 ± 0.80	4.83 ± 0.97	5.44 ± 1.06	0.54 (<0.001)
Elderly (n=2025)	Total	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	β (p-trend)
	(11:26 ± 2:18)	(8:36 ± 1:31)	(11:02 ± 0:24)	(12:25 ± 0:23)	(14:30 ± 1:07)	
Variables						
Caloric midpoint, h:mm	15:01 ± 2:15	15:04 ± 2:20	14:38 ± 2:11	15:07 ± 2:18	15:26 ± 2:05	0.18 (0.024)
First meal timing, h:mm	8:39 ± 1:37	10:13 ± 1:44	8:36 ± 1:08	7:55 ± 1:00	7:31 ± 1:10	-0.89 (<0.001)
Last meal timing, h:mm	20:05 ± 1:42	18:52 ± 1:42	19:39 ± 1:04	20:21 ± 1:01	22:02 ± 1:25	0.98 (<0.001)
Meal frequency	4.54 ± 1.05	3.78 ± 0.92	4.45 ± 0.79	4.79 ± 0.96	5.34 ± 1.01	0.50 (<0.001)

Notes: Data described as mean ± standard error. Adjusted for age, race, education, household income, marital status, sleep, body mass index and physical activity. Bold means that the p-value is statistically significant.

4. Discussion

The present study used data from NHANES 2015-2018 to investigate the association of eating duration and caloric midpoint with energy and nutrient intake in the American adult and elderly population. Our results indicate that time-related eating patterns indicative of late eating habits and extended eating window are not associated with higher energy intake or worse dietary intake in terms of nutrients, which rejects the initial hypothesis of the study.

Surprisingly, our findings suggest that eating later and within an extended eating duration do not necessarily correspond to higher food consumption in the American population. Previous studies with different populations show opposite results – that a longer eating duration is associated with higher energy intake [18], fat and protein [19] in 24 h, lower fruit intake [27] and vegetables, and higher intake of fast food, French fries, and soft drinks [28]. However, these are not population based-studies. In our previous findings with the same American population as in the present study, we found a lower prevalence of abdominal obesity and other metabolic alterations in individuals with a smaller eating duration, which seems to mean that its benefits go beyond caloric intake [23]. In a different perspective, some clinical trials with time-restricted eating (TRE) have found that by reducing the eating window in relation to the usual, individuals unintentionally reduce caloric intake, which leads to weight loss and consequently improvement of metabolic parameters [29, 30, 31, 32, 33]. However, in a study aimed at weight loss in overweight individuals based on qualitative and quantitative nutritional guidelines, but without any guidance on meal times, Garaulet et al. (2013) found greater total and weekly weight loss in the early eaters group compared to the late eaters (cutoff point defined as eating the main meal of the day before or after 15:00), but without any significant difference in energy intake and total nutrients [20]. Also, in a study of 6h TRE with prediabetes men without reducing caloric intake, a reduction was found in fasting insulin levels by 3.4 ± 1.6 mU/L ($p = 0.05$) and in insulin resistance by 36 ± 10 U/mg ($p = 0.005$) in the intervention group compared to the control group [34], which reinforces the idea of the benefits of an eating duration aligned with the circadian system beyond the reduction of caloric intake [20,35,36].

In the present study, we did not find significant associations between caloric midpoint and dietary intake variables. When analyzing the association between eating duration and caloric midpoint, we found a positive association between these two measures in the elderly, which means that these individuals, when extending their eating duration, also concentrate their meals at later times, which could be a risk factor for metabolic disorders [23]. Also, the average eating duration (11.52 ± 2.27 and 11.44 ± 2.30 hours in adults and elderly, respectively) and caloric midpoint ($14.90 \text{ h} \pm 2.14$ and $15.03 \text{ h} \pm 2.26$, respectively) correspond to a window that has been associated with positive results for health [37]. However, the chrononutrition patterns of different populations and their relationship with dietary intake should also be considered.

The chrononutrition pattern of the American population represented in our study mainly by means of eating duration (12.00 h), first (08:30 h) and last meal (20:00 h) demonstrate a relatively early overall pattern of mealtimes. Additionally, the eating duration was negatively associated with the first meal timing and positively associated with the last meal timing, both in adults and elderly. This finding demonstrates that even those individuals with a larger eating duration do not extend it only by the last meal timing, but also have an advance in the first meal timing. Also, eating duration was positively associated with meal frequency. Some studies, including those in the area of chrononutrition, infer that a smaller number of meals could lead to lower energy intake and, consequently, better metabolic outcomes associated with weight loss [38,39,40]. However, our results show that in the American population there is no relationship between number of meals and total energy intake.

The strengths of this study are the representativeness of data from the United States of America population and the use of two 24-hour recalls for each volunteer, making it possible to better establish the variability of mealtimes. Study limitations are related to the observational study design, which is subjected to residual confounding. However, the analyzes were adjusted for important potential confounders, which reduces this possibility. Also due to the cross-sectional design, causality cannot be established.

In conclusion, our study shows that a longer eating duration and later caloric midpoint are not associated with higher energy and nutrient intake, despite

representing a higher meal frequency in the American population. Further studies considering other possible mechanisms related to meal timing are necessary to address the effects of chrononutrition pattern on metabolic health in free-living human subjects.

Acknowledgments

We thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CAC is CNPq fellow: #401761/2022-3) and CAPES.

Conflict of interest and funding statement

The authors declare no conflict of interest.

Author contribution

N.B.C. and G.P.T. participated in the study design, statistical analyses, interpretation of data, and manuscript drafting. C.A.C., C.M.A., and A.E.M.R. participated in the study design, interpretation of data, manuscript drafting and critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

1. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011;121(6):2133-2141.
2. Henry CJ, Kaur B, Quek YC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutrition and Diabetes* 2020;10(6):1-11.
3. Queiroz JN, Macedo RCO, Tinsley GM, Reischak-Oliveira A. Time-restricted eating and circadian rhythms: the biological clock is ticking. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020:1-13.
4. Damiola F, Le Minh N, Preitner N et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14(23):2950-61.
5. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding 2001;291:490-493.
6. Bray MS, Ratcliffe WF, Grenett MH et al. Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. *Int J Obes* 2013;37:843-852.

7. McHill AW, Phillips AJK, Czeisler CA et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 2017;106(5):1213-1219.
8. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity* 2009;17(11):1701-1711.
9. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015;161:84-92.
10. Zitting K et al. Human resting energy expenditure varies with circadian phase. *Current Biology* 2018;28:1-6.
11. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr* 2017;38:465–471.
12. Kelly KP, McGuinness OP, Buchowski M et al. Eating breakfast and avoiding late-evening snacking sustains lipid oxidation. *PLoS Biol* 2020;18(2):1-16.
13. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108467.
14. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of breakfast , lunch, and dinner. Effects on obesity and metabolic risk. *Nutrients* 2019;11:2624.
15. Ma X, Chen Q, Pu Y et al. Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice* 2020;14:1-8.
16. Longo-Silva G, Oliveira PMB, Pedrosa AKP et al. Breakfast skipping and timing of lunch and dinner: Relationship with BMI and obesity. *Obesity Research & Clinical Practice* 2022;16:507-513.
17. McHill AW, Phillips AJK, Czeisler CA et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1213–9.
18. Lima MTM, Nunes FSM, Custódio IDD et al. Eating earlier and more frequently is associated with better diet quality in female Brazilian breast cancer survivors using tamoxifen. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2022;122(9):1688-1702.
19. Silva CM, Teixeira BS, Wright Jr KP et al. Time-related eating patterns are associated with the total daily intake of calories and macronutrients in day and night shift workers. *Nutrients* 2022;14:2202.
20. Garaulet M et al. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes* 2013;37(4):604-611.

21. Fong M, Caterson ID, Madigan CD. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2017;118(8):616–628.
22. Ha K, Song Y. Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults. *Nutrients* 2019;11:2437.
23. Cunha NB, Teixeira GP, Rinaldi AEM et al. Late meal intake is associated with abdominal obesity and metabolic disorders related to metabolic syndrome: A chrononutrition approach using data from NHANES 2015-2018. *Clin Nutr* 2023;42(9):1798-1805.
24. Willett W. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2012.
25. Moshfegh, AJ et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(2):324-32. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.324>.
26. Chen TC, Clark J, Riddles MK, Mohadjer LK, Fakhouri TH. National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2018: Sample Design and Estimation Procedures. *Vital Health Stat* 2. 2020;184:1-35. PMID: 33663649.
27. Gontijo CA, Balieiro LCT, Teixeira GP et al. Effects of timing of food intake on eating patterns, diet quality and weight gain during pregnancy. *British Journal of Nutrition* 2020;123:922-933.
28. Barrington WE, Beresford SAA. Eating occasions, obesity and related behaviors in working adults: Does it matter when you snack? *Nutrients* 2019;11:2320.
29. Antoni R, Robertson TM, Robertson MD et al. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *Journal of Nutritional Science* 2018;7(e22):1-6.
30. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging* 2018;4:345–353.
31. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:724–732.
32. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW et al. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr* 2013;110:2108–2113.
33. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab* 2020;31(1):92-104.

34. Sutton EF, Beyl R, Early KS et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metabolism* 2018;27:1212-1221.
35. Aljuraiban GS, Chan Q, Oude Griep LM et al. The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and Body Mass Index: the INTERMAP study, a population-based study. *J Acad Nutr Dietetic* 2015;115, 528–536.
36. Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Scheer FA, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1308-14.
37. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab* 2015;22(5):789–798.
38. Mills JP, Perry CD, Reicks M. Eating frequency is associated with energy intake but not obesity in midlife women. *Obesity* 2011;19:552–559.
39. Wang YQ, Zhang YQ, Zhang F et al. Increased eating frequency is associated with lower obesity risk, but higher energy intake in adults: A meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016;13:603.
40. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A et al. Time restricted eating effects on body composition and metabolic measures in humans who are overweight: a feasibility study. *Obesity* 2020;28(5):860-869.

Supplementary table 1: Linear regression between quartile of eating duration and dietary intake for periods. NHANES, 2015-2018.

Adults (n=3752)	Total (11.52 ± 2.27)	Quartile 1 (9.12 ± 1.46)	Quartile 2 (11.26 ± 0.24)	Quartile 3 (12.43 ± 0.40)	Quartile 4 (14.66 ± 1.31)	β (p-trend)
Dietary intake						
<i>Morning intake (5:01 – 10:00)</i>						
<i>n=1924</i>						
Energy, kcal	472.94 ± 293.59	454.69 ± 272.83	473.52 ± 314.71	463.88 ± 284.00	517.91 ± 313.32	15.77 (0.133)
Carbohydrate, g	64.36 ± 42.11	63.54 ± 39.47	64.72 ± 47.39	62.11 ± 38.88	68.39 ± 44.01	1.13 (0.468)
Total sugar, g	32.71 ± 27.93	33.16 ± 27.32	33.71 ± 31.75	31.72 ± 25.76	32.07 ± 26.56	-0.59 (0.614)
Protein, g	16.26 ± 12.19	15.19 ± 11.22	16.84 ± 12.65	16.40 ± 13.03	17.46 ± 12.22	0.68 (0.037)
Lipids, g	17.51 ± 14.58	16.37 ± 13.25	17.06 ± 14.69	17.34 ± 14.38	20.36 ± 16.71	0.94 (0.054)
Saturated Fatty Acid, g	6.06 ± 5.30	5.60 ± 4.85	5.86 ± 5.42	6.38 ± 5.40	6.75 ± 5.75	0.30 (0.050)
Fiber, g	3.93 ± 3.62	3.94 ± 3.70	3.95 ± 3.45	3.53 ± 3.26	4.42 ± 3.91	0.06 (0.548)
<i>Night intake (20:00 – 04:59)</i>						
<i>n=709</i>						
Energy, kcal	570.13 ± 410.06	564.90 ± 427.00	625.17 ± 596.13	571.66 ± 413.30	543.50 ± 269.34	-18.92 (0.465)
Carbohydrate, g	68.23 ± 50.28	69.93 ± 51.19	72.31 ± 72.57	66.76 ± 50.09	65.42 ± 35.92	-3.37 (0.343)
Total sugar, g	32.08 ± 30.02	36.02 ± 34.26	30.87 ± 35.39	31.45 ± 30.35	28.66 ± 19.49	-3.21 (0.289)
Protein, g	19.41 ± 18.61	18.00 ± 16.69	22.50 ± 28.87	18.51 ± 20.25	20.30 ± 12.92	0.19 (0.849)
Lipids, g	22.46 ± 19.44	22.63 ± 20.00	24.29 ± 27.39	23.28 ± 20.72	20.34 ± 12.36	-1.22 (0.269)
Saturated Fatty Acid, g	7.79 ± 7.47	7.79 ± 7.35	8.31 ± 10.40	8.10 ± 8.66	7.16 ± 4.45	-0.34 (0.433)
Fiber, g	4.44 ± 4.63	4.35 ± 3.82	4.33 ± 5.29	3.55 ± 3.61	5.55 ± 5.36	-0.07 (0.726)
Elderly (n=2025)	Total (11.44 ± 2.30)	Quartile 1 (8.60 ± 1.52)	Quartile 2 (11.04 ± 0.40)	Quartile 3 (12.43 ± 0.39)	Quartile 4 (14.50 ± 1.13)	β (p-trend)

Dietary intake						
<i>Morning intake (5:01 – 10:00)</i>						
<i>n=1323</i>						
Energy, kcal	466.50 ± 286.13	460.02 ± 258.29	482.51 ± 266.26	449.90 ± 297.37	470.20 ± 342.24	-1.32 (0.892)
Carbohydrate, g	61.98 ± 39.80	60.83 ± 36.20	64.05 ± 37.87	60.91 ± 40.36	61.61 ± 47.04	0.45 (0.734)
Total sugar, g	27.90 ± 22.94	25.56 ± 22.02	29.09 ± 21.80	29.73 ± 25.64	27.21 ± 22.29	0.94 (0.231)
Protein, g	15.91 ± 10.96	15.22 ± 9.62	16.70 ± 10.38	14.65 ± 11.00	17.22 ± 13.37	0.26 (0.556)
Lipids, g	17.82 ± 14.76	17.64 ± 14.68	18.63 ± 13.87	16.48 ± 13.02	18.40 ± 17.91	-0.29 (0.617)
Saturated Fatty Acid, g	6.02 ± 5.00	5.79 ± 4.60	6.31 ± 4.89	5.51 ± 4.34	6.51 ± 6.28	-0.04 (0.786)
Fiber, g	4.39 ± 3.99	4.44 ± 3.70	4.28 ± 3.59	4.01 ± 4.14	4.99 ± 4.80	0.14 (0.446)
<i>Night intake (20:00 – 04:59)</i>						
<i>n=329</i>						
Energy, kcal	375.48 ± 317.82	388.18 ± 334.34	388.34 ± 371.58	377.53 ± 286.24	333.74 ± 244.25	-31.43 (0.145)
Carbohydrate, g	49.19 ± 37.14	47.70 ± 38.82	51.02 ± 39.87	52.41 ± 34.29	43.68 ± 33.92	-2.99 (0.214)
Total sugar, g	25.34 ± 22.96	23.74 ± 20.67	24.23 ± 23.37	29.94 ± 24.16	22.19 ± 22.18	-1.34 (0.381)
Protein, g	12.13 ± 15.52	14.28 ± 18.72	13.23 ± 18.43	10.28 ± 11.63	10.13 ± 9.62	-2.48 (0.056)
Lipids, g	14.17 ± 14.89	15.64 ± 15.58	14.88 ± 18.71	13.19 ± 12.11	12.43 ± 11.01	-1.26 (0.177)
Saturated Fatty Acid, g	4.74 ± 5.64	5.17 ± 5.13	4.64 ± 6.81	4.86 ± 5.70	4.07 ± 4.06	-0.42 (0.165)
Fiber, g	3.00 ± 2.92	3.31 ± 3.60	3.31 ± 3.17	2.55 ± 2.09	2.78 ± 2.46	-0.24 (0.211)

Notes: Data described as mean ± standard error. Adjusted for age, race, education, household income, marital status, sleep and body mass index. Bold means that the p-value is statistically significant.

*Morning intake (5:01 – 10:00)**n=1323*

Energy, kcal/day	466.50 ± 286.13	471.63 ± 266.99	503.98 ± 319.84	449.57 ± 308.75	431.50 ± 240.38	-16.63 (0.049)
Carbohydrate, g/day	61.98 ± 39.80	63.42 ± 38.60	65.80 ± 41.30	60.85 ± 43.66	56.82 ± 35.58	-2.25 (0.112)
Total sugar, g/day	27.90 ± 22.94	29.21 ± 24.52	28.58 ± 21.19	29.07 ± 28.66	24.56 ± 17.53	-1.26 (0.228)
Protein, g/day	15.91 ± 10.96	16.53 ± 11.26	16.83 ± 11.45	15.29 ± 11.71	14.58 ± 9.16	-0.72 (0.005)
Lipids, g/day	17.82 ± 14.76	17.58 ± 13.65	20.13 ± 17.49	16.04 ± 13.28	16.94 ± 13.10	-0.55 (0.203)
Saturated Fatty Acid, g/day	6.02 ± 5.00	5.99 ± 4.38	6.78 ± 6.07	5.44 ± 4.48	5.67 ± 4.51	-0.21 (0.157)
Fiber, g/day	4.39 ± 3.99	4.26 ± 3.89	4.91 ± 4.19	3.97 ± 3.95	4.30 ± 3.81	0.03 (0.726)

*Night intake (20:00 – 04:59)**n=329*

Energy, kcal/day	375.48 ± 317.82	419.41 ± 333.39	384.03 ± 345.86	337.92 ± 314.25	340.70 ± 237.40	-18.23 (0.474)
Carbohydrate, g/day	49.19 ± 37.14	54.71 ± 35.63	50.11 ± 43.50	44.11 ± 36.76	45.41 ± 27.35	-3.49 (0.230)
Total sugar, g/day	25.34 ± 22.96	26.95 ± 19.27	26.42 ± 27.79	23.41 ± 24.89	23.59 ± 17.35	-1.42 (0.426)
Protein, g/day	12.13 ± 15.52	12.72 ± 15.75	13.51 ± 18.00	10.58 ± 15.18	11.08 ± 10.82	-0.58 (0.623)
Lipids, g/day	14.17 ± 14.89	15.51 ± 14.62	14.34 ± 15.86	13.15 ± 14.60	13.11 ± 13.89	0.01 (0.999)
Saturated Fatty Acid, g/day	4.74 ± 5.64	5.13 ± 5.23	4.90 ± 5.96	4.09 ± 5.30	4.69 ± 5.98	0.04 (0.892)
Fiber, g/day	3.00 ± 2.92	3.55 ± 3.13	2.94 ± 3.13	2.27 ± 2.39	3.08 ± 2.58	-0.23 (0.278)

Notes: Data described as mean ± standard error. Adjusted for age, race, education, household income, marital status, sleep and body mass index. Bold means that the p-value is statistically significant.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Considerando os resultados transversais encontrados no presente estudo, foi possível observar associação entre variáveis crononutricionais (janela alimentar, horário da última refeição e ponto médio alimentar) com obesidade abdominal e glicemia de jejum elevada. Sendo que uma maior duração da janela alimentar e horários mais tardios da realização das refeições foram associados com maior prevalência de obesidade abdominal e glicemia de jejum elevada em adultos. Em idosos, uma maior janela alimentar foi associada à maior prevalência de triglicerídeos elevado (artigo 1). Além disso, a duração da janela alimentar foi negativamente associada com o horário da primeira refeição e associada positivamente ao horário da última refeição e à frequência de refeições, em adultos e idosos. Não foram encontradas associações entre a janela alimentar e/ou ponto médio calórico com o consumo total de energia (artigo 2).

Os resultados sugerem que os padrões crononutricionais tardios estão associados à maior probabilidade de obesidade central em adultos, bem como outros componentes da síndrome metabólica, como glicose elevada em adultos e triglicerídeos elevado em idosos. Além disso, uma maior janela alimentar e os horários mais tardios das refeições não estão associados ao maior consumo de energia e nutrientes na população americana, sugerindo que os benefícios de uma duração alimentar alinhada ao sistema circadiano vão além da redução do consumo calórico.

Por fim, a abordagem transversal do estudo gera limitação em relação a não possibilitar o estabelecimento de causa e efeito entre as variáveis analisadas, tornando necessário confirmar os achados em estudos com desenhos que possam determinar a relação causal entre as variáveis crononutricionais e obesidade, desordens metabólicas e consumo alimentar.

REFERÊNCIAS

- ABATE, N.; CHANDALIA, M.; SNELL, P. G.; GRUNDY, S. M. Adipose tissue metabolites and insulin resistance in nondiabetic Asian Indian men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, p.2750-2755, 2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031843>
- ADAM, T. C.; EPEL, E. S. Stress, eating and the reward system. **Physiology & Behavior**, v.91, n.4, p.449-458, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>
- AFRIDI, A. K.; KHAN, A. Prevalence and etiology of obesity – an overview. **Pakistan Journal of Nutrition**, v.3, n.1, p.14-25, 2005. <http://doi.org/10.3923/pjn.2004.14.25>
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v.15, n.7, p.539 –553, 1998. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7%3C539::aid-dia668%3E3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7%3C539::aid-dia668%3E3.0.co;2-s)
- ALJURAIBAN, G. S.; CHAN, Q.; OUDE GRIEP, L. M.; BROWN, I. J.; DAVIGLUS, M. L.; STAMLER, J.; VAN HORN, L.; ELLIOT, P.; FROST, G. S. The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and Body Mass Index: the INTERMAP study, a population-based study. **J Acad Nutr Dietetic**, v.115, p.528–536, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.11.017>
- ALMOOSAWI, S.; PRYNNE, C. J.; HARDY, R.; STEPHEN, A. M. Time-of day and nutrient composition of eating occasions: prospective association with the metabolic syndrome in the 1946 British birth cohort. **International Journal of Obesity**, v.37, p.725-731, 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.103>
- ALMOOSAWI, S.; VINGELIENE, S.; KARAGOUNIS, L.G.; POT, G.K. Chrono-nutrition: A review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.75, p.487-500, 2016. <https://doi.org/10.1017/s0029665116000306>
- AL-NAIMI, S.; HAMPTON, S. M.; RICHARD, P.; TZUNG, C.; MORGAN, L. M. Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. **Chronobiology International**, v.21, n.6, p.937-947, 2004. <http://doi.org/10.1081/cbi-200037171>
- APRIDONIDZE, T.; ESSAH, P.A.; IUORNO, M. J.; NESTLER, J. E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, p.1929 –1935, 2004. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1045>

ARBLE, D. M.; BASS, J.; LAPOSKY, A. D.; VITATERNA, M. H.; TUREK, F. W. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. **Obesity**, v.17, n.11, p.1701-1711, 2009. <https://doi.org/10.1038%2Foby.2009.264>

ARMSTRONG, S. A chronometric approach to the study of feeding behavior. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. v.4, n.1, p.27-53, 1980. [http://doi.org/10.1016/0149-7634\(80\)90024-x](http://doi.org/10.1016/0149-7634(80)90024-x)

ASAO, K.; MAREKANI, A. S.; VANCLEAVE, J.; ROTHBERG, A. E. Leptin Level and Skipping Breakfast: The National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). **Nutrients**, v.8, n.3, p.115, 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8030115>

ASHER, G.; SASSONE-CORSI, P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. **Cell**, v. 161, n. 1, p.84-92, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>

BAJRAMOVIC, S.; VAN CAUTER, E.; POLONSKY, K.S. Diurnal variations in beta-cell responsiveness to glucose in normal subjects. Abstract of the 1996 Meeting of the American Diabetes Association, San Francisco, CA, 1996.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med**, v.16, p.442– 443, 1999. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>

BO, S.; MUSSO, G.; BECCUTI, G.; FADDA, M.; FEDELE, D.; GAMBINO, R. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. **PLoS One**, v.9, n.9, p.e108467, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108467>

BONNELL, E. K. et al. Influences on dietary choices during day versus night shift in shift workers: a mixed methods study. **Nutrients**, v.9, n.3, p.193, 2017. <https://doi.org/10.3390/nu9030193>

BRAY, M. S.; RATCLIFFE, W. F.; GRENETT, M. H.; BREWER, R. A.; GAMBLE, K. L.; YOUNG, M. E. Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. **Int J Obes**, v.37, p.843-852, 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.137>

BROCHU, M.; STARLING, R. D.; TCHERNOF, A.; MATTHEWS, D. E.; GARCIA-RUBI, E.; POEHLMAN, E. T. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.2378 –2384, 2000. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6685>

BROWNELL, K. D.; KRAMER, F. M. Behavioral management of obesity. **Medical Clinics of North America**, v.73, n.1, p.185-201, 1989. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.230S>

BROWNING, J. D.; SZCZEPANIAK, L. S.; DOBBINS, R.; NUREMBERG, P.; HORTON, J. D.; COHEN, J. C.; GRUNDY, S. M.; HOBBS, H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. **Hepatology**, v.40, p.1387–1395, 2004. <http://doi.gov/10.1002/hep.20466>

CARR, D. B.; UTZSCHNEIDER, K. M.; HULL, R. L.; KODAMA, K.; RETZLAFF, B. M.; BRUNZELL, J. D.; SHOFR, J. B.; FISH, B. E.; KNOPP, R. H.; KAHN, S. E. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. **Diabetes**, v.53, p.2087–2094, 2004. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.8.2087>

CDC. About the National Health and Nutrition Examination Survey. National Center for Health Statistics, 31 mai. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm#print. Acesso em: 19 fev. 2024.

Centers for Disease Control and Prevention. Adult Obesity Facts [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>

CHAIX, A.; ZARRINPAR, A.; MIU, P.; PANDA, S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. **Cell Metab**, v.20, n.6, p.991-1005, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001>

CHALLET, E. Keeping circadian time with hormones. **Diabetes Obes Metab**, v.17 (Suppl. 1), p.76–83, 2015. <https://doi.org/10.1111/dom.12516>

CHALLET, E. The circadian regulation of food intake. **Nature Reviews Endocrinology**, v.15, p.393-405, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0210-x>

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO JR, J. L.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT JR, J. T.; ROCCELLA, E. J. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA**, v.289, p.2560 –2572, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000107251.49515.c2>

CRISPIM, C. A.; ZALCMAN, I.; DÁTTILO, M.; PADILHA, H. G.; EDWARDS, B.; WATERHOUSE, J.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. The influence of sleep and sleep loss upon food intake and metabolism. **Nutr Res Rev**, v.20, n.2, p.195-212, 2007. <https://doi.org/10.1017/S0954422407810651>

CRISPIM, C. A.; MOTA, M. C. New perspectives on chrononutrition. **Biological Rhythm Research**, p.63-77, 2018. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1491202>

CRISPIM, C. A.; RINALDI, A. E. M.; AZEREDO, C. M.; SKENE, D. J.; MORENO, C. R. C. Is time of eating associated with BMI and obesity? A population-based study. **Eur J Nutr**, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03282-x>

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 Dev**, v.14, n.23, p.2950-61, 2000. <https://doi.org/10.1101%2Fgad.183500>

DASHTI, H. S.; SCHEER, F. A. J. L.; SAXENA, R.; GARAULET, M. Timing of food intake: identifying contributing factors to design effective interventions. **Adv Nutr**, v.10, n.4, p.606-620, 2019. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy131>

DE CASTRO, J. M. When, how much and what foods are eaten are related to total daily food intake. **Br J Nutr**, v. 102, n. 8, p. 1228-1237, 2009. <https://doi.org/10.1017/S0007114509371640>

DE CASTRO, J. M. The time of day of food intake influences overall intake in humans. **J Nutr**, v.134, n.1, p.104-111, 2004. <https://doi.org/10.1093/jn/134.1.104>

DE SOUSA, J.R. et al. Nutritional quality of breakfast consumed by the low-income population in Brazil: A nationwide cross-sectional survey. **Nutrients**, v.11, n.6, p.1418, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11061418>

DIETZ, W. H.; BAUR, L. A.; HALL, K.; PUHL, R. M.; TAVERAS E. M.; UAUY, P. R.; KOPELMAN, P. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. **The Lancet**, v.18, p.1-13, 2015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61748-7)

DIMITRIADIS, G.D.; MARATOU, E.; KOUNTOURI, A.; BOARD, M.; LAMBADIARI, V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. **Nutrients**, v.13, n.1, p.159, 2021. <https://doi.org/10.3390%2Fnu13010159>

DONINI, L. M.; GRAVE, R. D.; CARETTO, A.; LUCCHIN, L.; MELCHIONDA, N.; NISOLI, E.; SBRACCIA, P.; LENZI, A.; CUZZOLARO, M. From simplicity towards complexity: the Italian multidimensional approach to obesity. **Eat Weight Disord**, v.19, n.3, p.387-94, 2014. <http://doi.gov/10.1007/s40519-013-0097-9>

DYAR, K. A. et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. **Mol Metab**, v.3, p.29-41, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.10.005>

EICHER-MILLER, H. A.; KHANNA, N.; BOUSHEY, C. J.; GELFAND, S. B.; DELP, E. J. Temporal dietary patterns derived among the adult participants of the national health and nutrition examination survey. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.116, p.283-291, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.05.014>

EINHORN, D.; REAVEN, G. M.; COBIN, R. H.; FORD, E.; GANDA, O. P.; HANDELSMAN, Y.; HELLMAN, R.; JELLINGER, P. S.; KENDALL, D.; KRAUSS, R. M.; NEUFELD, N. D.; PETAK, S. M.; RODBARD, H. W.; SEIBEL, J. A.; SMITH, D. A.; WILSON, P. W. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr Pract**, v.9, p.237–252, 2003.

FERRANNINI, E.; HAFFNER, S. M.; MITCHELL, B. D.; STERN, M. P. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. **Diabetologia**, v.34, p.416–422, 1991. <https://doi.org/10.1007/bf00403180>

FONG, M.; CATERSON, I. D.; MADIGAN, C. D. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. **Br J Nutr**, v.118, n.8, p.616–628, 2017. <https://doi.org/10.1017/s0007114517002550>

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v.287, p.356–359, 2002. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>

FROY, O. Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity. **Endocrine Reviews**, v.31, n.1, p.1–24, 2010. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0014>

GALLANT, A. et al. Nutritional Aspects of Late Eating and Night Eating. **Current Obesity Reports**, v.3, n.1, p.101–107, 2014. <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0081-8>

GARAULET, M.; ORDOVAS, J.M.; GOMEZ-ABELLAN, P.; MARTINEZ, J.A.; MADRID, J.A. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. **Journal of Cellular Physiology**, v.226, p.2075–2080, 2011. <https://doi.org/10.1002/jcp.22531>

GARAULET, M.; GÓMEZ-ABELLÁN, P. Chronobiology and obesity. **Nutr Hosp**, Suppl 5, p.114–120, 2013. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup5.6926>

GARAULET, M.; GÓMEZ-ABELLÁN, P. Timing of food intake and obesity: a novel association. **Physiol Behav**, v.134, p.134–144, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>

GARAULET, M.; MADRID, J. A. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. **Adv Drug Deliv Rev**, v.62, n.9–10, p.967–978, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.005>

GARAULET, M.; GÓMEZ-ABELLÁN, P.; ALBURQUERQUE-BÉJAR, J. J.; ORDOVÁS, J. M.; SCHEER, F. A. J. L. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. **Int J Obes (Lond)**, v.37, n.4, p.604–611, 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>

GILL, S.; PANDA, S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. **Cell Metab**, v.22, n.5, p.789-798, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>

GLUCK, M. E.; VENTI, C. A.; SALBE, A. D.; VOTRUBA, S.B.; KRAKOFF, J. Higher 24-h respiratory quotient and higher spontaneous physical activity in nighttime eaters. **Obesity**, v.19, p.319-323, 2011. <https://doi.org/10.1038%2Foby.2010.206>

GONTIJO, C.A. et al. Effects of timing of food intake on eating patterns, diet quality and weight gain during pregnancy. **British Journal of Nutrition**, v.6, p.1-23, 2020. <https://doi.org/10.1017/s0007114519003398>

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v.112, n.17, p.2735–2752, 2015. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>

GUAN, D.; LAZAR, M.A. Interconnections between Circadian Clocks and Metabolism. **Journal of Clinical Investigation**, v.131, n.15, p. e148278, 2021. <https://doi.org/10.1172/JCI148278>.

GUSTAT, J.; SRINIVASAN, S.R.; ELKASABANY, A.; BERENSON, G.S. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. **J Clin Epidemiol**, v.55, p.997–1006, 2002. [10.1016/s0895-4356\(02\)00427-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00427-4)

HA, K.; SONG, Y. Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults. **Nutrients**, v.11, n.10, p.2437, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11102437>

HARTHOORN, L. F.; SAÑÉ, A.; NETHE, M.; VAN HEERIKHUIZE, J. J. Multi-transcriptional profiling of melanin-concentrating hormone and orexin-containing neurons. **Cell Mol Neurobiol**, v.25, n.8, p.1209-1223, 2005. <https://doi.org/10.1007/s10571-005-8184-8>

HATORI, M. et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. **Cell Metab**, v.15, n.6, p.848-860, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>

HATORI, M.; PANDA, S. Response of peripheral rhythms to the timing of food intake. **Methods Enzymol**, v.552, p.145-161, 2015. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.10.027>

HEMIÖ, K.; PUTTONEN, S.; VIITASALO, K.; HÄRMÄ, M.; PELTONEN, M.; LINDSTRÖM, J. Food and nutrient intake among workers with different shift systems. **Occup Environ Med**, v. 72, n. 7, p. 513-520, 2015. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102624>

HERMENEGILDO, Y.; LÓPEZ-GARCÍA, E.; GARCÍA-ESQUINAS, E.; PÉREZ-TASIGCHANA, R.F.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.; GUALLAR-CASTILLÓN, P. Distribution of energy intake throughout the day and weight gain: a population-based cohort study in Spain. *British Journal of Nutrition*, v.115, n.11, p.2003-2010, 2016. <http://doi.gov/10.1017/S0007114516000891>

HIBI, M.; MASUMOTO, A.; NAITO, Y.; KIUCHI, K.; YOSHIMOTO, Y.; MATSUMOTO, M.; KATASHIMA, M.; OKA, J.; IKEMOTO, S. Nighttime snacking reduces whole body fat oxidation and increases LDL cholesterol in healthy young women. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.304, p.R94-R101, 2013. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00115.2012>

HIRODE, G.; WONG, R. J. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. **JAMA**, v.323, n.24, p.2526-2528, 2020.

HUTCHISON, A.T. et al. Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. **Obesity**, v.27, p.724-732, 2019. <https://doi.org/10.1002/oby.22449>

International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.

JAKUBOWICZ, D.; BARNEA, M.; WAINSTEIN, J.; FROY, O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. **Obesity (Silver Spring)**, v.21, n.12, p.2504-2512, 2013. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>

JENSEN, M.D.; HAYMOND, M. W.; RIZZA, R. A.; CRYER, P. E.; MILES, J. M. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. **J Clin Invest**, v.83, p.1168-1173, 1989. <https://doi.org/10.1172%2FJCI113997>

JOHNSTON, J. D. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. **Exp Physiol**, v. 99, n. 9, p.1133-1137, 2014. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.078295>

JOHNSTON, J. D. et al. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. **Advances in Nutrition**, v.7, n.2, p. 399–406, 2016. <https://doi.org/10.3945/an.115.010777>

KALSBECK, A.; LA FLEUR, S.; FLIERS, E. Circadian control of glucose metabolism. **Mol Metab**, v.3, n.4, p.372-83, 2014. <http://doi.gov/10.1016/j.molmet.2014.03.002>

KANT, A. K.; SCHATZKIN, A.; BALLARD-BARBASH, R. Evening eating and subsequent long-term weight change in a national cohort. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.21, p.407-412, 1997. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800422>

KELLY, K. P.; MCGUINNESS, O. P.; BUCHOWSKI, M.; HUGHEY, J. J.; CHEN, H.; POWERS, J.; PAGE, T.; JOHNSON, C. H. Eating breakfast and avoiding late-

evening snacking sustains lipid oxidation. **PLoS Biol**, v.18, n.2, p.1-16, 2020.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000622>

KRAUSS, R. M. et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Circulation**, v.102, n.18, p.2284-99, 2000.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.102.18.2284>

KUMANYIKA, S.; JEFFERY, R. W.; MORABIA, A.; RITENBAUGH, C.; ANTIPATIS, V. J. Obesity prevention: the case for action. **International Journal of Obesity**, v.26, p.425-436, 2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801938>

LAMIA, K. A.; STORCH, K. F.; WEITZ, C.J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. **Proc Natl Acad Sci**, v.105, p.15172–7, 2008.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0806717105>

LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; COUILLARD, C.; LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; ALMERAS, N.; BERGERON, J.; GAUDET, D.; TREMBLAY, G.; PRUD'HOMME, D.; NADEAU, A.; DESPRES, J. P. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation**, v.102, p.179 –184, 2000.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.102.2.179>

LEUNG, G. K. W.; HUGGINS, C.E.; BONHAM, M. P. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. **Clinical Nutrition**, v.38, n.1, p.465-471, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.010>

LIMA, M. T. M.; NUNES, F. S. M.; CUSTÓDIO, I. D. D.; CARVALHO, K. P.; CANTO, P. P. L.; PAIVA, C. E.; CRISPIM, C. A.; MAIA, Y. C. P. Eating earlier and more frequently is associated with better diet quality in female Brazilian breast cancer survivors using tamoxifen. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.122, n.9, p.1688-1702, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.05.004>

LOGAN, R. W.; MCCLUNG, C. A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. **Nature Reviews Neuroscience**, v.20, p.49-65, 2019.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y>

LUKOMSKYJ, N. et al. Associations between breakfast consumption from childhood to adulthood and cardiometabolic health: A systematic review. **Nutrition & Dietetics**, v.78, n.1, p.6-23, 2021. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12647>

LUND, J.; ARENDT, J.; HAMPTON, S. M.; ENGLISH, J.; MORGAN, L. M. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. **Journal of Endocrinology**, v.171, p.557-564, 2001.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.1710557>

MARCHEVA, B. et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. **Nature**, v.466, p.627-31, 2010.
<https://doi.org/10.1038/nature09253>

MATSUI, K. et al. A Cross-Sectional Study of Evening Hyperphagia and Nocturnal Ingestion: Core Constituents of Night Eating Syndrome with Different Background Factors. **Nutrients**, v.13, n.11, p.4179, 2021. <https://doi.org/10.3390%2Fnu13114179>

MCHILL, A. W.; PHILLIPS, A. J. K.; CZEISLER, C. A.; KEATING, L.; YEE, K.; BARGER, L. K.; GARAULET, M.; SCHEER, F. A.; KLERMAN, E. B. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. **Am J Clin Nutr**, v.106, n.5, p.1213-1219, 2017. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161588>

MELKANI, G. C.; PANDA, S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. **Journal of Physiology**, v.595, n.12, p.3691-3700, 2017.
<https://doi.org/10.1113%2FJP273094>

MORRIS, C.J.; GARCIA, J. I.; MYERS, S.; YANG, J. N.; TRIENEKENS, N.; SCHEER, F. A. J. L. The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in diet-induced thermogenesis. **Obesity**, v.23, p.2053–8, 2015. <https://doi.org/10.1002/oby.21189>

MOTA, M. C.; WATERHOUSE, J.; DE-SOUZA, D. A.; ROSSATO, L. T.; SILVA, C. M.; ARAÚJO, M. B. J.; TUFIK, S.; MELLO, M. T.; CRISPIM, C. A. Sleep pattern is associated with adipokine levels and nutritional markers in resident physicians. **Chronobiol Int**, v.31, n.10, p.1130-1138, 2013.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.957300>

MOTA, M. C. et al. Association between Social Jetlag Food Consumption and Meal Times in Patients with Obesity-Related Chronic Diseases. **PLOS ONE**, v.14, n.2, p.e0212126, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212126>

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v.106, p.3143–3421, 2002.

National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the Evidence Report. **Obes Res**, v.6 (suppl 2), n.6, p.51S–209S, 1998. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00690.x>

NICOLAOU, M. et al. Cultural and social influences on food consumption in Dutch residents of Turkish and Moroccan origin: a qualitative study. **Journal of Nutrition Education and Behavior**, v.41, n.4, p.232-241, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.jneb.2008.05.011>

ODA, H. Chrononutrition. **J Nutr Sci Vitaminol** (Tokyo), v.61(Suppl), p.S92–S94, 2015. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.s92>

OIKE, H.; OISHI, K.; KOBORI, M. Nutrients clock genes, and chrononutrition. **Curr Nutr Rep**, v.3, n.3, p.204–212, 2014. <https://doi.org/10.1007%2Fs13668-014-0082-6>

O'REARDON, J. P.; RINGEL, B. L.; DINGES, D. F.; ALLISON, K. C.; ROGERS, N. L.; MARTINO, N. S.; STINKARD, A. J. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. **Obes Res**, v.12, n.11, p.1789-1796, 2004. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.222>

PADILHA, H. G.; CRISPIM, C. A.; ZIMBERG, I. Z.; FOLKARD, S.; TUFIK, S.; DE MELLO, M. T. Metabolic responses on the early shift. **Chronobiol Int**, v.27, n.5, p.1080-92, 2012. <http://doi.gov/10.3109/07420528.2010.489883>

PALLA, L.; ALMOOSAWI, S. Diurnal Patterns of Energy Intake Derived via Principal Component Analysis and Their Relationship with Adiposity Measures in Adolescents: Results from the National Diet and Nutrition Survey RP (2008–2012). **Nutrients**, v.11, n.2, p.422, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11020422>

PAN, X.; MOTA, S.; ZHANG, B. Circadian Clock Regulation on Lipid Metabolism and Metabolic Diseases. **Adv Exp Med Biol**, v.1276, p.53–66, 2020. https://doi.org/10.1007%2F978-981-15-6082-8_5

PARK, Y. W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M. R.; HEYMSFIELD, S. B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Arch Intern Med**, v.163, p.427–436, 2003. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>

PERSEGHIN, G.; GHOSH, S.; GEROW, K.; SHULMAN, G. I. Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. **Diabetes**, v.46, p.1001–1009, 1997. <https://doi.org/10.2337/diab.46.6.1001>

PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance type 2 diabetes mellitus. **Am J Cardiol**, v.90, p.11G–18G, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02554-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02554-7)

POGGIOGALLE, E. et al. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. **Metabolism**, v.84, p.11–27, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>

POPP, C. J. et al. Temporal Eating Patterns and Eating Windows among Adults with Overweight or Obesity. **Nutrients**, v.13, n.12, p.4485, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13124485>.

QUEIROZ, J. N.; MACEDO, R. C. O.; TINSLEY, G. M.; REISCHAK-OLIVEIRA, A. Time-restricted eating and circadian rhythms: the biological clock is ticking. **Crit Rev**

Food Sci Nutr, v.61, n.17, p.2863-2875, 2020.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1789550>

RACETTE, S. B.; DEUSINGER, S. S.; DEUSINGER, R. H. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. **Physical Therapy**, v.83, n.3, p.276-288, 2003.
<https://doi.org/10.1093/ptj/83.3.276>

RAJI, A.; SEELY, E. W.; ARKY, R. A.; SIMONSON, D. C. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.5366 –5371, 2001. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.7992>

RANI, R.; DHARAIYA, C.N.; SINGH, B. Importance of not skipping breakfast: A review. **International Journal of Food Science & Technology**, v.56, n.1, p.28-38, 2021. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14742>

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v.37, p.1595–1607, 1988. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>

REAVEN, G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.33, p.283–303, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.002>

REINKE, H.; ASHER, G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v.20, n.4, p.227-241, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0096-9>

ROSA, S. C. S.; NAYAK, N.; CAYMO, A. M.; GORDON, J. W. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep*, v.8, n.19, p.e14607, 2020. <https://doi.org/10.14814%2Fphy2.14607>

ROSS, R.; FREEMAN, J.; HUDSON, R.; JANSSEN, I. Abdominal obesity, muscle composition and insulin resistance in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, p.5044 –5051, 2002. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020570>

RUIZ-LOZANO, T.; VIDAL, J.; DE HOLLANDA, A.; SCHEER, F. A.; GARAULET, M.; IZQUIERDO-PULIDO, M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. **Clin Nutr**, v.35, n.6, p.1308-14, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.007>

SAAD, A. et al. Diurnal Pattern to Insulin Secretion and Insulin Action in Healthy Individuals. **Diabetes**, v.61, n.11, p.2691–700, 2012. <https://doi.org/10.2337/db11-1478>

SADACCA, L.A.; LAMIA, K. A.; DELEMOS, A. S.; BLUM, B.; WEITZ, C. J. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. **Diabetologia**, v.54, p.120–4, 2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1920-8>

SHERMAN, H.; GENZER, Y.; COHEN, R.; CHAPNIK, N.; MADAR, Z.; FROY, O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. **FASEB J**, v.26, n.8, p.3493-3502, 2012. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208868>

SHOSTAK, A.; MEYER-KOVAC, J.; OSTER, H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. **Diabetes**, v.62, p.2195–203, 2013. <https://doi.org/10.2337/db12-1449>

SILVA, C. M.; MOTA, M. C.; MIRANDA, M. T.; PAIM, S. L.; WATERHOUSE, J.; CRISPIM, C. A. Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students. **Chronobiol Int**, v.33, n.6, p.740–748, 2016. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1167712>

SILVA, C. M.; TEIXEIRA, B. S.; WRIGHT JR, K. P.; MAIA, Y. C. P.; CRISPIM, C. A. Time-related eating patterns are associated with the total daily intake of calories and macronutrients in day and night shift workers. **Nutrients**, v.14, n.11, p.2202, 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14112202>

SIMON, C.; BRANDENBERGER, G.; SAINI, J.; EHRHART, J.; FOLLENIUS, M. Slow oscillations of plasma glucose and insulin secretion rate are amplified during sleep in humans under continuous enteral nutrition. **Sleep**, v.17, p.333–338, 1994. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.4.333>

SKENE, D. J.; SKORNYAKOV, E.; CHOWDHURY, N. R.; GAJULA, R. P.; MIDDLETON, B.; SATTERFIELD, B. C.; PORTER, K. I.; VAN DONGEN, H. P. A.; GADDAMEEDHI, S. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.115, p.7825–7830, 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801183115>

SONG, X. et al. Association of time-of-day energy intake patterns with nutrient intakes, diet quality, and insulin resistance. **Nutrients**, v.13, n.3, p.725, 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13030725>

SPIEGEL, K.; TASALI, E.; PENEV, P.; VAN CAUTER, E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptina levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. **Ann Intern Med**, v.141, n.11, p.846-850, 2004. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>

STIERMAN, B. et al. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. **National Health Statistics Reports**, n.158, p.1-21, 2021. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:106273>

STOKKAN, K. A.; YAMAZAKI, S.; TEI, H.; SAKAKI, Y.; MENAKER, M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. **Science**, v.291, p.490-493, 2001. <https://doi.org/10.1126/science.291.5503.490>

STRUBBE, J. H.; VAN DIJK, G. The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. **Neurosci Biobehav Rev**, v.26, p.485–498, 2002. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00016-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00016-7)

STUNKARD, A. J. Current views on obesity. **The American Journal of Medicine**, v.100, p.230-236, 1996. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)89464-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)89464-8)

SUMMERBELL, C. D.; MOODY, R. C.; SHANKS, J.; STOCK, M. J.; GEISSLER, C. Relationship between feeding pattern and body mass index in 220 free-living people in four age groups. **Eur J Clin Nutr**, v.50, n.8, p.513-519, 1996.

TADA, Y.; KAWANO, Y.; MAEDA, I.; YOSHIZAKI, T.; SUNAMI, A.; YOKOYAMA, Y.; MATSUMOTO, H.; HIDA, A.; KOMATSU, T.; TOGO, F. Association of body mass index with lifestyle and rotating shift work in Japanese female nurses. **Obesity**, v.22, p.2489-2493, 2014. <https://doi.org/10.1002/oby.20908>

TEIXEIRA, G. P. et al. Caloric midpoint is associated with total calorie and macronutrient intake and body mass index in undergraduate students. **Chronobiology International**, v.36, n.10, p.1418-1428, 2019. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1652830>

THOMPSON, P. D. et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, v.107, p.3109–3116, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000075572.40158.77>

TRIPICCHIO, G. L.; KACHURAK, A.; DAVEY, A.; BAILEY, R. L.; DABRITZ, L. J.; FISHER, J. O. Associations between Snacking and Weight Status among Adolescents 12–19 Years in the United States. **Nutrients**, v.11, n.7, p.1486, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11071486>

US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for American 2005. 6th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; Jan 2005.

VAN CAUTER, E.; DESIR, D.; DECOSTER, C.; FE'RY, F.; BALASSE, E. O. Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion. **J Clin Endocrinol Metab**, v.69, p.604–611, 1989. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-604>

VAN CAUTER, E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a mini-review. **Horm Res**, v.34, p.45–53, 1990. <https://doi.org/10.1159/000181794>

VAN CAUTER, E.; SHAPIRO, E. T.; TILLIL, H.; POLONSKY, K. S. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm.

Am J Physiol, v.262, p.E467–E475, 1992.

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.e467>

VAN CAUTER, E.; POLONSKY, K. S.; SCHEEN, A. J. Roles of Circadian Rhythmicity and Sleep in Human Glucose Regulation. **Endocrine Reviews**, v.18, n.5, p.716–38, 1997. <https://doi.org/10.1210/er.18.5.716>

WANG, J. B.; PATTERSON, R. E.; ANG, A.; EMOND, J. A.; SHETTY, N.; ARAB, L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.27 (Suppl 2), p.255-262, 2014. <https://doi.org/10.1111/jhn.12141>

WANSINK, B.; PAYNE, C.; WERLE, C. Consequences of belonging to the “clean plate club”. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v.162, n.10, p.994-995, 2008. <http://doi.gov/10.1001/archpedi.162.10.994>

WATERHOUSE, J. et al. Chronobiology and meal times: internal and external factors. **British Journal of Nutrition**, v.77, p.S29-S38, 1997. <https://doi.org/10.1079/bjn19970102>

WATERHOUSE, J.; JONES, K.; EDWARDS, B.; HARRISON, Y.; NEVILL, A.; REILLY, T. Lack of evidence for a marked endogenous component determining food intake in humans during forced desynchrony. **Chronobiol Int**, v.21, n.3, p.445-468, 2004. <https://doi.org/10.1081/cbi-120038628>

WATERHOUSE, J.; BUCKLEY, P.; EDWARDS, B.; REILLY, T. Measurement of, and some reasons for, differences in eating habits between night and day workers. **Chronobiol Int**, v.20, n.6, p.1075-1092, 2003. <https://doi.org/10.1081/cbi-120025536>

WEST, D. S.; DILILLO, V.; BURSAC, Z.; GORE, S. A.; GREENE, P. G. Motivational interviewing improves weight loss in women with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.30, p.1081-87, 2007. <https://doi.org/10.2337/dc06-1966>

WILBORN, C.; BECKHAM, J.; CAMPBELL, B.; HARVEY, T.; GALBREATH, M.; LA BOUNTY, P.; NASSAR, E.; WISMANN, J.; KREIDER, R. Obesity: prevalence, theories, medical consequences, management, and research directions. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v.2, n.2, p.4-31, 2005. <http://doi.gov/10.1186/1550-2783-2-2-4>

WILKINSON, M. J. et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. **Cell Metab**, v.31, n.1, p.92-104, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. (Technical report, 894). Geneva, 2000.

YOSHIDA, J.; EGUCHI, E.; NAGAOKA, K. ITO, T.; OGINO, K. Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. **BMC Public Health**, v.18, p.1366, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6262-3>

ZITTING, K. et al. Human resting energy expenditure varies with circadian phase. **Current Biology**, v.28, p.1-6, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.005>

ZVONIC, S.; PTITSYN, A. A.; CONRAD, S. A.; SCOTT, L. K.; FLOYD, Z. E.; KILROY, G.; WU, X.; GOH, B. C.; MYNATT, R. L.; GIMBLE, J. M. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. **Diabetes**, v.55, p.962–970, 2006. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0873>