

Universidad de Salamanca

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL



EFECTO DEL ÍNDICE GLUCÉMICO DEL DESAYUNO SOBRE LA FUNCIÓN VASCULAR Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Natalia Sánchez Aguadero

2018

Directores

Dr. D. José Ignacio Recio Rodríguez

Profesor del Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Salamanca.

Dr. D. Luis García Ortiz

Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Universidad de Salamanca.

Médico de Atención Primaria del Centro de Salud La Alamedilla. Salamanca.

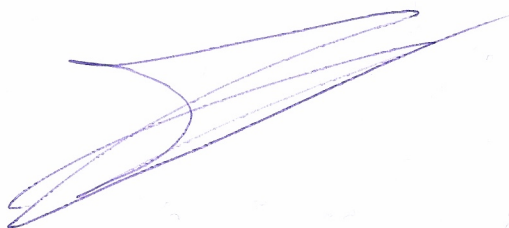
Dra. Dña. María Carmen Patino Alonso

Profesora Contratada Doctora del Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca.


La Tesis Doctoral titulada: **“Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo”**, realizada por Dña. Natalia Sánchez Aguadero, bajo la dirección del Dr. José Ignacio Recio Rodríguez, el Dr. Luis García Ortiz y la Dra. María Carmen Patino Alonso, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Sánchez-Aguadero N, García-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Gómez-Marcos MA, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Recio-Rodríguez JI. Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial. *Trials* 2016; 17(1):516. doi: 10.1186/s13063-016-1649-x.
2. Sánchez-Aguadero N, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Gómez-Marcos MA, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Recio-Rodríguez JI, García-Ortiz L. Postprandial Effects of Breakfast Glycemic Index on Vascular Function among Young Healthy Adults: A Crossover Clinical Trial. *Nutrients* 2017; 9(7):E712. doi: 10.3390/nu9070712.
3. Sánchez-Aguadero N, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L. Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial. *Nutritional Neuroscience* 2018. doi: 10.1080/1028415X.2018.1461459.
4. Sánchez-Aguadero N, Alonso-Domínguez R, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Gómez-Marcos MA, Martín-Cantera C, Schmolling-Guinovart Y, García-Ortiz L. Dietary glycemic index and retinal microvasculature in adults: a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2016; 15(1):88. doi: 10.1186/s12937-016-0209-2.

Los Directores de la Tesis Doctoral titulada **“Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo”**, elaborada por la doctoranda Dña. Natalia Sánchez Aguadero, autorizan la presentación de esta Tesis en la modalidad de compendio de artículos:



Fdo. D. José Ignacio Recio Rodríguez



Fdo. D. Luis García Ortiz

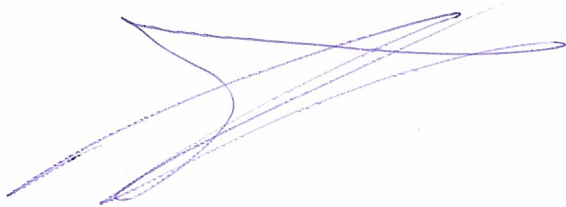


Fdo. Dña. Mª Carmen Patino Alonso

En Salamanca, a 15 de Mayo del 2018

Los siguientes coautores declaran que la doctoranda Dña. Natalia Sánchez Aguadero es la principal autora de la investigación recogida en los artículos que conforman la Tesis Doctoral titulada **“Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo”**, y así lo aceptan por escrito y con su firma.

1. Sánchez-Aguadero N, García-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Gómez-Marcos MA, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Recio-Rodríguez JI. Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial. *Trials* 2016; 17(1):516. doi: 10.1186/s13063-016-1649-x.
2. Sánchez-Aguadero N, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Gómez-Marcos MA, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Recio-Rodríguez JI, García-Ortiz L. Postprandial Effects of Breakfast Glycemic Index on Vascular Function among Young Healthy Adults: A Crossover Clinical Trial. *Nutrients* 2017; 9(7). doi: 10.3390/nu9070712.
3. Sánchez-Aguadero N, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L. Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial. *Nutritional Neuroscience* 2018. doi: 10.1080/1028415X.2018.1461459.
4. Sánchez-Aguadero N, Alonso-Domínguez R, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Gómez-Marcos MA, Martín-Cantera C, Schmolling-Guinovart Y, García-Ortiz L. Dietary glycemic index and retinal microvasculature in adults: a cross-sectional study. *Nutrition journal* 2016; 15(1):88. doi: 10.1186/s12937-016-0209-2.



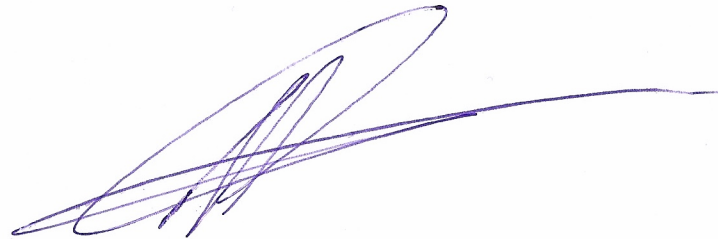
José Ignacio Recio Rodríguez



Luis García Ortiz



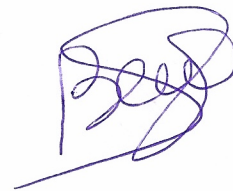
Mª Carmen Patino Alonso



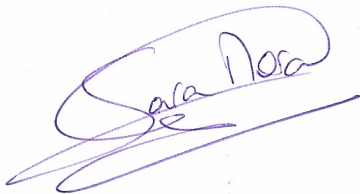
Manuel Ángel Gómez Marcos



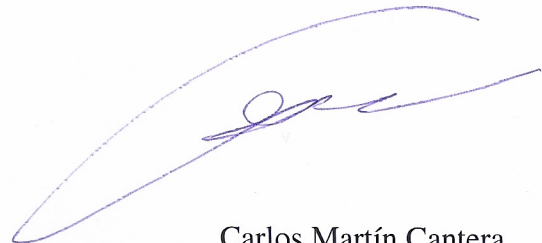
Rosario Alonso Domínguez



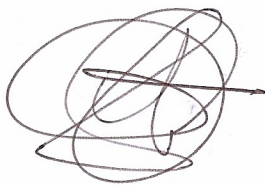
Benigna Sánchez Salgado



Sara Mora Simón



Carlos Martín Cantera



Yolanda Schmolling-Guinovart

En Salamanca, a 15 de Mayo del 2018

Los siguientes coautores de los artículos que conforman la Tesis Doctoral titulada “Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo”, elaborada por la doctoranda Dña. Natalia Sánchez Aguadero, expresan su renuncia a presentarlos como parte de otra Tesis Doctoral, y así lo aceptan por escrito y con su firma.

1. Sanchez-Aguadero N, García-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Gómez-Marcos MA, Alonso-Domínguez R, Sanchez-Salgado B, Recio-Rodríguez JI. Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial. *Trials* 2016; 17(1):516. doi: 10.1186/s13063-016-1649-x.
2. Sanchez-Aguadero N, Patino-Alonso MC, Mora-Simon S, Gomez-Marcos MA, Alonso-Dominguez R, Sanchez-Salgado B, Recio-Rodriguez JI, Garcia-Ortiz L. Postprandial Effects of Breakfast Glycemic Index on Vascular Function among Young Healthy Adults: A Crossover Clinical Trial. *Nutrients* 2017; 9(7). doi: 10.3390/nu9070712.
3. Sanchez-Aguadero N, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Mora-Simón S, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Salgado B, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L. Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial. *Nutritional Neuroscience* 2018. doi: 10.1080/1028415X.2018.1461459.
4. Sanchez-Aguadero N, Alonso-Domínguez R, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Gómez-Marcos MA, Martin-Cantera C, Schmolling-Guinovart Y, García-Ortiz L. Dietary glycemic index and retinal microvasculature in adults: a cross-sectional study. *Nutrition journal* 2016; 15(1):88. doi: 10.1186/s12937-016-0209-2.



Rosario Alonso Domínguez



Benigna Sanchez Salgado

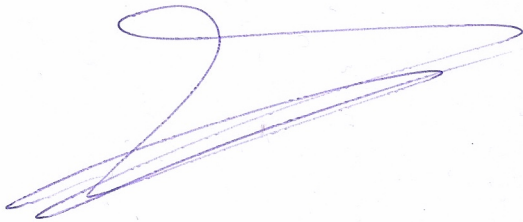
En Salamanca, a 15 de Mayo del 2018

D. **José Ignacio Recio Rodríguez**, Profesor del Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Salamanca, D. **Luis García Ortiz**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Universidad de Salamanca, y Dña. **María Carmen Patino Alonso**, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca.

Certifican:

Que el trabajo titulado: **“Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo”**, realizado bajo su dirección por Dña. Natalia Sánchez Aguadero, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, y a efectos oportunos, firman el presente certificado en Salamanca, a quince de mayo del año dos mil dieciocho.



Fdo. D. José Ignacio Recio Rodríguez



Fdo. D. Luis García Ortiz



Fdo. Dña. Mª Carmen Patino Alonso

Agradecimientos:

A José Ignacio Recio Rodríguez, Luis García Ortiz y M^a Carmen Patino Alonso, por depositar su confianza en mí, poniendo todo su conocimiento, dedicación y motivación a mi entera disposición. Trabajar con ellos me ha permitido crecer profesional y personalmente. De hecho, este trabajo no hubiese sido posible de no haberme contagiado su entusiasmo por la investigación.

A todo el equipo de la Unidad de Investigación del Centro de Salud La Alamedilla. A Rosa Alonso Domínguez, por haberme acompañado en esta aventura y estar siempre disponible para echarme un cable. A Cristina Agudo, Jesús y Susana, por animarme a saborear cada momento sin prisa. A Beni y Ángela, por esas palabras que trascienden el ámbito profesional y te enriquecen a todos los niveles. A Pilar, Carmela, Cristina Martín, Carmen Castaño y Cristina Lugones, por participar de esas experiencias gastronómicas enfermeriles que me han servido de auténtico respiro. A Manuel Ángel, Sara Mora, José Ángel, Emiliano y Olaya, por su respaldo y espíritu de trabajo en equipo.

A todos los profesionales de los Centros de Salud Garrido Sur y La Alamedilla, por su colaboración desinteresada en este proyecto.

A la Junta de Castilla y León (GRS 1192/B/15, BOCYL-D-03032015-11, ORDEN SAN/360/2015) y al Instituto de Salud Carlos III (RETICS RD16/0007/0003), por su apoyo con la concesión de fondos para esta investigación.

A todos los participantes del estudio BGI, este trabajo es fruto de su compromiso e implicación.

A mis padres, por apoyarme incondicionalmente en cada uno de los proyectos que he ido emprendiendo y por enseñarme que con esfuerzo no hay meta u objetivo que se te resista. Gracias a ellos soy una persona apasionada e inquieta, cualidades que sin duda me han ayudado a afrontar con éxito este trabajo. A Sara, que nunca ha dudado en mostrarme su orgullo de hermana mayor, y, a mis sobrinos, que en las largas jornadas de trabajo del fin de semana siempre han conseguido hacerme reír.

A mi pareja, por haberme sufrido durante estos años y permanecer a mi lado. Su templeza, complicidad y capacidad para encontrar el gesto y el mensaje adecuados me han reconfortado en los momentos de bajón y de tensión. No se puede tener un mejor compañero de vida. Nuestras bromas, conversaciones y sesiones de Netflix para desconectar de la rutina quedarán siempre en mi Top 10 de recuerdos.

A mis dos grandes amigas y consejeras, Ana y Bea, por estar presentes una vez más y no dejarme perder la sonrisa, la esperanza ni el coraje.

La elaboración de esta Tesis Doctoral me ha exigido pasar cientos de horas sentada frente a la pantalla del ordenador con la televisión o el Spotify sonando de fondo. Temas como “La respuesta no es la huida” de Maldita Nerea o “El mejor momento” de Pablo López, me han servido como fuente de inspiración, pasando a formar parte de la playlist de un viaje que no ha sido fácil pero que sin duda ha merecido la pena.

A tod@s, muchas gracias.

Abreviaturas:

AIG: Alto índice glucémico

ANCOVA: Análisis de la covarianza

ANOVA: Análisis de la varianza

AVI: Índice arteriolar-venular

BGI: Índice glucémico del desayuno

BIG: Bajo índice glucémico

CAFE: Conduit Artery Functional Endpoint

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CG: Carga glucémica

CHs: Carbohidratos

CRD: Cuestionario de recogida de datos

DASH: Estrategias dietéticas para detener la hipertensión

DM: Dieta mediterránea

ECC: Enfermedad cardiaca coronaria

ECV: Enfermedad cardiovascular

EE: Error estándar

EVIDENT: Estilos de vida y envejecimiento arterial

FC: Frecuencia cardiaca

FDA: Agencia estadounidense reguladora de medicamentos y alimentos

FFQ: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GLM: Modelo general lineal

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina

HR: Hazard ratio

IA: Índice de aumento

IBSAL: Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca

IC: Intervalo de confianza

IG: Índice glucémico

IMC: Índice de masa corporal

IPAQ: Cuestionario internacional de actividad física

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal

MESA: Estudio multiétnico de aterosclerosis

MET: Equivalente metabólico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PA: Presión arterial

PAC: Presión arterial central

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PCR: Proteína C reactiva

PP: Presión de pulso

PREDIMED: Prevención con dieta mediterránea

RCV: Riesgo cardiovascular

REDIAPP: Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud

RR: Riesgo relativo

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardiaca

VOP: Velocidad de la onda de pulso

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Alimentación y salud	3
2. Índice glucémico dietético	7
2.1. Principios generales.....	7
2.2. Implicaciones para la salud.....	8
2.3. Efectos sobre la salud a corto y largo plazo.....	9
2.4. Influencia sobre la macro- y la microcirculación.....	11
3. Función vascular	14
3.1. Principios generales.....	14
3.2. Implicaciones para la salud.....	15
3.3. Determinaciones e instrumentos de medida.....	16
3.3.1. Medida de la presión de pulso.....	16
3.3.2. Medida de la velocidad de la onda de pulso.....	16
3.3.3. Análisis de la morfología de la onda de pulso.....	17
3.3.4. Instrumentos de medida no invasivos.....	18
3.4. Importancia clínica del índice de aumento central.....	18
3.5. Importancia clínica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	20
3.6. Influencia del desayuno y el índice glucémico sobre la función vascular.....	21
4. Rendimiento cognitivo	23
4.1. Principios generales.....	23
4.2. Dimensiones e instrumentos de medida.....	24
4.2.1. Memoria.....	24
4.2.1.1. Memoria verbal.....	24
4.2.1.2. Memoria de trabajo.....	24
4.2.2. Lenguaje.....	25
4.2.3. Atención.....	25
4.2.4. Funciones ejecutivas.....	26
4.2.5. Velocidad de procesamiento de información.....	26
4.3. Influencia del desayuno y el índice glucémico sobre el rendimiento cognitivo.....	27
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	31
METODOLOGÍA	37

1. Diseño	39
2. Ámbito de estudio	39
3. Sujetos de estudio	39
3.1. Muestreo.....	39
3.2. Criterios de inclusión.....	40
3.3. Criterios de exclusión.....	40
4. Tamaño de la muestra	41
5. Randomización	41
6. Intervención	42
6.1. Composición de cada brazo de intervención.....	42
6.2. Estrategia de enmascaramiento.....	43
7. Procedimientos de estudio	43
8. Variables recogidas y técnicas de medida	44
8.1. Variables de laboratorio.....	44
8.2. Variables de evaluación de la función vascular.....	45
8.3. Variables de evaluación del rendimiento cognitivo.....	46
8.3.1. Memoria verbal.....	46
8.3.2. Fluidez fonológica.....	46
8.3.3. Atención y funciones ejecutivas.....	47
8.4. Índice glucémico dietético.....	47
8.5. Evaluación de la microcirculación de la retina.....	48
8.6. Otras variables.....	49
8.6.1. Variables sociodemográficas.....	49
8.6.2. Variables relacionadas con los estilos de vida.....	49
8.6.2.1. Tabaco.....	49
8.6.2.2. Alcohol.....	49
8.6.2.3. Alimentación.....	49
8.6.2.4. Actividad física.....	50
8.6.3. Variables específicas de la mujer.....	50
8.6.4. Variables antropométricas.....	50
8.6.5. Presión arterial clínica.....	51
9. Análisis estadístico	51
9.1. Estadística descriptiva.....	51
9.2. Análisis bivalente.....	51

9.3. Análisis multivariante.....	52
10. Aspectos éticos y legales.....	52
11. Fases de estudio y cronograma.....	53
RESULTADOS.....	55
1. Características de la población de estudio.....	57
2. Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular, el control glucémico y el rendimiento cognitivo (estudio BGI): protocolo de estudio para un ensayo cruzado aleatorizado.....	61
3. Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular en adultos jóvenes sanos: ensayo clínico cruzado.....	73
4. Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre el rendimiento cognitivo en adultos jóvenes sanos: ensayo clínico cruzado.....	91
5. Índice glucémico dietético y microcirculación de la retina en adultos: estudio observacional.....	103
DISCUSIÓN.....	111
1. Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular.....	115
2. Efecto del índice glucémico del desayuno sobre el rendimiento cognitivo.....	118
3. Relación entre el índice glucémico dietético y la microcirculación de la retina.....	120
4. Limitaciones.....	122
CONCLUSIONES.....	125
BIBLIOGRAFÍA.....	129
ANEXOS.....	169
I. Cuestionario de recogida de datos.....	171
II. Trail Making Test.....	199
III. Hoja de información al participante y consentimiento informado.....	211
IV. Comunicaciones en congresos.....	217
V. Índices de calidad de las publicaciones aportadas.....	221

Introducción

1. Alimentación y salud

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye una de las principales causas de muerte en los países desarrollados (1), además de asociarse con la aparición de otros procesos que pueden afectar a la calidad de vida, como el deterioro cognitivo y la demencia (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente un 80% de las ECVs podría prevenirse a través de la adopción de estilos de vida, entre los que se encuentra la dieta saludable (3).

Una revisión sistemática, que examinó la asociación entre la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y diversos patrones dietéticos, identificó como nocivo el patrón de dieta occidental (rico en carnes rojas y procesadas, mantequilla, lácteos enteros, huevos y cereales refinados); y, como protectores, los patrones dietéticos mediterráneo (basado en un alto consumo de vegetales, legumbres, frutas, nueces, cereales integrales, pescado y aceite de oliva) y cardiosaludable (caracterizado por una ingesta elevada de vegetales, legumbres, frutas, cereales integrales, pescado y marisco) (4). En el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA), una dieta rica en cereales integrales, frutos secos, vegetales de hoja verde, frutas y lácteos desnatados se asoció con un menor riesgo de ECV [hazard ratio (HR) Q5 vs. Q1: 0,54; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,33–0,91], a lo largo de 5 años de seguimiento; al contrario que una dieta rica en grasas añadidas, carne procesada, patatas fritas y postres (HR Q5 vs. Q1: 1,82; IC 95%: 0,99–3,35) (5). Del mismo modo, en una cohorte de adultos españoles con riesgo cardiovascular alto sometida a una intervención nutricional en el estudio PREDIMED (prevención con dieta mediterránea) (6), se encontró que una dieta mediterránea (DM) sin restricciones energéticas, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces, redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores aproximadamente un 30% (7). Con anterioridad, un meta-análisis de 19 estudios

prospectivos había mostrado que un incremento de dos puntos en la adherencia a la DM se asociaba con descensos significativos en la mortalidad total [riesgo relativo (RR) = 0,92; IC 95%: 0,90–0,94] y la mortalidad o incidencia de enfermedad cardio- y cerebrovascular (RR = 0,90; IC 95%: 0,87–0,93) (8). Estos beneficios de la DM podrían atribuirse, en parte, a sus efectos positivos sobre marcadores indirectos de ECV como presión arterial (PA) (9), perfil lipídico (10), función endotelial (11, 12) y marcadores inflamatorios (9, 13); y, estar mediados por su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados, flavonoides y polifenoles (14).

La investigación también sugiere que el patrón dietético occidental podría predisponer al deterioro cognitivo, mientras que un patrón de dieta saludable contribuiría a preservar la función cognitiva (15-18). En este sentido, varias revisiones sistemáticas han concluido que la DM se asocia con un mejor rendimiento cognitivo y una disminución del riesgo de deterioro cognitivo, demencia y/o enfermedad de Alzheimer (19-21). Sin embargo, hasta la fecha, sólo el ensayo PREDIMED ha evaluado los efectos de la DM sobre la función cognitiva, encontrando que los sujetos de los grupos de intervención (DM) rindieron significativamente mejor que los del grupo de control (dieta baja en grasa) (22-24). Como posibles mecanismos de la acción protectora de la DM frente al declive cognitivo se postulan sus efectos sobre el estrés oxidativo, la inflamación y el deterioro vascular (19).

Existe evidencia de que el contenido en macronutrientes de la dieta podría modificar el riesgo de ECV (25). A este respecto, el consumo de grasa, en particular de ácidos grasos saturados, fue identificado como uno de los primeros factores contribuyentes en el desarrollo de tales enfermedades, lo cual justificó la recomendación inicial de seguir una dieta baja en grasa y rica en carbohidratos (CHs) de cara a su prevención (26). Sin embargo, posteriormente, se ha encontrado que dietas de alto

contenido en CHs se asocian con un incremento significativo del riesgo cardiovascular (RCV) (27, 28), presumiblemente debido a un aumento de los niveles de triglicéridos y un descenso de los de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL) (29). No obstante, trabajos recientes señalan que la calidad de esos CHs tiene un mayor impacto sobre el RCV que su cantidad (30). Así, Zazpe y cols. han reportado una asociación inversa entre la incidencia de ECV y la proporción en la dieta de CHs procedentes de cereales integrales, vegetales, frutas y legumbres (31).

El papel que ejerce el perfil dietético de macronutrientes sobre la función cognitiva está empezando a adquirir relevancia en los últimos años. Así se pone de manifiesto en un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de personas mayores durante cerca de 4 años, donde el riesgo de deterioro cognitivo leve o demencia aumentó entre los sujetos con un consumo más elevado de CHs (HR Q4 vs. Q1: 1,89; IC 95%: 1,17–3,06) y disminuyó entre aquellos que presentaban una mayor ingesta de grasa (HR Q4 vs. Q1: 0,56; IC 95%: 0,34–0,91) y proteínas (HR Q4 vs. Q1: 0,79; IC 95%: 0,52–1,20) (32).

Hay datos acerca de la influencia sobre la salud cardiovascular, no sólo de la calidad nutricional de la dieta habitual, sino también de ciertos hábitos alimenticios adquiridos entre los que destaca el consumo regular de desayuno (33). Numerosos autores han observado asociaciones entre el hábito de omitir el desayuno y una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) reconocidos como aterosclerosis (34), diabetes (35, 36), dislipemia (37), hipertensión (35, 37), obesidad (35, 37-39) y síndrome metabólico (35). Asimismo, varios estudios de cohortes han señalado que los no consumidores de desayuno tienen mayor riesgo de ECC (40) e ictus (41).

A pesar de que el consumo habitual de desayuno se ha relacionado con un mejor rendimiento cognitivo (42), por el momento ningún investigador ha evaluado su impacto sobre el riesgo de declive cognitivo.

En lo relativo a la composición del desayuno, aunque ha sido una cuestión abordada en un menor número de estudios, parece que la ingesta de alimentos que inducen una menor respuesta glucémica postprandial se asocia con un mejor perfil de riesgo cardiometabólico y cognitivo (37, 42-44).

2. Índice glucémico dietético

2.1. Principios generales

Cada vez está más aceptado que el contenido en CHs de un alimento no predice exactamente la respuesta glucémica postprandial inducida por el mismo. Como valores complementarios de cara al control dietético de las respuestas glucémicas postprandiales, se han propuesto una serie de marcadores de la calidad de los CHs presentes en el alimento (45, 46). El índice glucémico (IG) representa la velocidad de absorción de un CH con respecto a un producto de referencia (generalmente, glucosa pura) (46, 47); y, se expresa como un porcentaje que resulta de la comparación del área de incremento bajo la curva de la respuesta glucémica en las 2 horas posteriores al consumo de un alimento de prueba y de una cantidad equivalente en cuanto al contenido en CHs de solución de glucosa (Figura 1) (45, 48). Los alimentos de alto IG ($IG \geq 70\%$) se digieren, absorben y metabolizan rápidamente; mientras que los de bajo IG ($IG \leq 55\%$) son digeridos, absorbidos y metabolizados más lentamente (48, 49). Sin embargo, el IG no permite cuantificar el efecto glucémico global de una ración típica de alimento, puesto que se calcula empleando cantidades iguales de CHs. Por este motivo, se introdujo el concepto de carga glucémica (CG), para cuyo cálculo se multiplica el IG del alimento por la cantidad total de CHs disponibles en una porción del mismo (46, 48).

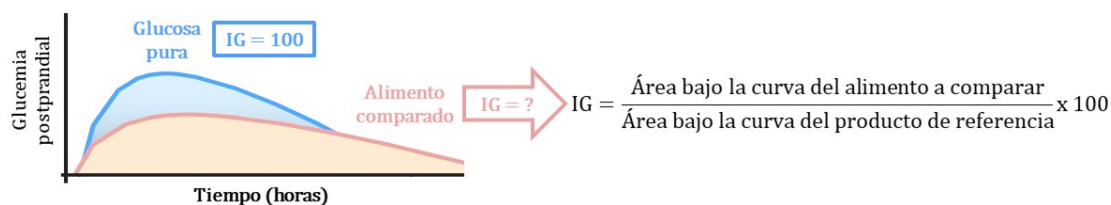


Figura 1. Procedimiento para el cálculo del índice glucémico (IG) de un alimento.

Fuente: Adaptación página web Fundación para la Diabetes.

2.2. Implicaciones para la salud

La asociación entre el riesgo de enfermedades crónicas y el IG, la CG, o ambos, ha sido examinada en diversos meta-análisis que agrupan numerosos estudios prospectivos realizados en diferentes cohortes y poblaciones. Barclay y cols. analizaron 37 estudios con cerca de 2.000.000 de participantes y más de 40.000 casos en total, llegando a la conclusión de que las dietas con alto IG incrementaban independientemente el riesgo de ECC (razón de tasas de incidencia: 1,25; IC 95%: 1,00–1,56), entre otras enfermedades crónicas (50). Un trabajo posterior mostró que una alta CG en la dieta se asociaba con un aumento del riesgo de ECC e ictus del 28% y el 19%, respectivamente; mientras que un elevado IG dietético se relacionaba con un riesgo de ECC incrementado en un 13% (51). Estos resultados concuerdan con los de otros dos meta-análisis, los cuales reportaron una asociación positiva entre el riesgo de ECV y el IG y/o la CG de la dieta, específicamente en mujeres (52, 53). Además, Ma y cols. llevaron a cabo un meta-análisis de dosis-respuesta que reveló un aumento significativo del riesgo de eventos cardíacos en caucásicos (RR = 1,18; IC 95%: 1,01–1,38), por cada cincuenta unidades de incremento en la CG dietética (52).

Numerosos estudios epidemiológicos han analizado la relación entre el IG y/o la CG de la dieta y los principales FRCV, en distintos países y grupos poblacionales. Se ha propuesto que las dietas con alto IG y CG se asocian con un mayor riesgo de obesidad (54-56), diabetes (50, 57-59) y síndrome metabólico (54, 60). Además, valores bajos de IG y CG en la dieta parecen relacionarse con un perfil lipídico más favorable. En este sentido, varios autores han encontrado que el IG y la CG dietéticos están inversamente asociados con los niveles de colesterol HDL (61-65); y, directamente asociados con los de colesterol total (66, 67), lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) (61, 66, 67) y triglicéridos (63-65).

Hay poca información disponible acerca de la influencia que el IG y/o la CG de la dieta pueden tener sobre el deterioro cognitivo. Un estudio realizado en 838 adultos cognitivamente sanos mostró que la CG dietética se asociaba con un peor rendimiento en velocidad de percepción general [$\beta = -0,29$; error estándar (EE) = 0,13; $p < 0,05$] y habilidad espacial ($\beta = -0,29$; EE = 0,13; $p < 0,05$), a lo largo de 16 años de seguimiento (68). Si bien, no se observó una relación significativa con la tasa de declive cognitivo.

En conclusión, la evidencia indica que las dietas con IG y/o CG bajos podrían reducir el riesgo de ECV, a través de su potencial efecto modulador sobre FRCV como diabetes, dislipemia, obesidad y síndrome metabólico. Sin embargo, la influencia que el consumo habitual de dietas con alto o bajo IG/CG ejerce sobre el riesgo de deterioro cognitivo aún está poco clara, por lo que se requiere más investigación.

2.3. Efectos sobre la salud a corto y largo plazo

Las respuestas postprandiales inducidas por la ingestión de alimentos que difieren en la cantidad y calidad de sus CHs han sido ampliamente exploradas (69-71). Se conoce que el consumo de alimentos con alto IG causa un pico de glucemia relativamente alto y una elevación concomitante de los niveles de insulina, seguidos de un descenso brusco de las cifras de glucosa en sangre. Por el contrario, la ingesta de alimentos de bajo IG resulta en un pico de glucemia más moderado y una respuesta insulínica en la misma línea, lo cual conduce a un descenso sostenido de los niveles séricos de glucosa. A su vez, se ha comprobado que estas variaciones de la glucemia y la insulinemia provocan cambios agudos en las concentraciones de lípidos circulantes, marcadores inflamatorios y función endotelial (72). Por ello, algunos autores han examinado los efectos a corto plazo de la combinación de dichos cambios. Así, en un trabajo dirigido a evaluar el efecto de alterar el IG de una sola comida (concretamente, el desayuno) durante 21 días, las concentraciones de glucosa en ayunas disminuyeron en

mayor medida tras el periodo de consumo del desayuno de bajo IG, que tras el de alto IG (73).

La literatura científica actual sugiere que las dietas de bajo IG tienen, a medio plazo, un efecto positivo sobre marcadores de ECV. Una intervención nutricional en sujetos con diabetes tipo 2, consistente en una dieta hipocalórica con consumo de cuatro porciones semanales de postres de bajo IG durante 12 semanas, disminuyó el peso corporal ($-2,7 \text{ kg} \pm 0,5$), la circunferencia de la cintura ($-2,5 \text{ cm} \pm 0,6$) y la cadera ($-2,9 \pm 0,6$), el índice de masa corporal (IMC) ($-1,1 \text{ kg/m}^2 \pm 0,2$), los niveles de glucosa ($-9,7 \text{ mg/dL} \pm 3,7$) e insulina ($-2,3 \text{ } \mu\text{UI/mL} \pm 1,0$) en ayunas, el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) ($-1,0 \pm 0,4$) y las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($-0,3\% \pm 0,1$) y proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad ($-1,4 \text{ } \mu\text{g/mL} \pm 0,7$) (74). Del mismo modo, en el estudio de Jenkins y cols. (75), los sujetos del grupo de intervención (dieta de bajo IG con consumo diario de legumbre), en comparación con los del grupo de control (dieta rica en fibra con consumo elevado de productos de trigo integral), experimentaron una reducción significativamente mayor del peso corporal, la circunferencia de la cintura y los niveles de HbA1c y colesterol total a los 90 días. Asimismo, los resultados de un ensayo clínico de seis meses de duración, llevado a cabo en adultos con sobrepeso u obesidad, mostraron una tendencia hacia una mayor pérdida de peso y un mejor control del metabolismo de la glucosa y la insulina en los sujetos que siguieron una dieta de bajo IG, comparado con quienes llevaron una dieta de alto IG o baja en grasa (76).

La utilidad clínica del IG dietético en el manejo de enfermedades crónicas ha sido confirmada por diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas. Goff y cols. encontraron que las dietas con IG bajo reducían el colesterol total (diferencia de medias: $-5,03 \text{ mg/dL}$; IC 95%: $-8,51$ a $-1,55$; $p = 0,004$) y LDL (diferencia de medias: $-6,19$

mg/dL; IC 95%: -9,28 a -3,09; $p < 0,0001$), sin afectar al HDL (diferencia de medias: -1,16 mg/dL; IC 95%: -2,32 a 0,00; $p = 0,06$) ni los triglicéridos (diferencia de medias: -0,88 mg/dL; IC 95%: -5,25 a 7,00; $p = 0,69$) (77). Estos resultados van en consonancia con los de una revisión Cochrane centrada en poblaciones con ECV establecida o en alto riesgo de padecerla (78). Por otro lado, dos revisiones sistemáticas han revelado una disminución de la HbA1c un 5% mayor con dietas de IG bajo que de alto (79, 80). Además, también se ha señalado la existencia de una tendencia que favorece a las dietas de bajo IG en la pérdida de peso (81). No obstante, sólo Schwingshackl y cols. han revisado los efectos a largo plazo de intervenciones dietéticas con alto y bajo IG, observando un descenso más pronunciado de los niveles de PCR e insulina en ayunas con el consumo de dietas de IG bajo, no acompañado de cambios significativos en lípidos plasmáticos, HbA1c, glucosa en ayunas ni parámetros antropométricos (82).

Por lo tanto, se precisan más estudios de intervención que clarifiquen los efectos del uso de dietas de bajo IG como medida para la prevención y el control de enfermedades crónicas.

2.4. Influencia sobre la macro- y la microcirculación

Existe amplia bibliografía publicada sobre el impacto que el IG de la dieta puede tener en parámetros para la valoración de la macrocirculación como la PA. Un ensayo cruzado randomizado, llevado a cabo en ancianos sanos, mostró que el consumo de tres bebidas con diferente IG se acompañaba de cambios en la PA no relacionados con el efecto glucémico agudo de las mismas (83). Por otra parte, las cifras de PA no se vieron afectadas por los cambios a corto plazo en el IG del desayuno realizados por Pal y cols. (73). En cambio, los resultados de Argiana y cols. revelaron una disminución de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) ($-7,6 \text{ mmHg} \pm 2,1$) y diastólica (PAD) ($-5,5$

mmHg \pm 1,6), en respuesta al consumo de postres de bajo IG dentro de una dieta hipocalórica (74). Por su parte, Rodrigues Moreira Lima y cols., en su ensayo de grupos paralelos [dieta de bajo IG combinada con los principios DASH (estrategias dietéticas para detener la hipertensión) frente a consejo orientado solo a la reducción del consumo de sodio], observaron una disminución más pronunciada de la PAS y la PAD en los sujetos del grupo experimental que en los del grupo de control a los 6 meses de seguimiento (84). Del mismo modo, en el estudio de Jenkins y cols. (75), se registró un mayor descenso de la PA (diferencia de medias: PAS, -4,5 mmHg; IC 95%: -7,0 a -2,1; $p < 0,001$; PAD, -3,1 mmHg; IC 95%: -5,0 a -1,6; $p < 0,001$) en los sujetos asignados al grupo de dieta de bajo IG que en aquellos pertenecientes al de dieta rica en fibra. Asimismo, en una muestra de hombres británicos de mediana edad con FRCV, sometida a una intervención nutricional de 6 meses de duración basada en una dieta de IG bajo o alto, se encontró que la PAS y la PAD descendieron en ambos grupos durante el periodo de estudio (85). Sin embargo, sólo el grupo de dieta con bajo IG experimentó una reducción significativa en la PA de 24 horas. Además, un reciente meta-análisis de 14 ensayos controlados aleatorizados ha demostrado que una reducción de diez puntos en el IG dietético se asocia con un descenso de 1,1 mmHg en la PAS (IC 95%: -0,3 a 2,5; $p = 0,11$) y de 1,3 mmHg en la PAD (IC 95%: 0,2 a 2,3; $p = 0,02$) (86).

Hasta el momento actual, sólo un estudio en población asintomática con RCV alto ha analizado si el grosor de íntima media carotídea se relacionaba con el IG de la dieta, reportando una falta de asociación tras un año de seguimiento (87). Por tanto, la relación entre el IG dietético y la estructura vascular permanece inexplorada. A este respecto, los vasos de la retina ofrecen una ventana única y fácilmente accesible para su estudio indirecto, dado que comparten características anatómicas y propiedades fisiológicas con los de otros órganos (88). De hecho, diversos estudios de base

poblacional han demostrado que los cambios en el calibre de los vasos retinianos predicen una serie de trastornos vasculares como ECC (89), ictus (90-92), nefropatía (93), hipertensión arterial (94, 95), hipertrofia ventricular izquierda (96), diabetes mellitus (97), síndrome metabólico (98) y deterioro cognitivo (99). Por ello, el estrechamiento de las arteriolas de la retina y/o la dilatación de sus vénulas se consideran signos tempranos de daño vascular sistémico (100).

Cada vez más datos sugieren que la asociación entre la enfermedad macrovascular y la microcirculación retiniana podría estar mediada por los estilos de vida (101). En este sentido, la dieta se ha relacionado con cambios en el calibre de los vasos de la retina (102, 103). En concreto, algunos autores han reportado una asociación entre las dietas de alto IG y alteraciones de la microcirculación retiniana, posiblemente debido al papel que éstas ejercen sobre la inflamación y el estrés oxidativo (104-106). Kaushik y cols. (106) encontraron que un alto IG dietético se asociaba con un mayor calibre de las vénulas de la retina en personas de 49 o más años. Además, observaron una tendencia hacia un menor calibre de las arteriolas retinianas conforme se incrementaba el IG de la dieta. De forma similar, un estudio con 2353 participantes de 12 años de edad registró un estrechamiento de las arteriolas de la retina y un ensanchamiento de sus vénulas con el aumento del IG dietético, sólo en niñas (105). En cambio, los resultados de Lim y cols. mostraron una falta de asociación entre el calibre de los vasos de la retina y la ingesta de azúcares y CHs en escolares (104).

En definitiva, se necesitan más estudios que analicen la relación entre el IG y los cambios en la macro- y microcirculación humanas, a fin de proporcionar información sobre la influencia de las respuestas glucémicas postprandiales en el desarrollo de ECVs en estadios precoces.

3. Función vascular

3.1. Principios generales

El envejecimiento y los FRCV se relacionan con un aumento de la rigidez y una disminución de la elasticidad de las arterias de gran calibre, como consecuencia de una serie de alteraciones dentro de la pared arterial, entre las que se incluyen: rotura de las fibras de elastina, acumulación de colágeno, fibrosis, inflamación, necrosis del músculo liso medial, calcificaciones y difusión de macromoléculas (107, 108). Secundariamente, se producen cambios en la función vascular asociados con disfunción endotelial y modificaciones de la onda de presión del pulso (109, 110), la cual resulta de la combinación de la onda incidente, creada por el ventrículo izquierdo durante la sístole; y, la onda retrógrada o reflejada a nivel de las bifurcaciones arteriales, que vuelve desde la periferia (111). A este respecto, el incremento de la rigidez arterial hace que la velocidad de propagación del flujo sanguíneo sea más rápida, provocando un retorno prematuro de las ondas reflejas durante la sístole tardía (en lugar de la diástole), que, por sumarse a la onda propulsiva, aumentan la presión de pulso (PP) central y la PAS, al tiempo que disminuyen la PAD (112). Todo este proceso favorecerá el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e isquemia subendocárdica (112, 113).

La evaluación de la función vascular permite la identificación del grado de rigidez arterial y la detección precoz de procesos ateroscleróticos. Para ello, se emplean diversos índices de rigidez arterial y reflexión de la onda (112). La velocidad de la onda de pulso (VOP) constituye una medida directa de rigidez arterial, mientras que la presión central y el índice de aumento (IA) se consideran medidas indirectas, al depender de la velocidad de propagación de la onda, la amplitud de la onda refleja, el punto de reflectancia y, la duración y el patrón de la eyección ventricular, especialmente con respecto al cambio en la frecuencia cardíaca y la contractilidad ventricular (114).

3.2. Implicaciones para la salud

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado el valor predictivo de la rigidez arterial, la PP carotídeo y el IA para eventos cardiovasculares. Así, la rigidez aórtica, medida a través de la VOP carotídeo-femoral, tiene un valor predictivo independiente para la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, eventos coronarios fatales y no fatales y accidentes cerebrovasculares fatales, en sujetos con hipertensión esencial no complicada (115-117), diabetes tipo 2 (118) y enfermedad renal en fase terminal (119, 120), así como en ancianos (121, 122) y población general (123-125). Por su parte, el IA y la PP centrales, medidos directamente por tonometría carotídea o estimados mediante una función de transferencia aplicada a la tonometría radial, han demostrado ser predictores independientes de todas las causas de mortalidad, en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (126, 127); y, de eventos cardiovasculares, en individuos con enfermedad coronaria (128) e hipertensión arterial (129).

La rigidez arterial se reconoce actualmente como un marcador intermedio de RCV, dado que existe una clara disociación temporal entre la normalización de los FRCV clásicos y la mejora de las lesiones ateroscleróticas, en respuesta al tratamiento higiénico-dietético y farmacológico. Por tanto, la verdadera reducción del daño de la pared arterial vendría determinada, no por la reducción del RCV estimado por escalas, sino por la atenuación de la rigidez arterial (112). Pese a ello, aún hay poca evidencia epidemiológica que respalde el valor predictivo de la atenuación de la rigidez aórtica para la reducción de los eventos cardiovasculares (130). Su confirmación contribuiría a evitar la clasificación errónea, dentro de grupos de riesgo bajo o moderado, de aquellos sujetos con valores anormalmente altos de rigidez arterial o reflexión de la onda (112).

3.3. Determinaciones e instrumentos de medida

3.3.1. Medida de la presión de pulso

La PP periférica se calcula como la diferencia entre la PAS y la PAD a nivel braquial. Se trata de una manera sencilla de medir indirectamente la rigidez arterial, pero resulta inadecuada como método único de evaluación, ya que sobrestima la PP central en hasta 20 mmHg (131), al no tener en cuenta el fenómeno de amplificación de la onda de presión aórtica que se produce a nivel periférico (132).

3.3.2. Medida de la velocidad de la onda de pulso

La VOP es considerada actualmente el “patrón de oro” para la medición de la rigidez arterial (133, 134). Se define como la rapidez con la que la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo se transmite desde la aorta a todo el eje aortoiliaco. Se calcula mediante la determinación del tiempo requerido para que la onda de presión pase entre 2 puntos (generalmente, carótida común y femoral) situados a una distancia medida previamente sobre la superficie corporal. Al tratarse de una relación distancia/tiempo se expresa en m/s (112, 113, 131, 132). En este sentido, se sabe que la VOP es de 4-5 m/s en la aorta ascendente, 5-6 m/s en la aorta abdominal y 8-9 m/s en las arterias ilíaca y femoral (135). De ello se deduce que la VOP dependerá de la geometría de la arteria (espesor y radio), las propiedades elásticas de la pared arterial y la densidad de la sangre (136).

La técnica más habitual para el análisis de la onda de pulso consiste en la aplicación transcutánea de un tonómetro que, por un sistema de aplanamiento, registra las ondas del pulso arterial en las 2 ubicaciones, ya sea mediante medidas simultáneas o separadas, pero siempre respecto a un punto fijo del ciclo cardiaco, concretamente, la onda R del complejo QRS de un electrocardiograma tomado durante todo el

procedimiento (111, 132). Valores de VOP carotideo-femoral superiores a 10 m/s son indicativos de daño orgánico subclínico (133).

3.3.3. Análisis de la morfología de la onda de pulso

En la detección de la onda de pulso mediante la técnica de aplanamiento por tonometría, se utilizan métodos de manometría, por medio de los cuales se comprime el vaso entre el tonómetro y las estructuras subyacentes, transmitiéndose la presión de pulso intraarterial hacia el sensor. Después, esta onda se digitaliza, pudiendo visualizarse en un ordenador. Además, esto hace posible calcular la presión central aórtica, a partir de la onda de presión de pulso carotídea o radial, mediante ecuaciones matemáticas de transferencia de función que se han derivado de los datos recogidos en múltiples estudios donde se han realizado mediciones tanto de la onda periférica como a nivel de la aorta ascendente por métodos invasivos (132).

El análisis de la onda de pulso registrada (Figura 2) permite la estimación de la presión de aumento, la cual viene definida por la altura del segundo pico sistólico (P1) [situado por encima del punto de inflexión (P2)]; y, el IA, que se calcula como una proporción entre la presión de aumento y la PP, expresándose en forma de porcentaje (112).

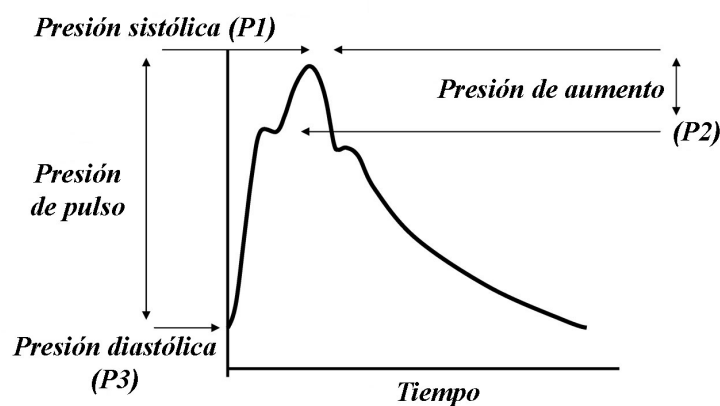


Figura 2. Morfología de la onda de pulso carotídeo.

Fuente: Adaptación Laurent et al. European Heart Journal (2006).

3.3.4. Instrumentos de medida no invasivos

Hay una gran cantidad de dispositivos validados que pueden utilizarse para determinar, de forma no invasiva, la morfología de la onda de pulso central y, por consiguiente, estimar la presión arterial central y otros índices relacionados con el envejecimiento arterial. En los meta-análisis de Cheng y Papaioannou (137, 138), se han analizado exhaustivamente la mayor parte de los dispositivos disponibles en el mercado. Entre todos ellos, destacan los que usan tonometría por aplanamiento, tanto en la arteria carótida, Complior® (139) y PulsePen® (140); como en la radial, SphygmoCor® y Omrom® HEM-9000AI (141). En la actualidad, el dispositivo SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia) cuenta con la aprobación de la FDA estadounidense (agencia reguladora de medicamentos y alimentos) como instrumento de referencia para la medición no invasiva de la PA central, el IA y la VOP (142). Sin embargo, las mediciones con SphygmoCor® requieren una notable capacitación por parte del evaluador y consumen demasiado tiempo, lo cual dificulta su implementación en la práctica clínica. Por este motivo, se han desarrollado herramientas más sencillas, que utilizan métodos oscilométricos, como es el caso de Arteriograph® (143), Mobil-O-Graph® (144) y PulseCor R7.0 (145).

3.4. Importancia clínica del índice de aumento central

El IA mide el efecto de la onda de reflexión sobre el pico sistólico tardío, siendo un determinante de la carga adicional a la que el ventrículo izquierdo está sujeto como resultado de la reflexión de la onda arterial. El IA central es la proporción de la PP central que resulta de la reflexión de la onda (132).

En el estudio MESA, el IA aórtico se asoció independientemente con la incidencia de eventos cardiovasculares severos [HR por cada incremento del 10%: 1,08;

IC 95%: 1,01–1,14; $p = 0,016$], a lo largo de más de 7 años de seguimiento (146). Del mismo modo, un trabajo previo llevado a cabo en hombres sintomáticos sometidos a angiografía coronaria, mostró una odds ratio (OR) para la presencia de enfermedad arterial coronaria entre los sujetos con un IA central más alto (en comparación con aquellos que presentaban los valores más bajos) de 6,91 ($p < 0,01$), después de controlar por edad, altura, presencia de hipertensión, colesterol HDL y tratamiento farmacológico (147). Estos resultados concuerdan con los del meta-análisis de Vlachopoulos y cols. (148), donde un incremento del 10% en el IA central se asoció con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares totales y de la mortalidad total del 32% y el 38%, respectivamente. Por el contrario, los datos relativos a 2232 participantes del estudio Framingham del Corazón indicaron que el IA carotideo no predecía de forma independiente los eventos cardiovasculares graves (149).

La relación entre el IA central y los FRCV tradicionales ha sido analizada por Janner y cols., quienes reportaron una asociación modesta, que se atenuaba en los sujetos de 60 o más años (150). Además, señalaron que los principales factores determinantes del IA central eran la edad, la altura, la PAS y la frecuencia cardiaca (FC). Con respecto a esta última, se sabe que presenta una correlación inversa con el IA central, llegando a disminuirlo hasta un 5% por cada incremento de 10 latidos por minuto (151, 152). Pocos estudios han examinado el papel de los diversos FRCV, como predictores de los cambios del IA central a lo largo del tiempo. Shiva Kumar y cols. encontraron que factores metabólicos como la obesidad abdominal y la alteración de la glucosa en ayunas predecían la elevación del IA central en hombres; mientras que la PCR y el colesterol no-HDL fueron identificados como predictores para el incremento del IA central en mujeres (153). Asimismo, dos meta-análisis han mostrado una

reducción significativa del IA central después de la terapia con estatinas (154) y algunas familias de fármacos antihipertensivos (155).

3.5. Importancia clínica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

La evidencia epidemiológica muestra una clara asociación entre la FC elevada en reposo y el riesgo cardiovascular (156-158). Sin embargo, no hay consenso dentro de la comunidad científica acerca de qué valor de la FC puede conferir mayores beneficios cardiovasculares (134).

La variabilidad de la FC (VFC) expresa el grado de variación en los intervalos de tiempo entre latidos consecutivos, reflejando la capacidad de adaptación y respuesta del corazón a circunstancias cambiantes. Su análisis permite valorar la salud cardiaca general y el estado del sistema nervioso autónomo, como regulador de la actividad cardiaca (159). Para establecer su valor pronóstico, el comportamiento de la FC y su variabilidad se ha evaluado en diferentes escenarios y situaciones (a lo largo de 24 horas, durante el sueño, después de la práctica de ejercicio, etc.).

La disminución de la VFC se ha asociado con la morbilidad y mortalidad de una amplia gama de condiciones patológicas, incluidos los trastornos metabólicos y las ECV (160-163). Además, se ha estudiado la sinergia que ejercen la PA y la FC en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Así, las fluctuaciones diurnas en la PA y la FC se han relacionado con lesión de órgano diana y un riesgo incrementado de enfermedad (164-166). Del mismo modo, se han encontrado asociaciones entre el patrón no-dipper de la PA y la FC con la hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión, el envejecimiento y la mortalidad (167-169). En el caso de la VFC, su aumento durante el periodo nocturno se ha vinculado con estrés (170), alcoholismo

(171) y condiciones laborales adversas (172, 173). A su vez, el ejercicio moderado ha demostrado representar un papel importante en la optimización de la VFC (174).

3.6. Influencia del desayuno y el índice glucémico sobre la función vascular

Los alimentos con un IG bajo parecen tener efectos vasoprotectores respecto a sus homólogos de IG alto (175). En este sentido, un subanálisis del estudio EVIDENT (estilos de vida y envejecimiento arterial) reportó una asociación directa entre el IG de la dieta y el IA periférico en una muestra de 1553 sujetos sin ECV (176). Incluso con ajustes para múltiples factores de confusión, cada aumento de 5 unidades en el IG dietético se relacionó con un incremento del 0,11% en el IA periférico ($p < 0,01$). Esta asociación ha sido corroborada por dos ensayos controlados aleatorizados realizados en este campo. Uno de ellos exploró el impacto sobre la función endotelial del consumo durante 3 meses de dos dietas hipocalóricas, de IG bajo o alto, con una distribución semejante de macronutrientes (177). Aunque ambos grupos mostraron una pérdida de peso equivalente, la respuesta vasodilatadora se incrementó un 2,3% en el grupo de dieta con IG bajo; mientras que disminuyó un 0,9% en el de dieta con IG alto. Por otro lado, la evaluación de una intervención dietética similar, aunque más prolongada en el tiempo, reveló una reducción significativa de la VOP carotideo-femoral a los 6 meses de seguimiento, sólo en el grupo de dieta con bajo IG (85). En base a estos resultados, podemos inferir que las estrategias dietéticas orientadas a la reducción de la glucemia postprandial podrían tener un efecto positivo sobre la función vascular.

La relación existente entre diversos parámetros de función vascular y las respuestas glucémicas postprandiales provocadas por la ingesta de comidas con diferente contenido en macronutrientes está bien documentada. Taylor y cols. encontraron que el consumo de un suplemento alimenticio líquido (con un aporte del 40% del gasto energético diario) disminuía las presiones periféricas y centrales, el IA y

la VOP de forma aguda (178). Igualmente, un estudio llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas, mostró reducciones del IA más o menos pronunciadas, en función de la magnitud de la respuesta insulínica inducida por el contenido variable en carbohidratos de una comida rica en grasa (179). Aunque la mayor parte de estos estudios se han llevado a cabo a primera hora de la mañana, tras un periodo de ayuno de al menos 8 horas, pocos han evaluado los efectos agudos de desayunos reales sobre parámetros de función vascular. Ahuja y cols. observaron que un desayuno ligero (con un aporte energético de 1301 kJ) redujo el IA y las presiones centrales y periféricas, al tiempo que aumentó la FC en adultos sanos, en comparación con el ayuno (sólo agua) (180). Asimismo, el consumo de un desayuno rico en grasas saturadas (con un aporte energético de 450 kcal) redujo la PA central y la PAD periférica ($p < 0,05$), sin afectar a las PP, la FC ni la VOP (181). Hay poca información disponible sobre la influencia, a nivel vascular, de las distintas respuestas glucémicas postprandiales asociadas con el IG del desayuno. A este respecto, algunos investigadores han informado de un incremento de la rigidez arterial o una alteración de la función endotelial tras el consumo de CHs con alto IG (182-184).

Dado que la evidencia actual es limitada, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para poder extraer conclusiones firmes acerca de los beneficios vasculares a corto, medio y largo plazo de intervenciones dietéticas con bajo IG.

4. Rendimiento cognitivo

4.1. Principios generales

La función cognitiva hace referencia a una variedad de procesos a través de los cuales el ser humano es capaz de percibir, evaluar, almacenar, manipular y responder apropiadamente a la información de fuentes internas y externas (185). Comprende habilidades mentales complejas que permiten la realización de actividades de la vida diaria (186), entre las que destacan: memoria, lenguaje, atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de información (187). Cada una de estas dimensiones cognitivas se ha vinculado con diversos sustratos neuroanatómicos. Así, la consolidación de la memoria parece asociarse con las regiones temporales mediales del cerebro, incluida la formación del hipocampo; las funciones ejecutivas de orden superior con los sistemas frontales cerebrales, en particular, la corteza prefrontal; y, las habilidades atencionales con las cortezas de asociación límbica, frontal y parietal (42, 185, 187).

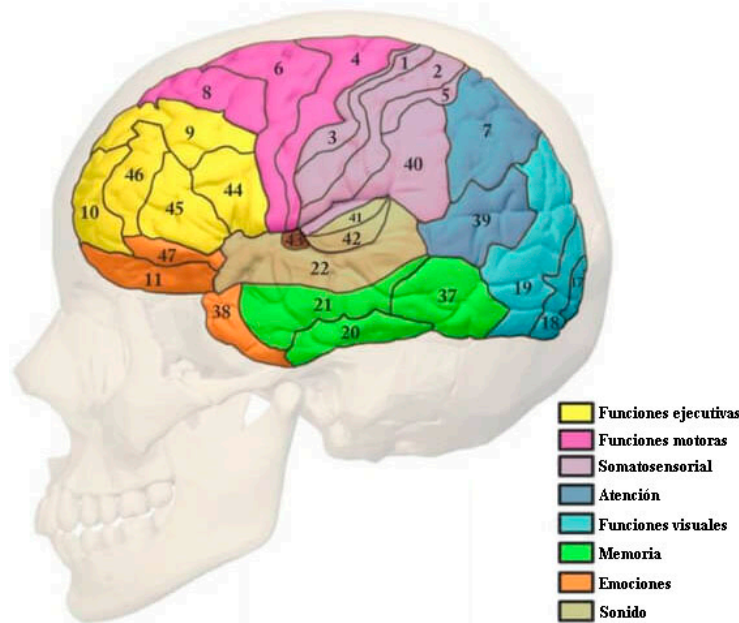


Figura 3. Áreas funcionales de la corteza cerebral.

Fuente: Adaptación página web EpoMedicine.

Además, algunos aspectos de la cognición humana son altamente susceptibles al cambio, pudiendo verse afectados por factores como el envejecimiento, los traumatismos craneales, el uso de psicofármacos, la motivación, el estado de ánimo, la fatiga, el ritmo circadiano o la nutrición (186, 188). Por ello, las pruebas de rendimiento cognitivo deberían evaluar cómo las personas responden a los desafíos cognitivos de la vida cotidiana, discriminando entre diferentes estados e individuos (187).

4.2. Dimensiones e instrumentos de medida

4.2.1. Memoria

4.2.1.1. Memoria verbal

La memoria verbal se describe como la capacidad de almacenar y, posteriormente, recuperar y reconocer información verbal previamente presentada (189). La información está codificada principalmente en forma de palabras, anécdotas o historias, hechos y/o declaraciones presentadas en serie. Las tareas de memoria verbal se pueden clasificar, atendiendo al período de tiempo requerido para conservar la información hasta su recuperación, como de recuerdo inmediato (repetición de una lista de palabras o una historia inmediatamente después de ser leídas) o demorado (repetición de una lista de palabras o una historia desde minutos a años después de ser leídas) (42, 187). Dichas tareas evalúan las tasas y estrategias de aprendizaje, la interferencia, las diferencias entre la codificación y la recuperación y la retención de información (185).

4.2.1.2. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo hace referencia al sistema utilizado para el almacenamiento y la manipulación temporal de la información necesaria para realizar tareas de razonamiento, comprensión o aprendizaje (185, 190). Aunque los test utilizados para examinar la memoria de trabajo son muy dispares, todos incluyen un

componente en el cual los sujetos deben manipular operaciones cognitivas complejas (por ejemplo, realizar cálculos mentales, recordar series de dígitos en el orden inverso al de la presentación inicial, etc.) (42).

4.2.2. *Lenguaje*

La fluidez verbal refleja la capacidad de acceso al léxico mental, para la recuperación de las representaciones gramaticales y formas sonoras de las palabras que lo conforman (191, 192). Los test de fluidez verbal generalmente constan de dos tipos de tareas, en las cuales se pide a los participantes que produzcan el mayor número posible de palabras dentro de una categoría semántica (fluidez semántica) o comenzando por una determinada letra (fluidez fonológica), en un periodo de tiempo dado (42, 193).

4.2.3. *Atención*

La mayor parte de las actividades cotidianas requieren de mecanismos para sostener, dirigir y/o dividir la atención durante su ejecución (185).

La atención sostenida se define como la capacidad de mantener el rendimiento en una tarea durante un período de tiempo prolongado, en un contexto de baja activación (194). Las tareas de atención sostenida generalmente implican la presentación secuencial de estímulos (letras sueltas, dígitos o formas mostrados en serie, a veces en combinación con tonos presentados más raramente), durante un período de tiempo largo (30 o más minutos). Existen dos tipos de tareas: aquellas en las que los sujetos deben responder a todos los estímulos, excepto a estímulos objetivo infrecuentes previamente especificados; y, aquellas en las que se debe responder solo a estímulos objetivo infrecuentes predefinidos (187).

La atención selectiva alude a la capacidad para priorizar algunos aspectos de la información, mientras se lleva a cabo una determinada tarea (195). En tareas de atención selectiva se presentan múltiples estímulos dentro de cada prueba y se pide a los individuos que respondan a los estímulos relevantes (objetivos), ignorando los irrelevantes (distractores) (187).

Finalmente, la atención dividida se refiere a la capacidad para la realización simultánea de varias tareas que requieren atención para un desempeño exitoso (185).

4.2.4. Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas se relacionan con la capacidad para responder de manera adaptativa a situaciones nuevas (185). Se trata de una dimensión que incluye procesos de pensamiento complejos o de orden superior como son: planificación, resolución de problemas, razonamiento verbal, inhibición (capacidad para suprimir respuestas o comportamientos automáticos y habituales), flexibilidad mental o cambio de criterio (alternancia entre conductas o fuentes de información), actualización (capacidad de descartar y reemplazar información), multitarea e iniciación y monitoreo de acciones (196, 197). Para su evaluación se emplean test cognitivos y conductuales muy variados, a fin de abarcar todos los procesos mencionados con anterioridad (187).

4.2.5. Velocidad de procesamiento de información

Muchas tareas cognitivas precisan suficiente velocidad de procesamiento de información para que las operaciones requeridas sean ejecutadas dentro del tiempo permitido (185). Esta dimensión se asocia con la capacidad de dirigir el enfoque mental hacia información relevante, para procesarla de forma rápida y eficiente, así como para tomar decisiones precisas y apropiadas, conforme a reglas externas predeterminadas y/o nuestro conocimiento interno (198). La velocidad a la cual se procesa la información se

evalúa comúnmente mediante pruebas de tiempo de reacción (185). Las tareas de tiempo de reacción simple requieren una respuesta rápida a un estímulo predefinido que ocurrirá en una ubicación prefijada; mientras que las de tiempo de reacción de elección requieren una respuesta rápida a dos o más estímulos predefinidos que ocurrirán en una ubicación también prefijada. Las principales medidas de resultado son la velocidad y variabilidad de las respuestas; y, en el segundo caso, además, el porcentaje de respuestas correctas (187).

4.3. Influencia del desayuno y el índice glucémico sobre el rendimiento cognitivo

La mayor parte de los trabajos que han evaluado los efectos del desayuno en las habilidades mentales subsiguientes compararon el rendimiento en sujetos que lo habían consumido frente a otros que lo habían omitido (44, 199). Galioto y cols. (42) han revisado recientemente la evidencia procedente de 38 estudios que abordaron el impacto cognitivo agudo del desayuno. Los resultados muestran una pequeña ventaja del consumo de desayuno para la memoria, en especial el recuerdo demorado. Los beneficios potenciales para la atención y las funciones ejecutivas son menos claros, con hallazgos equívocos o positivos y muy pocas desventajas demostradas del consumo de desayuno. Finalmente, no se observaron efectos significativos del consumo de desayuno sobre la función del lenguaje. Ahora bien, las características del desayuno en sí podrían inducir alteraciones metabólicas y hormonales y, en consecuencia, modificar potencialmente el rendimiento cognitivo (44). En este sentido, se sabe que ciertos alimentos y combinaciones de nutrientes pueden influir de manera diferente en las concentraciones de glucosa e insulina en sangre, actuando sobre la síntesis de neurotransmisores cerebrales (200). Además, es probable que la carga energética del desayuno desempeñe por sí sola un papel moderador en la disponibilidad de energía y neurotransmisores, especialmente en procesos mentales a corto plazo (201).

Está perfectamente establecido que el cerebro utiliza la glucosa como combustible neuronal, de modo que las demandas cognitivas van acompañadas de un aumento de su metabolismo en las áreas cerebrales relevantes para la realización de las tareas en cuestión (202). Dado que la glucosa constituye el principal producto de descomposición de los CHs, estos últimos han sido el componente dietético más comúnmente investigado. Los estudios que han examinado su influencia en la función cognitiva emplearon mayoritariamente condiciones con soluciones orales de glucosa, seguidas de mediciones del rendimiento en pruebas cognitivas. Recientemente, los investigadores se han centrado en evaluar el efecto de diferentes tipos de CHs sobre el rendimiento cognitivo. Estas intervenciones generalmente se describen en términos del IG, la CG o la proporción de CHs simples y complejos, siendo el desayuno la comida manipulada con mayor frecuencia (203).

En niños y adolescentes, un cuerpo creciente de datos sugiere que los desayunos de bajo IG mejoran la memoria verbal inmediata (202, 204, 205), además de la atención sostenida (205) y la fluidez verbal (206); mientras que los desayunos de alto IG incrementan la atención selectiva, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo (206). Sin embargo, estos resultados no pueden generalizarse a la población adulta, ya que el cerebro infantil es más grande y activo, lo cual conlleva un mayor consumo de glucosa por gramo de peso y, por tanto, una mayor susceptibilidad a la provisión de glucosa (207).

Los estudios llevados a cabo en adultos son escasos y contradictorios. En adultos jóvenes sanos, la memoria mejoró después de la ingesta de un desayuno de bajo IG, comparado con uno de alto IG (208, 209). Del mismo modo, Nilsson y cols. observaron un efecto positivo de los desayunos con IG bajo sobre la atención selectiva (210, 211) y la memoria de trabajo (211), en adultos sanos de mediana edad. A su vez, los resultados

de Lamport y cols. revelaron que la CG del desayuno no afectaba a la memoria verbal inmediata o demorada ni a las funciones ejecutivas de mujeres obesas de mediana edad ni adultos con diabetes tipo 2 (212, 213). Por el contrario, en el estudio de Papanikolaou y cols. (214) dirigido a adultos con diabetes tipo 2, se produjo un descenso de la memoria verbal demorada, la memoria de trabajo, las funciones ejecutivas y la atención selectiva con el consumo de un desayuno de alto IG respecto a uno de bajo IG. Sin embargo, no se encontraron diferencias para la memoria verbal inmediata ni la atención sostenida.

Pese a todo lo anterior, varias revisiones sistemáticas han concluido que los datos disponibles en la actualidad son inconsistentes e insuficientes para establecer conexiones causales entre el IG del desayuno y el funcionamiento cognitivo a corto plazo (42, 44, 199, 203, 215). Así pues, el papel potencial de la manipulación de las propiedades glucémicas del desayuno en la modulación de la función cognitiva en población adulta merece ser investigado más a fondo.

En resumen, el consumo de alimentos con bajo IG parece tener un impacto positivo sobre la función vascular, el rendimiento cognitivo y la microcirculación de la retina. Sin embargo, aunque los patrones de desayuno tradicionales suelen ser ricos en CHOs, un número limitado de estudios en población adulta ha evaluado los efectos del IG del desayuno sobre los parámetros vasculares y las habilidades cognitivas, aportando resultados discrepantes. Por otro lado, la asociación entre el calibre de los vasos de la retina y el IG de la dieta se ha estudiado mayoritariamente en niños. Por ello, esta Tesis Doctoral pretende aportar evidencia sobre la influencia del IG del desayuno en el funcionamiento cognitivo y vascular; así como la relación del IG dietético con la microcirculación retiniana en adultos.

Hipótesis y Objetivos

Las hipótesis de trabajo fueron:

- El desayuno de bajo índice glucémico reducirá los parámetros de función vascular en mayor medida que el de alto índice glucémico.
- El desayuno de bajo índice glucémico tendrá un efecto positivo sobre la memoria verbal (inmediata y demorada) y la fluidez fonológica; mientras que el de alto índice glucémico mejorará la atención y las funciones ejecutivas.
- El desayuno de alto índice glucémico inducirá una respuesta glucémica e insulínica más intensa que el de bajo índice glucémico.
- Las dietas con un índice glucémico elevado se asociarán con peor microcirculación de la retina, después de ajustar por posibles factores de confusión.

Los objetivos planteados fueron:

- Evaluar el efecto postprandial de desayunos con alto y bajo índice glucémico sobre la función vascular en una muestra de adultos jóvenes sanos procedente del estudio BGI.
- Evaluar el efecto postprandial de desayunos con alto y bajo índice glucémico sobre el rendimiento cognitivo en una muestra de adultos jóvenes sanos procedente del estudio BGI.
- Analizar la respuesta glucémica e insulínica inducida por el consumo de desayunos con alto y bajo índice glucémico en una muestra de adultos jóvenes sanos procedente del estudio BGI.
- Analizar la relación entre el índice glucémico de la dieta habitual y la microcirculación de la retina en una submuestra de población adulta procedente del estudio EVIDENT II.

Metodología

1. Diseño

El estudio BGI (índice glucémico del desayuno) es un ensayo clínico cruzado controlado en el que cada sujeto completó tres intervenciones (condición de control, desayuno de alto IG y desayuno de bajo IG), con un periodo de lavado de una semana.

El estudio EVIDENT II (216) es un ensayo clínico aleatorizado dirigido a evaluar el efecto de una aplicación para Smartphone añadida al consejo estándar sobre el incremento de actividad física y la mejora de adherencia a la Dieta Mediterránea y su relación con la estructura y función vascular, así como el envejecimiento arterial. Esta Tesis Doctoral incluye un subanálisis del estudio EVIDENT II llevado a cabo en 300 sujetos para examinar la asociación entre el IG de la dieta habitual y la microcirculación de la retina.

2. Ámbito de estudio

Esta investigación se ha desarrollado en el ámbito de la Atención Primaria del Área de Salud de Salamanca, concretamente, en la Unidad de Investigación del Centro de Salud La Alamedilla, perteneciente a la Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (REDIAPP) y al Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

3. Sujetos de estudio

3.1. Muestreo

Los sujetos del estudio BGI fueron seleccionados por muestreo consecutivo en las consultas de los Centros de Salud urbanos de Salamanca entre 2015 y 2016.

La submuestra del estudio EVIDENT II comprende población general sana (18-70 años) seleccionada aleatoriamente en las consultas de Atención Primaria para el proyecto EVIDENT (217).

3.2. Criterios de inclusión

El estudio BGI se dirigió a adultos de ambos sexos, entre 20 y 40 años de edad, que accedieron a firmar el consentimiento informado.

3.3. Criterios de exclusión

Se excluyó a los sujetos que presentaron alguna de las condiciones siguientes:

- 1) Historia de eventos cardiovasculares (ictus, infarto agudo de miocardio, ángor o enfermedad arterial periférica).
- 2) Hipertensión arterial, definida como: diagnóstico previo de hipertensión, tratamiento con fármacos antihipertensivos, cifras de PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg (218).
- 3) Diabetes mellitus, definida como: diagnóstico previo de diabetes, tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, cifras de glucosa en ayunas \geq 126 mg/dL o HbA1c \geq 6,5% (219).
- 4) Dislipemia, definida como: diagnóstico previo de dislipemia, tratamiento con fármacos hipolipemiantes, cifras de colesterol total \geq 200 mg/dL, colesterol LDL \geq 130 mg/dL o triglicéridos \geq 150 mg/dL (220).
- 5) Trastornos neurológicos y/o neuropsicológicos.
- 6) Consumo de tóxicos.
- 7) Enfermedad celiaca.

- 8) Intolerancia a la lactosa.
- 9) Dieta hipocalórica o hiposódica.
- 10) Embarazo.
- 11) Otras circunstancias que pudieran interferir con los procedimientos del estudio, como aspectos dietéticos que promoviesen variabilidad en las mediciones (por ejemplo, consumo de suplementos con Omega 3/6 o antioxidantes).

4. Tamaño de la muestra

La variable de resultado principal fue el cambio en el IA. El estudio CAFÉ (Conduit Artery Functional Endpoint) encontró una reducción de los eventos cardiovasculares asociada a un descenso de 6,5 (5,8-7,3) puntos en el IA (129). Este hallazgo constituyó la base para el cálculo del tamaño muestral, realizado para un diseño de medidas repetidas, comparando los desayunos de intervención con la condición de control, asumiendo un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2, con una desviación estándar de 10. Por lo tanto, se precisaban 40 sujetos, para detectar una diferencia mínima de 5 puntos en el IA entre los dos desayunos de intervención, estimando un 5% de pérdidas de seguimiento.

5. Randomización:

Como se muestra en la Figura 4, tras la obtención del consentimiento informado, a cada participante se le asignó el orden de consumo de los desayunos experimentales, según una secuencia de aleatorización generada mediante el software randomization.com (<http://randomization.com/>).

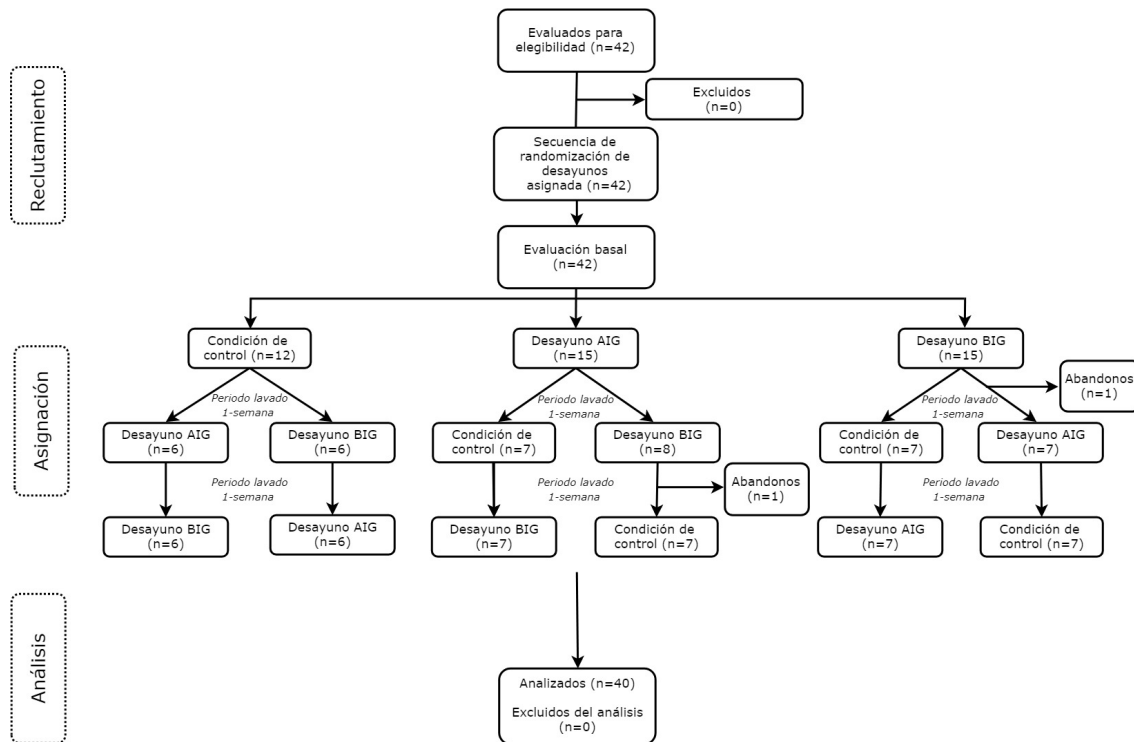


Figura 4. Diagrama de flujo del estudio BGI.
 Fuente: Elaboración propia.

6. Intervención

Se pidió a los participantes que ayunaran 12 horas desde la noche anterior, limitaran su actividad física, así como el consumo de tabaco y alcohol, durante las 24-48 horas previas y, mantuvieran estables sus hábitos dietéticos durante todo el periodo de estudio.

6.1. Composición de cada brazo de intervención

- 1) Condición de control: consistente en 350 mL de agua a temperatura ambiente.
- 2) Desayuno de alto IG (AIG): constituido por 350 mL de agua a temperatura ambiente, 200 mL de zumo de uva, 40 g de pan blanco y 29 g de mermelada de fresa.

- 3) Desayuno de bajo IG (BIG): compuesto por 350 mL de agua a temperatura ambiente, una manzana de 150 g, un yogur natural desnatado de 125 g, 3 nueces peladas y 17,5 g de chocolate negro con un 72% de cacao.

El contenido nutricional de cada brazo de intervención se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición nutricional de cada desayuno							
Tipo de desayuno	IG, %	CG	Energía, kcal/kJ	Carbohidratos, g (%)	Proteínas, g (%)	Grasa, g (%)	Fibra, g (%)
Control	-	-	-	-	-	-	-
AIG	64,0	44,3	315/1318	72,0 (91,4)	3,9 (5,0)	0,9 (2,6)	1,6 (1,0)
BIG	29,4	9,5	356/1489	31,5 (35,4)	9,7 (10,9)	19,9 (50,3)	6,0 (3,4)

6.2. Estrategia de enmascaramiento

Debido a la naturaleza de las intervenciones, los participantes y el personal investigador no pudieron ser cegados. Sin embargo, los responsables del análisis estadístico fueron enmascarados.

7. Procedimientos de estudio

Cada participante completó tres visitas programadas de aproximadamente 2 horas y 40 minutos de duración, las cuales tuvieron lugar entre las 8:15 am y las 10:55 am. A su llegada a la Unidad de Investigación, se determinaban el peso, la talla y las circunferencias de la cintura y la cadera. A partir de ese momento, los sujetos permanecían sentados durante el resto de la visita. Tras 5 minutos de reposo, se efectuaban mediciones de PA y, seguidamente, determinaciones de presión arterial central (PAC) y parámetros hemodinámicos. A continuación, se evaluaba el rendimiento cognitivo, se procedía a la extracción de muestras de sangre en ayunas y se medían nuevamente la PAC y los parámetros hemodinámicos. Inmediatamente después, se proporcionaba a los sujetos el desayuno aleatoriamente asignado, para consumirlo en un periodo máximo de 10 minutos. Al comienzo del desayuno, se ponía en marcha un

cronómetro y se llevaban a cabo medidas adicionales de la PAC y los parámetros hemodinámicos cada 15 minutos. Además, se realizaban otras dos evaluaciones del rendimiento cognitivo y extracciones de muestras de sangre postprandiales a los 60 y 120 minutos.

Toda la información se recopiló a través de un cuestionario de recogida de datos (CRD), que se puede ver como **anexo I** de esta Tesis Doctoral.

8. Variables recogidas y técnicas de medida

8.1. Variables de laboratorio

En el momento de la inclusión en el estudio, se realizaron determinaciones en ayunas de creatinina plasmática, niveles séricos de colesterol total y valores de triglicéridos y colesterol HDL y LDL, por medio de la utilización de métodos enzimáticos automatizados estándar.

Durante cada visita de estudio, en los minutos 0, 60 y 120, se extrajeron tres muestras de sangre, a través de una vía venosa periférica, para medir las concentraciones séricas de glucosa e insulina mediante espectrofotometría y quimioluminiscencia, respectivamente. El suero se aisló por centrifugación y se almacenó en un congelador a -20°C , durante 48-72 horas, hasta su análisis. Las muestras fueron tratadas y centrifugadas por un único investigador, bajo condiciones estandarizadas. Los análisis se llevaron a cabo en un laboratorio dentro del Programa de Garantía Externa de la Calidad de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.

8.1. Variables de evaluación de la función vascular

El dispositivo Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Alemania) (221) se utilizó para medir la FC, la PA periférica y central, las presiones de pulso y los parámetros hemodinámicos centrales, incluyendo la presión de aumento y el IA estandarizado a una FC de 75 ppm. El monitor (Figura 5) fue programado para realizar mediciones continuas al minuto -10 y, desde el 0 al 120, en intervalos de 15 minutos, con el sujeto en sedestación, apoyando el brazo sobre una superficie rígida. El dispositivo permite una estimación no invasiva de la PAC, la VOP y el IA, basada en la onda de pulso braquial registrada con un manguito oscilométrico convencional de PA, aplicando un método de función de transferencia. Para ello, inmediatamente después de determinar la PA periférica, el manguito se hincha de nuevo, realizando registros de la onda de pulso al nivel de la PAD (± 5 mmHg), durante aproximadamente 10 segundos.



Figura 5. Dispositivo de medida de los parámetros de función vascular Mobil-O-Graph®.

Fuente: Página web de I.E.M.

8.3. Variables de evaluación del rendimiento cognitivo

8.3.1. Memoria verbal

Por cada una de las tres visitas y, por cada evaluación dentro de la misma visita, se utilizó una lista de 15 palabras diferentes, procedentes del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (222) y sus versiones alternativas (223, 224), para evaluar la memoria verbal inmediata, a través del recuerdo inmediato, en tres intentos. El evaluador leía la lista de palabras en voz alta, a una velocidad de palabra por segundo y, una vez concluía, indicaba al participante que repitiera todas las que recordara con independencia del orden.

La memoria verbal demorada se valoró por medio del recuerdo libre de las palabras aprendidas en la primera parte de la prueba, después de un periodo de 10 minutos.

La variable de resultado fue el número total de palabras recordadas en cada prueba (para la memoria verbal inmediata, se computaron las del tercer intento).

8.3.2. Fluidez fonológica

Se exploró durante un minuto, mediante la enumeración por el participante de tantas palabras como pudiese, que empezaran por la letra requerida en cada evaluación (225). El evaluador, tras dar la instrucción de decir todo tipo de palabras excepto nombres propios, apellidos, derivados y repeticiones, empezaba a cronometrar y anotaba cada una de las palabras mencionadas por el participante, dándole alguna pauta cuando se quedaba callado durante más de 10 segundos.

La variable de resultado fue el número total de palabras enumeradas.

8.3.3. Atención y funciones ejecutivas

El Trail Making Test A se usó para evaluar la atención y el Trail Making Test B para las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento (226) (ver **Anexo II**). Ambos comienzan con un ejemplo para explicar cómo se tiene que realizar la prueba. La parte A consiste en unir números en orden creciente y la parte B en la unión intercalada y ascendente de números y letras; todo ello, sin levantar el lápiz del papel. El evaluador registraba el tiempo empleado en completar cada parte y el número de errores cometidos.

La variable de resultado fue el tiempo total empleado en completar cada prueba.

8.4. Índice glucémico dietético

En los sujetos del estudio EVIDENT II, para el cálculo de la composición de la dieta regular (carbohidratos, proteínas, grasas y calorías totales) y su IG, se empleó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) validado (140), en el cual los participantes indicaban la frecuencia de consumo durante el último año de 137 alimentos habituales en nuestro medio, utilizando una escala de nueve categorías de consumo, que iban desde nunca a más de seis veces al día. El IG dietético para cada sujeto se calculó dividiendo la CG dietética por el consumo total de carbohidratos. La CG dietética se obtuvo de la suma de las CGs de cada alimento consumido (resultado del producto del IG correspondiente a ese alimento, el contenido en carbohidratos por cada ración de dicho alimento y el número medio de raciones del mismo consumidas por día).

8.5. Evaluación de la microcirculación de la retina

En los sujetos del estudio EVIDENT II, se realizó una retinografía utilizando un retinógrafo no midriático Topcon TRC-NW200 (Topcon Europa B.V., Capelle a/d IJssel, Países Bajos), obteniendo imágenes nasales y temporales centradas en el disco óptico. La imagen nasal con el disco centrado se procesó en una calculadora del índice arteriolar-venular (AVI) desarrollada por nuestro grupo (Número de asiento registral 00/2011/589), cuya validación ha sido publicada (227). Este software reconoce automáticamente el disco y dibuja dos círculos externos concéntricos que delimitan el área A, entre 0 y 0,5 diámetros de disco desde el margen del disco óptico; y, el área B, entre 0,5 y 1 diámetros de disco desde el margen del disco óptico. Dicha herramienta hace una estimación en micrómetros (μm) del calibre medio de las arteriolas y las vénulas que circulan a través del área B y finalmente proporciona el AVI. Un AVI de 1,0 sugiere que los diámetros de las arteriolas y las vénulas de ese ojo son en promedio similares; mientras que valores inferiores de AVI son indicativos de estrechamiento de las arteriolas (228). Utilizamos los pares de vasos principales en los cuadrantes temporales superior e inferior, rechazando los restantes, con la finalidad de mejorar la fiabilidad e incrementar la eficiencia del proceso.

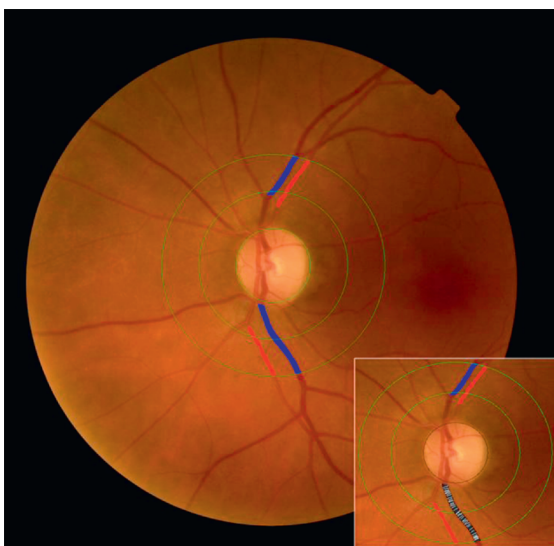


Figura 6. Medida de los vasos de la retina.

Fuente: García-Ortiz et al. Journal of Hypertension (2012).

8.6. Otras variables

8.6.1. Variables sociodemográficas

Se recogieron datos de edad, sexo, estado civil, nivel educativo, ocupación y situación laboral.

8.6.2. Variables relacionadas con los estilos de vida

8.6.2.1. Tabaco

Se valoró mediante un cuestionario sobre la historia y patrón de consumo de tabaco.

8.6.2.2. Alcohol

Se evaluó a través de un cuestionario sobre el consumo de alcohol en los últimos siete días, detallando bebidas y su volumen.

8.6.2.3. Alimentación

Los hábitos dietéticos de los participantes se determinaron por medio del Índice de Calidad de la Dieta (229), un cuestionario validado que incluye 18 grupos de alimentos clasificados en 3 categorías, según la recomendación de su frecuencia de consumo. En la primera categoría, las opciones de respuesta son “menos de una vez al día”, “una vez al día” o “más de una vez al día” y reciben 1, 2 y 3 puntos, respectivamente; con la excepción de las bebidas alcohólicas, en que las respuestas anteriores se puntúan como 1, 3 y 1, respectivamente. En la segunda categoría, como posibles respuestas están “menos de 4 veces por semana”, “4 a 6 veces por semana” y “7 o más veces por semana” y las puntuaciones que se asignan son 3, 2 y 1, respectivamente. En la última categoría, las alternativas de respuesta son “menos de 2 veces por semana”, “2 a 3 veces por semana” y “4 o más veces por semana” y se les

otorgan 1, 2 y 3 puntos, respectivamente. La puntuación total oscila entre 18 y 54 puntos.

8.6.2.4. Actividad física

Se registró mediante la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (230), que ha sido validado para población española. Valora el tiempo de sedestación y actividad en los últimos siete días, diferenciando entre caminar y actividades de intensidad moderada y vigorosa, de acuerdo con el gasto energético estimado para cada una de ellas (3,3, 4 y 8 equivalentes metabólicos (METs), respectivamente). Permite el cálculo de los METs-minuto/semana y la clasificación de los sujetos en función de tres niveles de actividad (bajo, intermedio y alto).

8.6.3. Variables específicas de la mujer

Se recogió la fecha de la última menstruación, debido a su impacto potencial sobre las variables de estudio.

8.6.4. Variables antropométricas

La altura se midió con el participante descalzo, en bipedestación, registrando el promedio de dos lecturas redondeadas al centímetro más cercano, empleando un sistema portátil Seca 222 (Medical scale and measurement system, Birmingham, Reino Unido).

El peso corporal se determinó con los individuos usando ropa ligera y sin calzado, registrando la media de dos lecturas redondeadas a 100 g, utilizando una balanza electrónica homologada Seca 770 (Medical scale and measurement system, Birmingham, Reino Unido) debidamente calibrada (precisión $\pm 0,1$ Kg).

El IMC se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m²).

Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (231), la circunferencia de la cintura se midió, por duplicado, a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, después de la inspiración (con el sujeto de pie y sin ropa), usando una cinta métrica flexible paralela al suelo. La circunferencia de la cadera se determinó de forma similar, a la altura de los trocánteres.

8.6.5. Presión arterial clínica

Con el participante sentado y tras 5 minutos de reposo, se llevaron a cabo tres mediciones de la PAS y la PAD en el brazo dominante, utilizando la media de las dos últimas. Las medidas se realizaron con un tensiómetro validado Omrom modelo M10-IT (Omron Healthcare, Kyoto, Japón), empleando un manguito del tamaño adecuado y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (218).

9. Análisis estadístico

9.1. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y las cuantitativas como frecuencia y porcentaje.

9.2. Análisis bivalente

La comparación de medias entre cada fase del estudio se realizó por medio de la prueba t de Student para datos apareados. Para determinar las diferencias entre las respuestas inducidas por cada desayuno experimental en la función vascular, se aplicó un análisis de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba a posteriori para comparaciones múltiples de Bonferroni.

9.3. Análisis multivariante

Se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas, utilizando el modelo general lineal (GLM), para evaluar adecuadamente el efecto de las intervenciones.

La microcirculación de la retina se comparó por tertiles de IG dietético, empleando el método de análisis de la covarianza (ANCOVA) con ajuste por múltiples variables de confusión.

En todos los casos, para los contrastes de hipótesis, se fijó un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística.

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS Statistics para Windows, Versión 23.0 (IBM Corporación, Armonk, Nueva York, Estados Unidos).

La descripción de los análisis estadísticos específicos utilizados en cada uno de los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral se puede ver en el apartado de Metodología correspondiente.

10. Aspectos éticos y legales

El estudio se llevó a cabo tras la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Salamanca, previo consentimiento informado de los sujetos de estudio (ver **Anexo III**) y en concordancia con la Declaración de Helsinki (232). Los participantes fueron informados de los objetivos del proyecto y de los riesgos y beneficios de las exploraciones que se les iban a realizar. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para el tipo de individuos que se incluyó en el estudio. Además, se ha garantizado en todo momento la confidencialidad de los sujetos incluidos, conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD) y en las condiciones que marca la Ley

14/2007 de investigación biomédica. El estudio ha sido registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT02616276.

11. Fases de estudio y cronograma

- Elaboración del proyecto de Tesis Doctoral: Año 2015
- Trabajo de campo, recogida de datos: Julio del 2015 a Mayo del 2016
- Análisis de resultados: A partir de Abril del 2017
- Elaboración de publicaciones: A partir de Noviembre del 2015
- Redacción de la memoria de Tesis Doctoral: Octubre del 2017 a Abril del 2018
- Presentación y defensa de la Tesis Doctoral: Junio del 2018

Resultados

La muestra del estudio BGI comprendió 40 sujetos, con una edad media de 28 años (50% mujeres), de los cuales 21 (52,5%) habían recibido educación superior. Los valores promedio de colesterol total y triglicéridos fueron 169,2 mg/dL y 74,3 mg/dL, respectivamente. Se observó una PA media de 106/66 mmHg y un IMC de 23,5 kg/m². Las restantes características de la población de estudio se muestran en la Tabla 2.

Las características clínicas y sociodemográficas de los sujetos incluidos en el estudio EVIDENT II se presentan en la Tabla 3. La muestra estuvo compuesta por 300 sujetos, con una media de 51 años (64,3% mujeres), habiendo recibido educación superior el 26,4%. Se observó un promedio de PA de 121/74 mmHg y de IMC de 27,3 kg/m². Los niveles medios de colesterol total y triglicéridos fueron 200,5 mg/dL y 99,7 mg/dL, respectivamente.

Tabla 2. Características de los participantes del estudio BGI (n=40)		
	Media/Frecuencia	DE/%
Edad (años)	28,1	6,3
Sexo		
Varones (n, %)	20	50,0
Mujeres (n, %)	20	50,0
Nivel educativo		
Educación primaria o secundaria (n, %)	4	10,0
Estudiantes universitarios (n, %)	15	37,5
Educación superior (n, %)	21	52,5
Estilos de vida		
Índice de calidad de la dieta, DQI (puntos)	39,5	2,8
Actividad física (METs-min/semana)	1973,1	1239,5
Fumador actual (n, %)	3	7,5
Consumo de alcohol (g/semana)	40,8	48,1
Presión arterial sistólica (mmHg)	106,4	9,8
Presión arterial diastólica (mmHg)	66,2	6,9
Frecuencia cardiaca (ppm)	70,2	12,5
Parámetros antropométricos		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,5	3,6
Circunferencia de la cintura (cm)	78,8	10,1
Circunferencia de la cadera (cm)	102,2	7,5
Variables de laboratorio		
Colesterol total (mg/dL)	169,2	29,4
Colesterol HDL (mg/dL)	61,9	15,3
Colesterol LDL (mg/dL)	92,5	27,5
Triglicéridos (mg/dL)	74,3	31,2
Creatinina (mg/dL)	0,76	0,19
DE: Desviación estándar; MET: Equivalente metabólico; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad.		

Tabla 3. Características de los participantes del estudio EVIDENT II (n=300)

	Media/Frecuencia	DE/%
Edad (años)	51,6	10,4
Sexo		
Varones (n, %)	107	35,7
Mujeres (n, %)	193	64,3
Nivel educativo		
Educación primaria o secundaria (n, %)	221	73,6
Educación superior (n, %)	79	26,4
Estilos de vida		
Adherencia a la dieta mediterránea (n, %)	83	27,7
Actividad física (METs-min/semana)	1959,7	906,0
Fumador actual (n, %)	71	23,7
Consumo de alcohol (g/día)	8,3	12,6
Presión arterial sistólica (mmHg)	121,3	16,4
Presión arterial diastólica (mmHg)	74,3	10,2
Frecuencia cardiaca (ppm)	67,7	10,6
Parámetros antropométricos		
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,3	4,6
Circunferencia de la cintura (cm)	92,9	12,4
Circunferencia de la cadera (cm)	104,9	9,5
Variables de laboratorio		
Colesterol total (mg/dL)	200,5	32,1
Colesterol HDL (mg/dL)	60,2	15,1
Colesterol LDL (mg/dL)	120,4	29,0
Triglicéridos (mg/dL)	99,7	46,6
Creatinina (mg/dL)	0,79	0,16

DE: Desviación estándar; MET: Equivalente metabólico; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad.



Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular, el control glucémico y el rendimiento cognitivo (estudio BGI): protocolo de estudio para un ensayo cruzado aleatorizado.

Natalia Sánchez-Aguadero, Luis García-Ortiz, María C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simón, Manuel A. Gómez-Marcos, Rosario Alonso-Domínguez, Benigna Sánchez-Salgado y José I. Recio-Rodríguez.

Trials (2016) 17 (1), 516

Antecedentes: La respuesta glucémica postprandial afecta a la función cognitiva y vascular. El efecto agudo del índice glucémico del desayuno sobre los parámetros vasculares no se conoce suficientemente. Además, la influencia de desayunos con diferente índice glucémico sobre el rendimiento cognitivo ha sido mayoritariamente estudiada en niños y adolescentes, con resultados diversos. Por lo tanto, el propósito de este estudio es analizar el efecto postprandial de desayunos con alto y bajo índice glucémico sobre la función vascular y el rendimiento cognitivo y su relación con la respuesta glucémica postprandial en adultos jóvenes sanos.

Métodos/diseño: Se trata de un ensayo clínico cruzado dirigido a adultos (con 20-40 años de edad, sin enfermedad cardiovascular) seleccionados por muestreo consecutivo en centros de atención primaria urbanos de Salamanca (España). Cada sujeto completará tres intervenciones con un periodo de lavado de una semana: una condición de control (consistente en agua); un desayuno de bajo índice glucémico (consistente en chocolate negro, nueces, yogur y una manzana, con un índice glucémico total de 29,4 y un aporte energético de 1489 kJ); y un desayuno de alto índice glucémico (consistente en pan, zumo de uva y mermelada de fresa, con un índice glucémico total de 64,0 y un aporte energético de 1318 kJ). El efecto postprandial será evaluado a los 60 y 120 minutos de cada desayuno, incluyendo extracciones de sangre y evaluaciones del rendimiento cognitivo. Se realizarán mediciones de parámetros hemodinámicos y de rigidez arterial en los minutos -10, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 y 120.

Discusión: Las diferencias en la respuesta glucémica postprandial debidas al índice glucémico del desayuno podrían afectar a los parámetros vasculares y el rendimiento cognitivo, con importantes aplicaciones e implicaciones para la población general. Esto podría proporcionar la información necesaria para el establecimiento de nuevas estrategias en términos de educación nutricional y mejora del rendimiento laboral.

STUDY PROTOCOL

Open Access



Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial

Natalia Sanchez-Aguadero^{1,8*}, Luis Garcia-Ortiz^{1,2}, Maria C. Patino-Alonso^{3,4}, Sara Mora-Simon^{4,5}, Manuel A. Gomez-Marcos^{1,6}, Rosario Alonso-Dominguez¹, Benigna Sanchez-Salgado¹ and Jose I. Recio-Rodriguez^{1,7}

Abstract

Background: Postprandial glycaemic response affects cognitive and vascular function. The acute effect of breakfast glycaemic index on vascular parameters is not sufficiently known. Also, the influence of breakfasts with different glycaemic index on cognitive performance has been mostly studied in children and adolescents with varying results. Therefore, the purpose of this study is to analyse the postprandial effect of high and low glycaemic index breakfasts on vascular function and cognitive performance and their relationship with postprandial glycaemic response in healthy young adults.

Methods/design: This is a crossover clinical trial targeting adults (aged 20–40 years, free from cardiovascular disease) selected by consecutive sampling at urban primary care health clinics in Salamanca (Spain). Each subject will complete three interventions with a washout period of one week: a control condition (consisting of water); a low glycaemic index breakfast (consisting of dark chocolate, walnuts, yogurt and an apple, with an overall glycaemic index of 29.4 and an energy contribution of 1489 kJ); and a high glycaemic index breakfast (consisting of bread, grape juice and strawberry jam, with an overall glycaemic index of 64.0 and an energy contribution of 1318 kJ). The postprandial effect will be assessed at 60 and 120 minutes from each breakfast including blood sampling and cognitive performance evaluations. Measurements of arterial stiffness and central haemodynamic parameters will be taken at –10, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes.

Discussion: The differences in postprandial glycaemic response due to breakfast glycaemic index could affect vascular parameters and cognitive performance with important applications and implications for the general population. This could provide necessary information for the establishment of new strategies in terms of nutritional education and work performance improvement.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT02616276. Registered on 19 November 2015.

Keywords: Glycaemic index, Postprandial period, Vascular stiffness, Blood glucose, Cognition

* Correspondence: natalia.san.ag@gmail.com

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service (SACYL), Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

⁸Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Av. Comuneros N° 27, 37003 Salamanca, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



Background

The glycaemic index (GI) is a measure of the speed with which a carbohydrate is absorbed compared to a reference product (pure glucose) [1, 2]. Diets with a high GI increase the risk of diseases related to lifestyles such as type 2 diabetes mellitus [3, 4]. A recent meta-analysis of 14 prospective studies found that high GI diets are associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) [5], while a reduction in dietary GI can favourably affect the incidence of coronary disease in women [6]. Low GI diets might reduce the risk of CVD because they decrease postprandial glycaemia with different metabolic effects including differences in insulin sensitivity, circulating lipid concentrations and vascular function [3].

Regarding this latter aspect, the currently accepted gold standard to assess arterial stiffness is the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) [7], which has been related to increased morbidity and mortality in both patients with CVD and healthy individuals [8, 9]. Likewise, the augmentation index (AIx) is a measure of wave reflection and arterial stiffness that has been shown to be a predictor of both future cardiovascular events and all-cause mortality [10]. In this way, the Lifestyles and Vascular Aging (EVIDENT) study [11] analysed the relationship between lifestyle and arterial aging in a sample of 1553 subjects who were free from CVD. We concluded that low GI diets were associated with lower AIx values. In this regard, a reduction in central haemodynamic parameters, AIx and PWV, at 60 minutes from food intake has been reported in healthy adults, perhaps because of an increase in insulin and/or visceral vasodilatation [12]. Another possible explanation for these findings might be the postprandial hypotension that occurs after a meal due to decreased cortisol secretion and activation of the parasympathetic system [13]. For these reasons, although the effects of various macronutrients on vascular function have been explored in a number of studies [14–17], Taylor et al. [12] underlined the importance of analysing the impact of different types of meals on parasympathetic activity, central blood pressure (CBP) and vascular function parameters.

Of particular interest is the carbohydrate (CHO) content of a meal, which changes postprandial glucose and insulin levels and results in varying AIx reductions in postmenopausal women [18]. Thus, breakfast would play a fundamental role, because traditional breakfast foods tend to be high in CHOs, and there can be variability in the GI of these CHOs. It appears that consuming food early in the day can have a beneficial metabolic impact regardless of GI and that low GI meals can be of more value for glycaemic control in the morning than the evening [19]. However, despite the fact that breakfast patterns are associated with metabolic profiles [20], few

authors have studied their effect on cardiovascular responses. Ahuja et al. [21] found that a light breakfast (1301 kJ energy) reduced AIx, CBP and blood pressure (BP), and increased heart rate (HR) in adults versus fasting (water). In contrast, a trial aimed to compare the dietary effects of a high GI with a low GI breakfast replacement in obese and overweight individuals reported no differences in BP or insulin concentration between breakfasts together with beneficial changes in fasting glucose after the consumption of a low GI breakfast [22].

On the other hand, increasing evidence has shown that the postprandial glycaemic response also has a potential impact on cognitive function [23]. Due to the importance that cognitive processes have on professional development, there is interest in examining the influence of breakfasts with different GI values on cognitive outcomes in healthy young adults.

Cognitive performance may be influenced by many factors including individual and socioeconomic differences or nutritional and health status [24]. The effect that breakfasts with different GIs may have on cognitive performance has been studied in people with type 2 diabetes mellitus and obesity, but it is not clear that a specific GI breakfast could benefit cognitive processes in these participants [23, 25]. However, various studies conducted on children have explored the relationship between breakfasts consisting of different GI foods and cognitive functions with contrasting results [24, 26–29]. It appears that a low GI breakfast can benefit the immediate [28–30] and delayed [31] verbal memory as well as sustained attention [30] and verbal fluency [32]. A high GI breakfast may confer benefits for selective attention, processing speed and working memory [32]. In addition, consuming different GI carbohydrates at breakfast could modulate cognitive performance, but this effect requires more study [33].

Objectives

The present study aims to evaluate, in a sample of healthy young adults, the postprandial effect of low and high glycaemic index (GI) breakfasts on vascular function, as measured by central blood pressure, augmentation index and pulse wave velocity and also cognitive performance. The secondary goal is to analyse the association of postprandial glycaemic response with vascular function and cognitive performance for high versus low GI breakfasts.

Methods/design

Design and setting

We designed a controlled crossover clinical trial where each subject will complete three interventions (control condition, high GI breakfast and low GI breakfast) with a washout period of one week between each trial. The order will be determined by a randomisation

sequence generated using randomization.com software (<http://www.randomization.com>) (Fig. 1). The SPIRIT checklist is provided as Additional file 1.

Study setting

The study will be conducted in the primary care health area of Salamanca in “La Alamedilla” Research Unit belonging to the Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP) and the Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL).

Study population

The subjects will be selected by consecutive sampling in the primary care clinics of urban health centres from Salamanca (Spain) between 2015 and 2016.

Inclusion criteria

The study targets young adults aged 20–40 years of both sexes who agree to sign the informed consent document.

Exclusion criteria

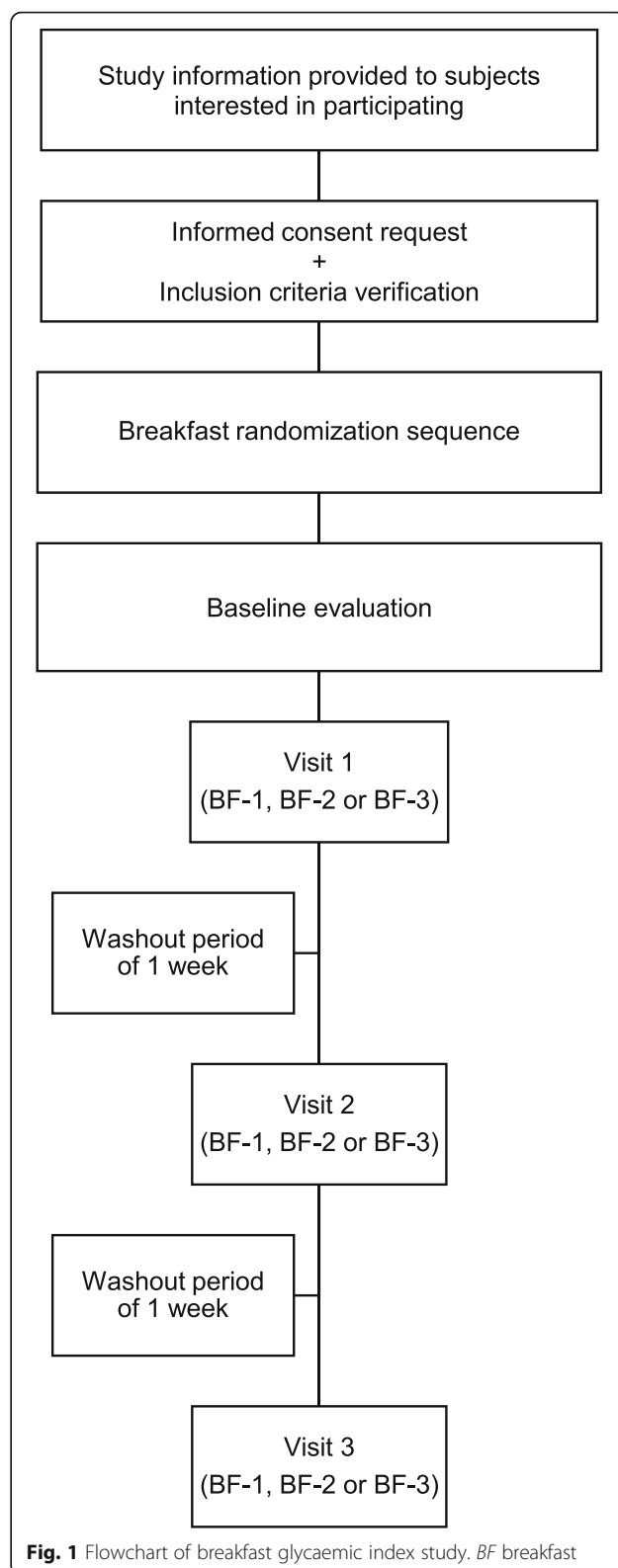
Subjects will be excluded who have a history of cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, etc.), hypertension, diabetes mellitus, dyslipidaemia, pharmacological treatment for any of these conditions, neurological and/or neuropsychological disease or the consumption of toxic substances. We will also exclude patients with celiac disease and/or those intolerant to lactose, subjects on a low-calorie and/or low-sodium diet, pregnant women or those with any other circumstance that the investigators suggest will interfere with the study procedures.

Sample size

The primary outcome variable is change in central augmentation index (AIx). The Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study [8] found a reduction in cardiovascular events associated with a decline of 6.5 (5.8, 7.3) points in the AIx. This is the basis of our calculation. The power calculation was a repeated measures design and compared both intervention breakfasts with a control condition with an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2. The standard deviation (SD) was 10 with a correlation coefficient between the initial and final measurement of 0.7. Thus, 40 subjects are required to detect a minimum difference of 5 points in the AIx between two intervention breakfasts. A loss to follow-up of 5 % was estimated.

Study procedures

On arrival at the research unit, subjects will be weighed, and their height, waist circumference and hip circumference will be measured. Participants will be seated and remain in this position throughout the



visit. After 5 minutes of rest, a peripheral blood pressure measurement will be performed, and immediately the central blood pressure and haemodynamic parameters

will be obtained. Next, cognitive performance will be assessed, fasting blood samples will be collected and central blood pressure and haemodynamic parameters will be determined again. Subjects will be provided with a randomly assigned breakfast to be consumed within 10 minutes. At the first bite, a timer will be started and additional measurements of central blood pressure and haemodynamic parameters will be taken every 15 minutes. Furthermore, another two cognitive performance evaluations and postprandial blood sampling will be completed at 60 and 120 minutes. Figure 2 shows the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) diagram for the trial procedure.

Intervention

Each of the three scheduled visits will last 2 hours, 40 minutes; this will occur between 8:15 am and 10:55 am.

Participants will be asked to fast for 12 hours overnight prior and to limit their physical activity, alcohol consumption and smoking during the previous 24–48 hours.

Nutritional composition of each intervention arm

The nutritional composition of each intervention arm is described as follows:

1. Control condition (BF-1):
This will consist of 350 mL of water served at room temperature.
2. High glycaemic index breakfast (BF-2):
This will consist of 350 mL of water served at room temperature, 200 mL of grape juice (with 569 kJ/136 kcal), 40 g of white bread (2 slices of 218 kJ/52 kcal each) and 29 g of strawberry jam (with 313 kJ/75 kcal), providing a total of 1318 kJ/315 kcal. The nutrient composition of this meal is 72.0 g

TIMEPOINT	STUDY PERIOD					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			
	Pre-intervention	Time 0	Baseline	Intervention visit 1	Intervention visit 2	Intervention visit 3
ENROLMENT:						
Eligibility screen	✓					
Informed consent	✓					
Allocation		✓				
INTERVENTIONS:						
Control condition				✓*	✓*	✓*
High glycaemic index breakfast				✓*	✓*	✓*
Low glycaemic index breakfast				✓*	✓*	✓*
DATA COLLECTION:						
Sociodemographic variables			✓			
Lifestyle-related variables			✓			
General laboratory variables			✓			
Female-specific variables				✓	✓	✓
Anthropometric variables				✓	✓	✓
Peripheral blood pressure				✓	✓	✓
Arterial stiffness and central hemodynamic parameters				✓	✓	✓
Cognitive performance evaluation variables				✓	✓	✓
Serum glucose and insulin levels				✓	✓	✓

Fig. 2 SPIRIT diagram. * Randomly assigned breakfast

(91.4 %) carbohydrate, 0.9 g (2.6 %) fat, 3.9 g (5 %) protein and 1.6 g (1 %) fibre, with an overall GI of 64.0.

3. Low glycaemic index breakfast (BF-3):

This will consist of 350 mL of water served at room temperature, a 150-g apple (with 339 kJ/81 kcal), a 125-g low-fat natural yogurt (with 234 kJ/56 kcal), 3 shelled walnuts (with 163 kJ/39 kcal per unit) and 17.5 g of 72 % dark chocolate (with 427 kJ/102 kcal), supplying a total of 1489 kJ/356 kcal. The nutrient composition of this meal is 31.5 g (35.4 %) carbohydrate, 19.9 g (50.3 %) fat, 9.7 g (10.9 %) protein and 6.0 g (3.4 %) fibre, with an overall GI of 29.4.

Blinding strategy

Because of the nature of the interventions, participants and research staff cannot be blinded. However, those responsible for statistical analysis will be blinded to the interventions.

Variables and measurement instruments

Sociodemographic variables

At the time of study entry and prior to the first intervention visit, data on age, gender, marital status, educational level and occupation will be collected.

Lifestyle-related variables

The following lifestyle-related variables will be collected at the time of study entry and prior to the first intervention visit:

1. Smoking:

This will be measured using a questionnaire on smoking history and tobacco consumption pattern.

2. Alcohol consumption:

This will be measured using a questionnaire on alcohol consumption in the past 7 days specifying drinks and their volumes.

3. Regular diet:

This will be assessed with the Diet Quality Index (DQI) [34], which is a validated questionnaire that records the frequency of food intake and assigns a score ranging from 18 to 54 points.

4. Regular physical activity:

This will be evaluated with the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [35], validated for a Spanish population. It assesses activity in the last 7 days differentiating between three types (walking, moderate-intensity and vigorous-intensity activity), according to the energy expenditure estimated for each of them (3.3, 4 and 8 metabolic equivalents of task [MET], respectively). It allows the MET-minutes/week to be calculated and subjects to be classified according to three activity levels (low, intermediate and high).

Female-specific variables

The date of the last menstruation will be recorded, because it may impact the study variables.

Anthropometric variables

The height will be measured, with the subject standing barefoot, to record the average of two readings rounded to the nearest centimetre using a portable system (Seca 222; Medical scale and measurement system, Birmingham, UK).

The body weight will be measured, with the subject barefoot and wearing light clothing, to record the average of two readings rounded to 100 g using a standard electronic balance (Seca 770; Medical scale and measurement system, Birmingham, UK) that is properly calibrated (precision ± 0.1 kg).

Following the recommendations of the Spanish Society for the Study of Obesity (SEEDO) [36], the waist circumference will be measured in duplicate at the level of the midpoint between the last rib and the iliac crest (with the subject standing without clothing) using a flexible tape parallel to the floor after inspiration. Hip circumference will be similarly measured at the level of the trochanters.

Peripheral blood pressure

Three measurements of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure will be performed using the average of the last two with a validated Omron M10-IT model sphygmomanometer (Omron Healthcare, Kyoto, Japan). The measurements will be made on the participant's dominant arm in a seated position after at least 5 minutes of rest with a cuff of appropriate size as determined by measurement of the upper arm circumference and following the recommendations of the European Society of Hypertension [37].

Arterial stiffness and central haemodynamic parameters

The Mobil-O-Graph® device [38] will be used to estimate cardiac output and total peripheral vascular resistance and to measure central blood pressure (CBP), pulse wave velocity (PWV), reflection coefficient and augmentation index (AIx). This is affected by heart rate (HR), so its values will be corrected to an HR of 75 bpm. This device will be scheduled to perform continuous measurements at -10, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 and 120 minutes with the subject sitting and resting his arm on a rigid surface.

Laboratory variables

At the time of study entry and prior to the first intervention visit, fasting plasma creatinine, serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglyceride values will be determined using standard enzymatic automated methods.

During each study visit, three cannula blood samples will be collected at -10, 60 and 120 minutes to measure serum glucose and insulin levels by ultraviolet-visible spectrophotometry and chemiluminescence, respectively. Serum will be isolated by centrifugation and stored in a -20 °C freezer within 48–72 hours until analysis. Samples will be treated and centrifuged by a single researcher under standardised conditions. The analysis will be performed in a laboratory in external quality assurance programs of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

Cognitive performance evaluation variables

For each of the three visits and for each evaluation within the same visit, a list of 15 different words from the Rey Auditory Verbal Learning Test and its alternative versions [39–41] will be used to evaluate the immediate verbal memory via immediate recall over three attempts. Delayed verbal memory will be assessed by free recall of the words learnt in the first part of the evaluation after a period of 10 minutes. Phonological fluency will be explored by enumerating for one minute as many words as possible starting with different letters [42]. The Trail Making Test A will be used to assess attention and processing speed, while executive functions will be explored using the Trail Making Test B [43]. Working memory will be traced with the WAIS Digit Span Backward test [44]. Finally, sustained and selective attention, executive functions and processing speed will be explored with the Stroop test [45].

Statistical analysis

The normal distribution of variables will be verified using a Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables will be displayed as the mean \pm standard deviation if normally distributed or as the median (interquartile range) if asymmetrically distributed. The data will be quantitated using the repeated measures for analysis of variance (ANOVA) or the Friedman test if the data are non-normally distributed. To compare the differences among the three types of breakfast, the ANOVA test will be used, or the Wilcoxon test if the data are non-normally distributed. We will use the least significant difference (LSD) test as post hoc analysis. The relationship of quantitative variables to each other will be tested using Pearson's or Spearman's correlation as appropriate. The effect of the interventions can be modified by conditions such as the last menstruation date. To control the effect of confounders on the study results and to adequately evaluate the effect of the interventions, a multivariate analysis will be performed using the general linear model (GLM) in basic or extended models. The contrasting hypothesis will establish an alpha risk of 0.05 as the limit of statistical significance. The data will be analysed using IBM's SPSS

Statistics for Windows version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Methodological limitations

This study follows all the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) recommendations, but participants cannot be blinded due to the intervention characteristics. However, the investigator who analyses the data will be blinded.

The acute effect of the high or low glycaemic index breakfast on the study variables may be influenced by conditions that cause endothelial dysfunction such as hypertension, diabetes or dyslipidaemia. Therefore, subjects with CVD, hypertension, diabetes or dyslipidaemia will be excluded.

Attempts to standardise food intake prior to experimental trials will not be made. However, participants will be asked to maintain stable dietary habits.

Discussion

There is accumulating evidence that postprandial glycaemic response is associated with cognitive and vascular function [18, 23]. To our knowledge, the postprandial effects of high and low glycaemic index (GI) breakfasts on vascular parameters and cognitive performance have not been previously concurrently investigated.

Contrasting results have been reported about the effect of breakfast on vascular function and haemodynamic parameters [21, 22]. In this project, we expect to demonstrate that the lower glycaemic response to a low GI breakfast will have a greater lowering effect on measures of vascular function relative to a high GI breakfast.

Secondly, based on the findings of previous studies conducted on children and adolescents [26–30, 32], we hypothesise that we will see similar effects in healthy young adults. Thus, we expect that the lower glycaemic response to a low GI breakfast will have a positive impact on immediate and delayed verbal memory and verbal fluency, while the corresponding higher glycaemic response to a high GI breakfast will positively affect attention, processing speed and working memory.

Therefore, according to our hypothesis, the results of the current study may explain the influence of GI on cognitive and vascular function. Moreover, given the high worldwide prevalence of cardiovascular disease and its close relationship with cognitive decline, it would be interesting to know how the vascular parameters and cognitive processes are affected by the type of breakfast consumed. This could be employed for the design of novel lifestyle and dietary interventions.

Finally, our results may provide tools for adapting breakfast composition to the type of task to be performed and consequently for improving work performance.

Trial status

This trial is currently recruiting participants.

Additional file

Additional file 1: Populated SPIRIT checklist. (PDF 55 kb)

Abbreviations

Alx: Augmentation index; BF: Breakfast; BGI: Breakfast glycaemic index; BP: Blood pressure; CAFE: Conduit Artery Function Evaluation; CBP: Central blood pressure; CHO: Carbohydrate; CREC: Clinical research ethics committee; CVD: Cardiovascular disease; DBP: Diastolic blood pressure; DQI: Diet Quality Index; EVIDENT: Lifestyles and Vascular Aging (study); GI: Glycaemic index; HR: Heart rate; IBSAL: Institute of Biomedical Research of Salamanca; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LOPD: Legislation on personal data protection; MET: Metabolic equivalent of task; PWV: Pulse wave velocity; REDIAPP: Network for preventive activities and health promotion; SBP: Systolic blood pressure; SEEDO: Spanish Society for the Study of Obesity; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

Acknowledgements

We are grateful to all professionals participating in the BGI Group: N Sánchez-Aguadero, JI Recio-Rodríguez, MC Patino-Alonso, S Mora-Simón, MA Gómez-Marcos, R Alonso-Domínguez, B Sánchez-Salgado, L García-Ortiz, A de Cabo-Laso, C Rodríguez-Martin, C Agudo-Conde, JA Maderuelo-Fernández and E Rodríguez-Sánchez.

Funding

This study was supported by grants funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and the Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Network RediAPP RD12/0005/004) as well as the Regional Health Management of Castilla and León through the 2015 announcement of grants for the performance of research projects in biomedicine, health management and social and health care (GRS 1192/B/15), the 2015 program for intensification of nursing research activity (BOCYL-D-03032015-11) and the 2015 incentive program of professional nurses completing their residency (ORDER SAN/360/2015).

Authors' contributions

JIR-R, NS-A and LG-O conceived and designed the study. NS-A, JIR-R and SM-S drafted the protocol of the study. LG-O, MCP-A, MAG-M and SM-S provided methodological and statistical expertise. JIR-R is responsible for study management, staff training and supervision. NS-A manages day-to-day study responsibilities, including monitoring recruitment and liaising with recruitment sites. NS-A, BS-S and RA-D participate in data collection. NS-A and JIR-R wrote the manuscript. LG-O made the final review. All the authors have read the draft critically and have contributed to and approved the final text.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca ("CREC of Health Area of Salamanca") approved the study on 14 April 2015. The trial is registered in ClinicalTrials.gov with identifier NCT02616276. Participants must sign the informed consent before inclusion in the study in accordance with the Declaration of Helsinki. Subjects will be informed about the objectives of the study and the risks and benefits of the examinations that they will undergo including the sample collection. None of the testing could result in life-threatening risks for the subjects to be enrolled. Subject confidentiality will be ensured at all times in accordance with current laws and regulations on personal data protection (LOPD 15/1999 of 13 December) as well as the conditions described in Act 14/2007 on biomedical research.

Author details

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service (SACYL), Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. ²Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ³Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁴Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. ⁵School of Labor Relations, University of Salamanca Affiliated Centre, Zamora, Spain. ⁶Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁷Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁸Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Av. Comuneros N° 27, 37003 Salamanca, Spain.

Received: 21 December 2015 Accepted: 7 October 2016

Published online: 24 October 2016

References

- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(3):362–6.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):5–56.
- Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3):627–37.
- Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4166–71.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):491–6.
- Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e000752.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–605.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006; 113(9):1213–25.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2006;113(5):657–63.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010; 31(15):1865–71.
- Recio-Rodríguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Rodrigo-De Pablo E, Cabrejas-Sanchez A, Arietealanizbeaskoa MS, Repiso-Gento I, Gonzalez-Viejo N, Maderuelo-Fernandez JA, Agudo-Conde C, et al. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(1):68–74.
- Taylor JL, Curry TB, Matzek LJ, Joyner MJ, Casey DP. Acute effects of a mixed meal on arterial stiffness and central hemodynamics in healthy adults. *Am J Hypertens.* 2014;27(3):331–7.
- Zanasi A, Tincani E, Evandri V, Giovanardi P, Bertolotti M, Rioli G. Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients: preliminary results. *J Hypertens.* 2012; 30(11):2125–32.
- Lithander FE, Herlihy LK, Walsh DM, Burke E, Crowley V, Mahmud A. Postprandial effect of dietary fat quantity and quality on arterial stiffness and wave reflection: a randomised controlled trial. *Nutr J.* 2013;12(1):93.

15. Hall WL, Sanders KA, Sanders TA, Chowieniczky PJ. A high-fat meal enriched with eicosapentaenoic acid reduces postprandial arterial stiffness measured by digital volume pulse analysis in healthy men. *J Nutr.* 2008;138(2):287–91.
16. Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, Failla M, Capra A, Maggi FM, Catapano A, Mancina G. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):406–10.
17. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V, Zakopoulos N, Zampelas A, Lekakis JP. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens.* 2008;26(2):223–9.
18. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *Int J Cardiol.* 2007;114(1):50–6.
19. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 2014;33(5):889–94.
20. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Melegari C, De Lucia F, Santimone I, Sciarretta A, Barisciano P, Persichillo M, De Curtis A, Zito F, et al. Typical breakfast food consumption and risk factors for cardiovascular disease in a large sample of Italian adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(4):347–54.
21. Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(2):298–303.
22. Pal S, Lim S, Egger G. The effect of a low glycaemic index breakfast on blood glucose, insulin, lipid profiles, blood pressure, body weight, body composition and satiety in obese and overweight individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(3):387–93.
23. Lampert DJ, Chadwick HK, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. A low glycaemic load breakfast can attenuate cognitive impairments observed in middle aged obese females with impaired glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(10):1128–36.
24. Edefonti V, Rosato V, Parpinel M, Nebbia G, Fiorica L, Fossali E, Ferraroni M, Decarli A, Agostoni C. The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):626–56.
25. Lampert DJ, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. Acute glycaemic load breakfast manipulations do not attenuate cognitive impairments in adults with type 2 diabetes. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland).* 2013;32(2):265–72.
26. Micha R, Rogers PJ, Nelson M. The glycaemic potency of breakfast and cognitive function in school children. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(9):948–57.
27. Ingwersen J, Defeyter MA, Kennedy DO, Wesnes KA, Scholey AB. A low glycaemic index breakfast cereal preferentially prevents children's cognitive performance from declining throughout the morning. *Appetite.* 2007;49(1):240–4.
28. Mahoney CR, Taylor HA, Kanarek RB, Samuel P. Effect of breakfast composition on cognitive processes in elementary school children. *Physiol Behav.* 2005;85(5):635–45.
29. Hoyland A, Dye L, Lawton CL. A systematic review of the effect of breakfast on the cognitive performance of children and adolescents. *Nutr Res Rev.* 2009;22(2):220–43.
30. Benton D, Maconie A, Williams C. The influence of the glycaemic load of breakfast on the behaviour of children in school. *Physiol Behav.* 2007;92(4):717–24.
31. Benton D, Ruffin MP, Lassel T, Nabb S, Messaoudi M, Vinoy S, Desor D, Lang V. The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(1):86–90.
32. Micha R, Rogers PJ, Nelson M. Glycaemic index and glycaemic load of breakfast predict cognitive function and mood in school children: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2011;106(10):1552–61.
33. Papanikolaou Y, Palmer H, Binns MA, Jenkins DJ, Greenwood CE. Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(5):855–62.
34. Schroder H, Benitez Arciniiega A, Soler C, Covas MI, Baena-Diez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):618–26.
35. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra ML. Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain). *Gac Sanit.* 2013;27(3):254–7.
36. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin.* 2007;128(5):184–96. quiz 181 p following 200.
37. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925–38.
38. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012;17(3):128–31.
39. Rey A. L'Examen clinique en psychologie. Paris: Press Universitaire de France; 1964.
40. Shapiro DM, Harrison DW. Alternate forms of the AVLT: a procedure and test of form equivalency. *Arch Clin Neuropsychol.* 1990;5(4):405–10.
41. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1983.
42. Valencia NJ, Laserna JA, Pérez-García M, Orozco C, Miñán M, Garrido C, Peralta I, Morente G. Influencia de la escolaridad y el sexo sobre la ejecución en el FAS, nombrar animales y nombrar frutas. *Psicol Conduct.* 2000;8(2):283–95.
43. Reitan RM. Trail Making Test: manual for administration and scoring. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
44. Wechsler D. Wechsler Memory Scale — Revised manual. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
45. Golden CJ. Stroop: test de colores y palabras. Madrid: TEA Ediciones; 2005.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular en adultos jóvenes sanos: ensayo clínico cruzado.



Natalia Sánchez-Aguadero, María C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simón, Manuel A. Gómez-Marcos, Rosario Alonso-Domínguez, Benigna Sánchez-Salgado, José I. Recio-Rodríguez y Luis García-Ortiz.

Nutrients (2017) 9 (7), pii: E712

Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos postprandiales de desayunos con alto y bajo índice glucémico (IG) sobre la función vascular. Se trató de un ensayo cruzado que incluyó 40 adultos jóvenes sanos (50% mujeres), entre 20 y 40 años de edad, que fueron reclutados en centros de atención primaria. Cada sujeto consumió tres desayunos experimentales en orden aleatorio, separados por un periodo de lavado de una semana: (1) condición de control (solo agua); (2) desayuno de bajo IG (BIG) (IG de 29,4 y aporte energético de 1489 kJ); (3) desayuno de alto IG (AIG) (IG de 64,0 y aporte energético de 1318 kJ). Se recogieron muestras de sangre a los 60 y 120 minutos de cada desayuno para determinar los niveles de glucosa e insulina. Los parámetros vasculares se midieron en intervalos de 15 minutos. El índice de aumento (IA) fue estudiado como variable de resultado principal. Las variables de resultado secundarias comprendieron glucosa, insulina, frecuencia cardíaca (FC) y presiones de pulso (PPs). Encontramos una tendencia hacia un incremento del IA, FC y PPs para el desayuno de AIG frente al de BIG. Se identificó una interacción significativa entre el tipo de desayuno consumido y todos los parámetros medidos ($p < 0,05$), excepto para la PP central. Estratificando los datos por sexo, esta interacción se mantuvo significativa para el IA y la presión de aumento, sólo en hombres ($p < 0,05$). En conclusión, el IG del desayuno podría afectar a las respuestas vasculares postprandiales en adultos jóvenes sanos.

Article

Postprandial Effects of Breakfast Glycemic Index on Vascular Function among Young Healthy Adults: A Crossover Clinical Trial

Natalia Sanchez-Aguadero ^{1,*} , Maria C. Patino-Alonso ² , Sara Mora-Simon ³,
Manuel A. Gomez-Marcos ⁴, Rosario Alonso-Dominguez ¹, Benigna Sanchez-Salgado ¹,
Jose I. Recio-Rodriguez ^{5,†} and Luis Garcia-Ortiz ^{6,†}

¹ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and Leon Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), 37003 Salamanca, Spain; rosa90alonso@hotmail.com (R.A.-D.); benissanchez@gmail.com (B.S.-S.)

² Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Statistics, University of Salamanca, 37003 Salamanca, Spain; carpatino@usal.es

³ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), School of Labor Relations of Zamora, University of Salamanca Affiliated Center, 37003 Salamanca, Spain; s_mora@usal.es

⁴ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and Leon Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Medicine, University of Salamanca, 37003 Salamanca, Spain; magomez@usal.es

⁵ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and Leon Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, 37003 Salamanca, Spain; donrecio@gmail.com

⁶ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and Leon Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, 37003 Salamanca, Spain; lgarciao@usal.es

* Correspondence: natalia.san.ag@gmail.com; Tel.: +34-923-231-859

† These authors contributed equally to this work.

Received: 25 May 2017; Accepted: 5 July 2017; Published: 7 July 2017

Abstract: This study aimed to evaluate the postprandial effects of high and low glycemic index (GI) breakfasts on vascular function. It was a crossover trial that included 40 young healthy adults (50% women), aged 20–40 years, who were recruited at primary care settings. They consumed three experimental breakfasts in randomized order, each one separated by a 1-week washout period: (1) control conditions (only water); (2) low GI (LGI) breakfast (29.4 GI and 1489 KJ energy); and (3) high GI (HGI) breakfast (64.0 GI and 1318 KJ energy). Blood samples were collected at 60 and 120 min after each breakfast to determine glucose and insulin levels. Vascular parameters were measured at 15 min intervals. Augmentation index (AIx) was studied as a primary outcome. Secondary outcomes comprised glucose, insulin, heart rate (HR) and pulse pressures (PPs). We found a trend toward increased AIx, HR and PPs for the HGI versus the LGI breakfast. A significant interaction between the type of breakfast consumed and all measured parameters was identified ($p < 0.05$) except for central PP. Stratifying data by sex, this interaction remained significant for AIx and augmentation pressure only in males ($p < 0.05$). In conclusion, breakfast GI could affect postprandial vascular responses in young healthy adults.

Keywords: breakfast; glycemic index; postprandial period; hemodynamics; vascular stiffness; blood glucose

1. Introduction

Measures of vascular function are well-established indicators of cardiovascular health [1]. Central hemodynamics, central arterial stiffness, and indices of aortic wave reflection are more strongly related with cardiovascular risk than peripheral pressures [2–5]. However, there is no consensus regarding the nature of how acute changes in vascular parameters occur or how these changes associate with cardiovascular events [6,7]. Even though the postprandial state has been proposed as a contributor to the development of atherosclerosis [8], few studies have investigated the acute effects of food intake on vascular responses. Taylor et al. concluded that a liquid mixed meal acutely reduces peripheral and central pressures, aortic wave reflection, and arterial stiffness, all of which may be the result of an increase in insulin and/or visceral vasodilation [9]. There is accumulating evidence that postprandial hyperglycemia promotes endothelial dysfunction by inducing oxidative stress [10,11], whereas results from most studies suggest beneficial effects of insulin in endothelial function [12,13]. In fact, hyperinsulinemia appears to reduce the deleterious actions of hyperglycemia on vascular function [14]. Thus, interventions designed to reduce blood glucose such as those based on exercise may impact endothelial function and could have long-term consequences in vascular health [15,16].

Glycemic index (GI), which measures the speed with which a carbohydrate (CHO) containing-food is absorbed compared to a reference product (pure glucose) [17,18], is thought to be indicative of CHO quality. High GI diets are associated with increased cardiovascular disease (CVD) risks [19], while low GI diets could reduce CVD risks by decreasing postprandial glycemia with different favorable metabolic effects, including changes in insulin sensitivity, circulating serum lipid concentrations, and vascular function [20,21]. In a previous study, we observed an association between dietary GI and arterial stiffness in a sample of 1553 subjects who did not have CVD. Even with adjustments for multiple confounders, every increase of 5 GI units was significantly associated with a 0.11% increase in augmentation index (AIx) ($p < 0.01$) [22]. Although the postprandial glycemic responses associated with meals differing in CHO quantity and quality have been widely investigated [23–25], there are only a few studies that have examined its relationship with vascular parameters [26–29]. A study conducted in healthy elderly subjects reported no significant correlation between the glycemic effects of three 50 g CHO drinks with different GI and postprandial variations in blood pressure (BP) [27]. In turn, Greenfield et al. demonstrated that postprandial glucose and insulin changes in response to a meal's CHO content resulted in varying AIx reductions in postmenopausal women [26].

It has been hypothesized that breakfast consumption and composition could affect cardiovascular risk (CVR) profile [30,31]. A trial aimed at comparing the effects of a high GI with a low GI breakfast replacement for three weeks in obese and overweight subjects reported decreased fasting glucose values after the low GI breakfast study period and no differences in BP nor insulin concentration between both interventions [32]. To date, little information is available regarding the acute effects of breakfast on vascular responses. In a sample population of healthy adults, Ahuja et al. found a significant reduction in peripheral pressures and central hemodynamics after breakfast consumption versus fasting (all differences $p < 0.01$), which might be attributed to splanchnic vasodilation [33]. Similarly, a high fat breakfast decreased central and peripheral BP in young healthy adults [34]. Despite the fact that traditional breakfast patterns usually are rich in CHO foods, the effects of distinct postprandial glycemic responses associated with breakfast GI on vascular parameters are not known. Therefore, the present study aimed to evaluate postprandial effects of low and high GI breakfasts on vascular function in a sample of young healthy Spanish adults.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

A crossover clinical trial was conducted at The Alamedilla Primary Care Research Unit belonging to the Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (REDIAPP) and the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL). The protocol for the Breakfast Glycemic

Index (BGI) study (NCT02616276) has recently been published [35]. For the sample population, 40 subjects aged 20–40 years were selected through consecutive sampling at urban primary care health centers in Salamanca, Spain between 2015 and 2016. The exclusion criteria for the study included several factors: (1) history of cardiovascular events; (2) hypertension; (3) diabetes mellitus; (4) dyslipidemia; (5) pharmacological treatment for any of these conditions; (6) neurological and/or neuropsychological disorders; (7) consumption of toxic substances; (8) Celiac disease; (9) intolerance to lactose; (10) low-calorie and/or low-sodium diets; (11) pregnancy; and (12) any other circumstance that investigators think could interfere with the study procedures such as dietary conditions that can promote variability in measures (e.g., consumption of anti-oxidant or omega 3/6 supplements). The sample size was estimated accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. Forty subjects were considered enough to recognize a difference of ≥ 5 units in AIX as statistically significant, assuming a standard deviation of 10. A drop-out rate of 5% was anticipated. A flow diagram of the study can be seen in Supplemental Figure S1.

2.2. Intervention

Participants completed three interventions (control conditions and high and low GI breakfasts) in randomized order, each separated by a washout period of one week. Each visit lasted 2 h 40 min and occurred between 8:15 a.m. and 10:55 a.m.

Nutritional Composition of Each Intervention Arm

Nutritional composition of each intervention arm is detailed in Table 1.

1. Control conditions:
This consisted of 350 mL of water served at room temperature.
2. High GI (HGI) breakfast:
This consisted of 350 mL of water served at room temperature, 200 mL of grape juice (with 569 KJ/136 Kcal), 40 g of white bread (2 slices of 218 KJ/52 Kcal each) and 29 g of strawberry jam (with 313 KJ/75 Kcal) with an overall GI of 64.0.
3. Low GI (LGI) breakfast:
This consisted of 350 mL of water served at room temperature, a 150 g apple (with 339 KJ/81 Kcal), 125 g low-fat natural yogurt (with 234 KJ/56 Kcal), 3 shelled walnuts (with 163 KJ/39 Kcal per unit), and 17.5 g of 72% dark chocolate (with 427 KJ/102 Kcal) with an overall GI of 29.4.

Table 1. Nutritional composition of each breakfast.

Type of Breakfast	GI, %	Energy, Kcal/KJ	Carbohydrates, g (%)	Protein, g (%)	Fat, g (%)	Saturated Fat ^a , g	Fiber, g (%)	Soluble Fiber ^b , g
Control conditions	-	-	-	-	-	-	-	-
High GI	64.0	315/1318	72.0 (91.4)	3.9 (5.0)	0.9 (2.6)	0.29	1.6 (1.0)	0.36
Low GI	29.4	356/1489	31.5 (35.4)	9.7 (10.9)	19.9 (50.3)	1.54	6.0 (3.4)	1.57

^a Saturated fat suppose 32% and 8% of fats consumed in high and low GI breakfasts, respectively; ^b Soluble fiber suppose 23% and 26% of fiber consumed in high and low GI breakfasts, respectively. GI: Glycemic index.

2.3. Study Protocol

Subjects were asked to fast for 12 h overnight prior to the study breakfast, to limit their physical activity, alcohol consumption, and smoking during the previous 24–48 h, and to maintain stable dietary habits between experimental trials.

On arrival at the research unit, they were weighed, and their height, waist, and hip circumferences were measured. Participants remained in a sitting position throughout the visit. After 5 min of rest, peripheral blood pressure was measured. Immediately after that, vascular parameters were obtained.

Next, fasting blood samples were collected and vascular parameters were determined again. Subjects were provided with randomly assigned breakfasts to be consumed within 10 min. A timer was started at the beginning of the meal and additional measurements of vascular parameters were taken every 15 min. Furthermore, another two postprandial blood samples were taken at 60 and 120 min.

2.4. Outcomes

The primary outcome measure was change in AIx. Change in glucose, insulin, heart rate (HR) and pulse pressures were considered as secondary outcomes.

2.5. Variables and Measurement Instruments

2.5.1. Vascular Function Evaluation Variables

The Mobil-O-Graph[®] monitor [36] was used to measure peripheral and central BPs, pulse pressures (PPs), and central hemodynamics, including augmentation pressure (AP) and AIx standardized to a HR of 75 bpm. The monitor was set to obtain continuous measurements at −10, 0, 15–120 min (at 15 min intervals) with the subject sitting and resting his arm on a rigid surface. This device allows a noninvasive estimation of central BP (CBP) and AIx based on brachial pulse waves recorded with a conventional oscillometric BP cuff by applying a transfer function method. After determination of peripheral BP, the cuff instantly reinflates, and recordings for pulse waves are carried out at the diastolic blood pressure level (± 5 mmHg) for approximately 10 s.

2.5.2. Laboratory Variables

At the time of study entry and prior to the first intervention visit, fasting plasma creatinine, serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides values were determined using standardized enzymatic automated methods.

During each study visit, three cannulated blood samples were collected at 0, 60, and 120 min in order to use these samples to measure serum glucose and insulin levels by ultraviolet-visible spectrophotometry and chemiluminescence, respectively. Serum was isolated by centrifugation and stored in a -20 °C freezer within 48–72 h until used for future analyses. Samples were treated and centrifuged by a single researcher under standard conditions. All analyses were performed in a laboratory complying with the external quality assurance programs of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

2.5.3. Other Variables

Procedures for collecting sociodemographic and lifestyle-related data and obtaining anthropometric and peripheral blood pressure measurements have been reported in a prior publication [35].

2.6. Ethics

The Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca approved the study, and all participants gave written informed consent for the study according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki. The trial was registered in ClinicalTrials.gov with identifier NCT02616276.

2.7. Statistics

Quantitative variables have been displayed as the mean \pm standard deviation and qualitative variables have been expressed as frequencies and percentages. Student's *t*-test for paired data was applied to compare repeated measures, using Bonferroni correction for multiple comparisons. Using analysis of variance (ANOVA) test, we compared the differences among the three types of breakfast. The Bonferroni test was used for post hoc analysis. To adequately evaluate the effect of the interventions, a repeated measures ANOVA has been performed using the general lineal model

(GLM), stratifying by sex. The relationship of glycemia and insulinemia with vascular responses has been tested by Pearson's correlation, using changes (mean differences) in outcome measures between baseline and 120 min after each breakfast. AIx incremental area under the curve (iAUC) was calculated using the trapezoidal method subtracting baseline values extrapolated over 30 min (0–30 min early phase and 60–120 min late phase) from the total AIx area. Analysis of variance (normally distributed data) was used to compare iAUC between breakfasts. Wilcoxon signed rank tests (skewed data) was used to compare results following the two phases of the postprandial period. The contrasting hypothesis established an alpha risk of 0.05 as the limit of statistical significance. The data have been analyzed using the IBM SPSS Statistics for Windows version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3. Results

The mean age of the participants was 28.1 years (50% women), of whom 3 (7.5%) were current smokers. Regarding physical activity, they performed a mean of 1973 METs/min/week. For diet quality index (DQI), the median score was 39.5 points. The BP was 106/66 mmHg and the HR was 70.2 bpm. All characteristics of the study subjects are presented in Table 2.

Table 2. Baseline characteristics of the study population.

	Global (N = 40) Mean or n/SD or %	Males (n = 20) Mean or n/SD or %	Females (n = 20) Mean or n/SD or %
Age (years)	28.1 (6.3)	28.7 (6.8)	27.4 (5.9)
Diet Quality Index, DQI (total score)	39.5 (2.8)	38.4 (2.6)	40.6 (2.5)
Physical Activity (METs/min/week)	1973.1 (1239.5)	2448.0 (1290.4)	1498.2 (1006.8)
Current smoker (n, %)	3 (7.5)	2 (10.0)	1 (5.0)
Alcohol consumption (g/week)	40.8 (48.1)	52.5 (55.9)	29.0 (36.5)
Systolic blood pressure (mmHg)	106.4 (9.8)	112.0 (7.5)	100.7 (8.5)
Diastolic blood pressure (mmHg)	66.2 (6.9)	67.1 (6.9)	65.4 (6.9)
Heart rate (bpm)	70.2 (12.5)	65.7 (11.3)	74.8 (12.2)
Body mass index (kg/m ²)	23.5 (3.6)	24.5 (3.1)	22.5 (3.9)
Waist circumference (cm)	78.8 (10.1)	84.4 (8.5)	73.2 (8.4)
Hip circumference (cm)	102.2 (7.5)	103.9 (7.1)	100.4 (7.7)
Total cholesterol (mg/dL)	169.2 (29.4)	168.7 (30.4)	169.8 (29.0)
HDL-cholesterol (mg/dL)	61.9 (15.3)	54.5 (12.2)	69.3 (14.8)
LDL-cholesterol (mg/dL)	92.5 (27.5)	97.9 (28.6)	87.1 (25.9)
Triglycerides (mg/dL)	74.3 (31.2)	81.3 (33.6)	67.2 (27.6)
Creatinine (mg/dL)	0.76 (0.19)	0.88 (0.17)	0.64 (0.12)

Data for qualitative variables are expressed as n (%) and quantitative variables as mean ± standard deviation.

3.1. Changes in Central Hemodynamics in Response to Each Type of Breakfast

Changes in central hemodynamics in response to each type of breakfast are shown in Figure 1. AIx was lower from 15 min after the ingestion of water and showed more prominent effects at 30, 90, and 105 min (all differences $p < 0.05$) (Figure 1a). Significant increments were detected in AIx (30 min) and AP (15–30 min) following intake of the HGI breakfast (all differences $p < 0.05$) (Figure 1a,b). No significant changes were observed in AIx or AP in response to the LGI breakfast (Figure 1a,b).

AIx responses were not significantly different between the early and late phase of the postprandial period for either breakfast.

Changes in central hemodynamics in response to each type of breakfast by sex can be seen in Supplemental Figure S2.

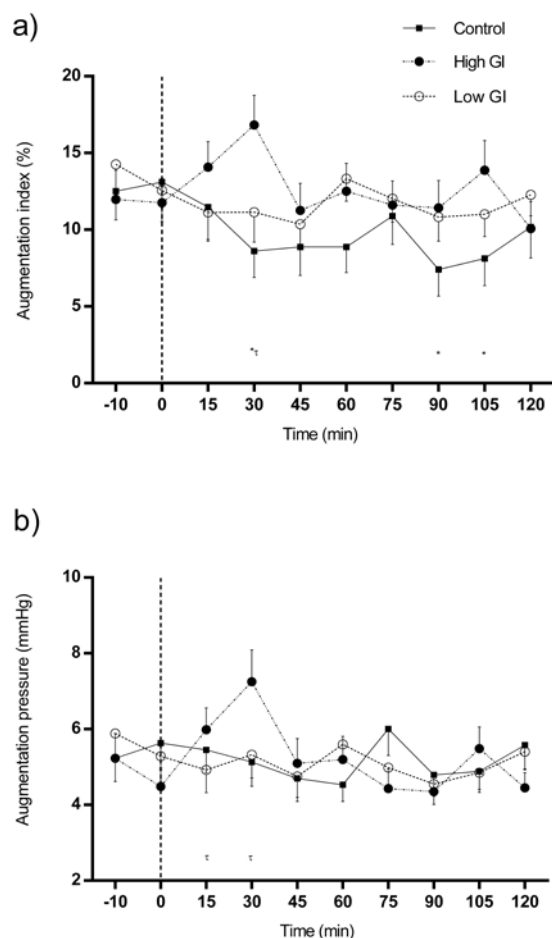


Figure 1. Changes in augmentation index (a) and augmentation pressure (b) in response to each type of breakfast (BF). All data were statistically analyzed with the Student's *t*-test for paired data. Significant differences between baseline and individual time points of the same intervention: (a) Control conditions: 30 min ($p < 0.05$), 90 min ($p = 0.01$), 105 min ($p = 0.016$); High glycemic index (GI) BF: 30 min ($p < 0.05$); (b) High GI BF: 15 min ($p = 0.012$), 30 min ($p < 0.01$). * denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to control conditions; and τ denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to high GI BF.

3.2. Changes in Heart Rate and Pulse Pressures in Response to Each Type of Breakfast

Changes in heart rate and pulse pressures in response to each type of breakfast are shown in Figure 2. HR (Figure 2a) was significantly lower than baseline at all time points following water ingestion (all differences $p < 0.001$). In contrast, HR showed significantly higher values between 60 and 75 min (70.30 ± 11.19 versus 70.90 ± 10.81) after the HGI breakfast in comparison with baseline (68.40 ± 8.85 ; all measurements $p < 0.05$). Likewise, a similar tendency toward an increase in HR was observed in response to the LGI breakfast.

On the other hand, water intake did not elicit a significant change in peripheral pulse pressure (PPP) or central pulse pressure (CPP) (Figure 2b,c). Nonetheless, PPP was higher than at baseline during the 120 min period after consumption of the HGI breakfast (all differences $p < 0.05$) (Figure 2b), and CPP was also significantly greater from 15 to 60 min postprandially (all measurements $p < 0.05$) (Figure 2c). Similarly, in response to the LGI breakfast, PPP was significantly higher than baseline (29.35 ± 5.87) at 45, 90, and 105 min (30.60 ± 6.47 versus 30.20 ± 7.00 versus 30.63 ± 5.46 ; all differences $p < 0.05$) (Figure 2b). Differences in CPP were similar (Figure 2c).

Changes in heart rate and pulse pressures in response to each type of breakfast by sex can be seen in Supplemental Figure S3.

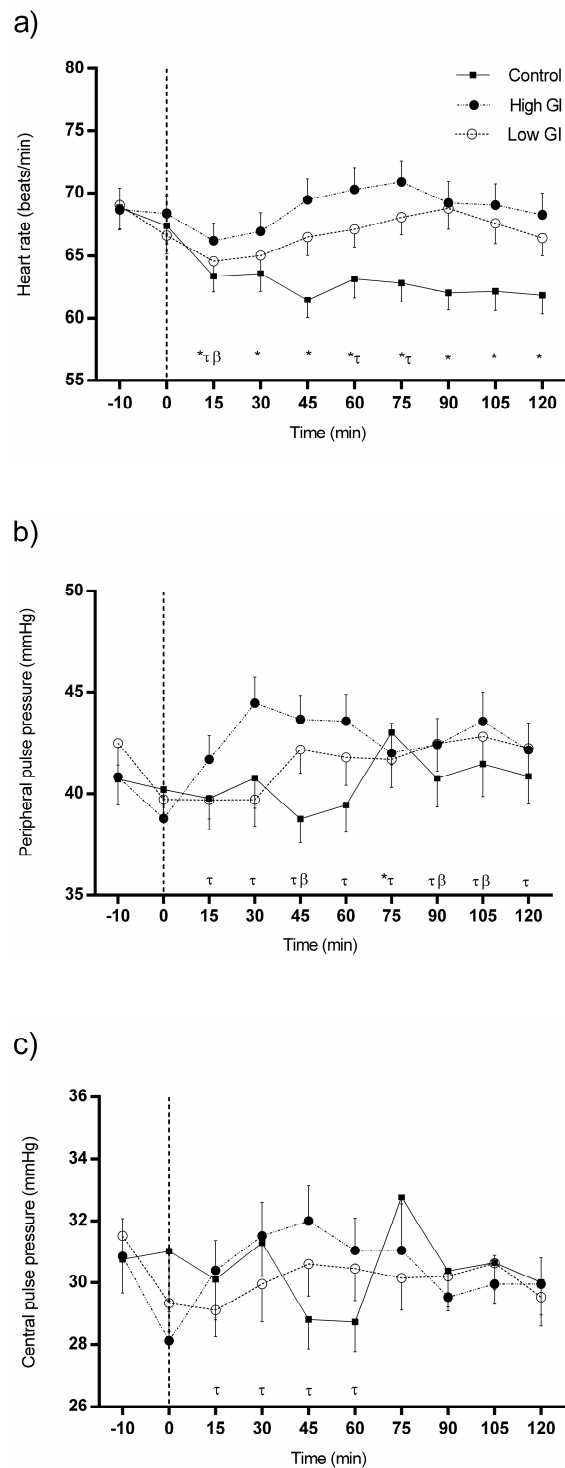


Figure 2. Changes in heart rate (a), peripheral pulse pressure (PPP) (b) and central pulse pressure (CPP) (c) in response to each type of breakfast (BF). All data were statistically analyzed with the Student’s *t*-test for paired data. Significant differences between baseline and individual time points of the same intervention: (a) Control conditions: 15–120 min ($p < 0.001$); High glycemic index (GI) BF: 15 min ($p < 0.01$), 60 min ($p < 0.05$), 75 min ($p = 0.01$); Low GI BF: 15 min ($p = 0.013$); (b) Control conditions: 75 min ($p = 0.011$); High GI BF: 15–60, 90, and 105 min ($p < 0.01$), 75 and 120 min ($p < 0.05$); Low GI BF: 45, 90, and 105 min ($p < 0.05$). (c) High GI BF: 30 and 45 min ($p < 0.01$), 15 and 60 min ($p < 0.05$). * denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to control conditions; τ denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to high GI BF; and β denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to low GI BF.

3.3. Changes in Glucose and Insulin in Response to Each Type of Breakfast

Changes in glucose and insulin in response to each type of breakfast are shown in Figure 3. After the ingestion of water, glucose was elevated at 60 and 120 min (82.43 ± 5.99 versus 85.88 ± 6.80) in comparison with baseline (80.73 ± 6.54 ; all measurements $p \leq 0.001$) (Figure 3a), whereas insulin levels were reduced, especially at 120 min (5.55 ± 3.68 versus 4.54 ± 3.31 ; $p = 0.011$) (Figure 3b). In turn, glucose and insulin had both increased at 60 min following the HGI breakfast (Figure 3a,b), although the changes observed in glucose were not significantly different from baseline ($p = 0.169$) (Figure 3a). Insulin remained elevated 120 min after the HGI breakfast (5.96 ± 4.54 versus 18.72 ± 12.76 ; all differences $p < 0.001$) (Figure 3b). Finally, in response to the LGI breakfast, glucose had decreased at 60 min (76.93 ± 14.65) compared with baseline (82.05 ± 7.36 ; $p = 0.026$) (Figure 3a). Insulin, however, had increased 60 and 120 min after consumption of the LGI breakfast, with the maximum effect occurring at 60 min (5.51 ± 3.77 versus 16.60 ± 12.58 ; all measurements $p < 0.001$) (Figure 3b).

Changes in glucose and insulin in response to each type of breakfast by sex can be seen in Supplemental Figure S4.

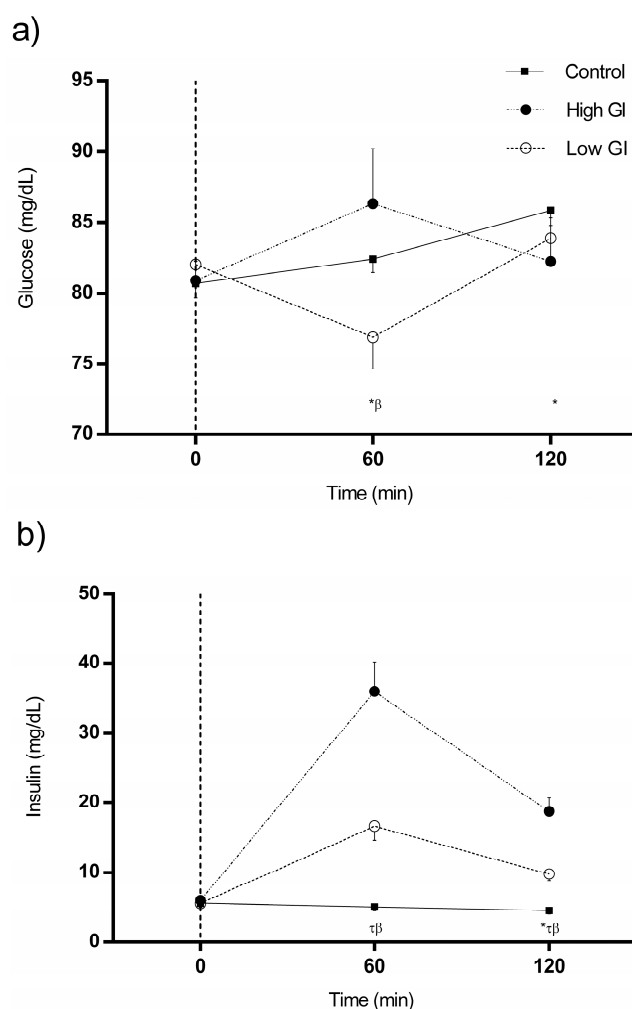


Figure 3. Changes in serum glucose (a) and insulin (b) in response to each type of breakfast (BF). All data were statistically analyzed with the Student's *t*-test for paired data. Significant differences between baseline and individual time points of the same intervention: (a) Control conditions: 60 and 120 min ($p < 0.01$); Low GI BF: 60 min ($p = 0.026$); (b) Control conditions: 120 min ($p = 0.011$); High GI BF: 60 and 120 min ($p < 0.001$); Low GI BF: 60 and 120 min ($p < 0.001$). * denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to control conditions; τ denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to high GI BF; and β denotes significant changes ($p < 0.05$) in response to low GI BF.

Table 3. Comparisons between postprandial responses to each type of breakfast.

Augmentation index (AIx), %	0 min-AIx			30 min-AIx			60 min-AIx			120 min-AIx		
	Mean	SD	p	Mean	SD	p	Mean	SD	p	Mean	SD	p
Control conditions	13.10	10.67		8.60	10.87		8.88	10.60		10.18	12.75	
HGI breakfast	11.75	9.96	0.864	16.83 [‡]	12.20	0.008	12.50	11.60	0.139	10.08	11.07	0.599
LGI breakfast	12.55	12.81		11.15	12.42		13.33	9.38		12.28	8.65	
Augmentation pressure (AP), mmHg	0 min-AP			30 min-AP			60 min-AP			120 min-AP		
Control conditions	5.63	4.49		5.13	4.10		4.53	2.81		5.58	4.22	
HGI breakfast	4.48	3.11	0.417	7.25	5.32	0.069	5.20	3.92	0.355	4.45	2.58	0.265
LGI breakfast	5.28	4.18		5.33	3.90		5.60	3.26		5.40	2.87	
Heart rate (HR), bpm	0 min-HR			30 min-HR			60 min-HR			120 min-HR		
Control conditions	67.45	9.28		63.58	8.94		63.13	9.50		61.85	9.50	
HGI breakfast	68.40	8.85	0.696	66.98	9.36	0.249	70.30 [‡]	11.19	0.007	68.30 [‡]	10.86	0.013
LGI breakfast	66.65	9.43		65.03	9.01		67.15	9.04		66.45	9.16	
Peripheral pulse pressure (PPP), mmHg	0 min-PPP			30 min-PPP			60 min-PPP			120 min-PPP		
Control conditions	40.20	8.57		40.75	9.26		39.45	8.50		40.85	8.50	
HGI breakfast	38.80	7.01	0.678	44.45 [#]	8.17	0.040	43.60	8.19	0.094	42.15	8.60	0.721
LGI breakfast	39.73	5.76		39.73	8.43		41.78	8.68		42.25	8.78	
Central pulse pressure (CPP), mmHg	0 min-CPP			30 min-CPP			60 min-CPP			120 min-CPP		
Control conditions	31.03	10.05		31.30	6.91		28.75	6.13		30.00	6.53	
HGI breakfast	28.13	6.03	0.232	31.53	6.70	0.558	31.05	6.60	0.252	29.48	5.35	0.912
LGI breakfast	29.35	5.87		29.95	7.49		30.45	6.41		29.55	5.84	
Glucose, mg/dL	0 min-Glucose			60 min-Glucose			120 min-Glucose					
Control conditions	80.73	6.54		82.43	5.99		85.88	6.80				
HGI breakfast	80.93	8.70	0.702	86.35 [#]	24.43	0.045	82.28	19.46	0.462			
LGI breakfast	82.05	7.36		76.93	14.65		83.90	8.76				
Insulin, mg/dL	0 min-Insulin			60 min-Insulin			120 min-Insulin					
Control conditions	5.55	3.68		5.00	3.44		4.54	3.31				
HGI breakfast	5.96	4.54	0.858	35.98 ^{‡#}	26.71	<0.001	18.72 ^{‡#}	12.76 [#]	<0.001			
LGI breakfast	5.51	3.77		16.60 [‡]	12.58		9.80 [‡]	6.31				

ANOVA test has been used. Post-hoc contrasts were performed by Bonferroni test. [‡] Significantly different ($p < 0.05$) from control conditions. [#] Significant difference ($p < 0.05$) between HGI and LGI breakfasts. HGI: High glycemic index; LGI: Low glycemic index.

3.4. Comparisons between Postprandial Responses to Each Type of Breakfast

Table 3 shows the comparisons between postprandial responses induced by each experimental breakfast. There were no significant differences in any of the baseline parameters. AIX, AP, HR and CPP showed no differences between either breakfasts (HGI versus LGI breakfast). PPP at 30 min was lower for the LGI breakfast than the HGI breakfast (mean difference: -4.73 mmHg; $p = 0.047$). Glucose values at 60 min after consumption of the HGI breakfast were significantly higher than those after the LGI breakfast (mean difference: $+9.43$ mg/dL; $p = 0.041$). Postprandial insulin concentrations over 120 min were greater when subjects consumed the HGI breakfast compared to the LGI breakfast (mean difference: $+19.38$ mg/dL and $+8.92$ mg/dL at 60 and 120 min, respectively; all differences $p < 0.001$).

There were no significant differences between breakfasts in the AIX increase early phase (iAUC, $p = 0.502$) nor late phase (iAUC, $p = 0.254$).

Comparisons between postprandial responses to each type of breakfast by sex can be seen in Supplemental Tables S1 and S2.

3.5. Effects of Type of Breakfast on Postprandial Responses

Repeated measures ANOVA showed a significant interaction between the type of breakfast and all measured parameters (all differences $p < 0.05$), with the exception of CPP ($p = 0.079$). When data were stratified by sex, this interaction remained significant for AIX ($p < 0.01$) and AP ($p < 0.05$) only in males, glucose ($p < 0.05$) only in females, and insulin ($p < 0.001$) and HR ($p < 0.05$) in both sexes. In contrast, significance was lost for PPP in both sexes. More details about the analysis performed can be seen in Supplemental Table S3.

Correlations run between changes from baseline to 120 min in glucose, insulin and vascular parameters revealed that change in insulin was inversely associated with change in HR ($r = -0.344$, $p < 0.05$) during control conditions test. We also found negative associations between change in insulin and changes in PPP ($r = -0.362$, $p < 0.05$) and CPP ($r = -0.364$, $p < 0.05$) during LGI breakfast test. Changes in glucose and insulin did not correlate with changes in vascular parameters during HGI breakfast test.

4. Discussion

Breakfast GI influenced the evolution of most of the observed postprandial responses. Although we found no significant differences in vascular parameters when changes in each one of them after consumption of the HGI and LGI breakfasts were compared, it appears that the HGI breakfast led to a more intense response on AIX, HR, PPs, and blood glucose and insulin concentrations. It could be inferred from these data that sympathetic nervous system activity was potentially greater and, in turn, related to elevated arterial stiffness. These results suggest that the LGI breakfast could provide more favorable acute vascular responses than the HGI breakfast in young healthy adults. Inverse correlations found between changes in insulin and pulse pressures during LGI breakfast test could indicate a contribution of insulinemia in the differing vascular responses elicited by each breakfast. In this sense, Greenfield et al. [26] demonstrated that the magnitude of the insulin response induced by the carbohydrate content of a meal was an important determinant of postprandial arterial stiffness.

In conjunction with the current study, some authors have demonstrated increased arterial stiffness or impaired endothelial function under postprandial conditions in overweight or obese adults and those with metabolic syndrome and/or type 2 diabetes [28,37,38]. Given that humans spend most of the day in the postprandial state, which has been identified as proatherogenic [8], our findings might have clinical relevance in relation to cardiovascular risks because they could provide necessary information for novel dietary approaches in order to help reduce postprandial arterial stiffness and endothelial dysfunction.

There are just a few studies investigating the effects on vascular function of breakfasts differing in nutrient composition. A trial by Ahuja et al. reported a significantly lower brachial and central BP, CPP, AP, and AIx and a higher HR after a light breakfast (1301 KJ energy) than after the ingestion of water alone (all differences $p < 0.01$) [33]. Likewise, reductions in central systolic, diastolic and peripheral diastolic BP were observed after the consumption of a breakfast high in saturated fats (450 Kcal energy) (all measurements $p < 0.05$), while PPP, CPP, HR, and pulse wave velocity (PWV) did not differ significantly [34]. A possible explanation for the discrepancy in our results may be related to the variety of methods used to assess vascular parameters and differences in macronutrient content of experimental meals.

To our knowledge, this study shows for the first time that breakfasts varying in GI can affect vascular parameters differently. The mechanisms by which postprandial vascular responses occur are unclear. Although hyperglycemia is considered detrimental in many cases, in our study people were fairly normoglycemic, even with the HGI breakfast. Thus, acute changes in vascular parameters described could be mediated by factors other than glycemic responses such as increased sympathetic nerve activity and peripheral resistance that occur postprandially [39].

In our study, there are several experimental considerations that should be highlighted. Firstly, the inability to detect significant differences in postprandial vascular responses could be due to the participants being young healthy adults, so there may be no improvement to observe since they are healthy. Secondly, our results show that AIx and AP responses are affected by the type of breakfast only in males. This could be related to physiologic differences such as greater capillary density as well as oxidative metabolism for women compared with men in this age group. Previous studies have already reported gender differences in postprandial vascular responses [40,41]. However, in the present study, sex specific effects might potentially be masked by the variability that could have introduced in outcome measures the lack of control for menstrual cycle in female subjects [42]. Thirdly, we cannot exclude the possible contribution of other nutritional components on the acute effects of breakfasts, because they differ in volume, energy and macronutrient distribution. In this regard, conditions associated with a slowing gastric emptying such as volume, protein, fiber or fat are known to attenuate the magnitude of postprandial vascular responses [27]. Besides GI, different quantities of CHO served in breakfasts may have influenced vascular responsiveness. Fourthly, we did not standardize food intake prior to experimental trials, so an impact of variations in hormone and metabolic responses that occur with a second meal [43] cannot be excluded. Finally, the experimental breakfasts could induce vascular changes later than 120 min.

5. Conclusions

Breakfast GI could affect vascular parameters in young healthy adults. Postprandial vascular responses following the HGI and LGI breakfasts were similar, although the HGI breakfast appears to have more intense effects on AIx, HR and PPs. This suggests that the modifications in breakfast GI may be a potentially useful dietary alternative that could benefit vascular function in the postprandial state. Nevertheless, our findings are delimited to breakfast meals, so further research is required to clarify whether the influence of breakfast GI on vascular parameters would hold over the day or chronically over weeks.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/2072-6643/9/7/712/s1, Figure S1: Flow-chart of the Breakfast Glycemic Index (BGI) study, Figure S2: Changes in central hemodynamics in response to each type of breakfast by sex, Figure S3: Changes in heart rate and pulse pressures in response to each type of breakfast by sex, Figure S4: Changes in glucose and insulin in response to each type of breakfast by sex, Table S1: Comparisons between postprandial responses to each type of breakfast in males, Table S2: Comparisons between postprandial responses to each type of breakfast in females, Table S3: Effects of type of breakfast on postprandial responses.

Acknowledgments: This study was supported by grants funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Network RedIAPP RD16/0007) as well as the Regional Health Management of Castilla and

Leon through the 2015 Announcement of Grants for the Performance of Research Projects in Biomedicine, Health Management, and Social and Health Care (GRS 1192/B/15), 2015 Program for Intensification of Nursing Research Activity (BOCYL-D-03032015-11) and 2015 Incentive Program of Professional Nurses Completing their Residency (ORDER SAN/360/2015). We are grateful to all professionals participating in BGI Group: N. Sánchez-Aguadero, J.I. Recio-Rodríguez, M.C. Patino-Alonso, S. Mora-Simón, M.A. Gómez-Marcos, R. Alonso-Domínguez, B. Sánchez-Salgado, L. García-Ortiz, A. de Cabo-Laso, C. Rodríguez-Martin, C. Agudo-Conde, J.A. Maderuelo-Fernández and E. Rodríguez-Sánchez.

Author Contributions: N.S., J.R. and L.G. conceived and designed the research. N.S., J.R., B.S. and R.A. performed the research. L.G. and M.P. analyzed the data. M.A. and S.M. contributed materials/analysis tools. N.S., L.G., M.P. and J.R. wrote the paper. Authorship must be limited to those who have contributed substantially to the work reported.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The founding sponsors had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

References

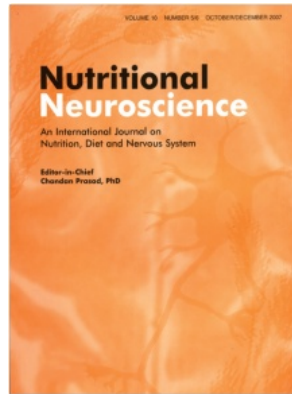
1. Laurent, S.; Cockcroft, J.; Van Bortel, L.; Boutouyrie, P.; Giannattasio, C.; Hayoz, D.; Pannier, B.; Vlachopoulos, C.; Wilkinson, I.; Struijker-Boudier, H. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* **2006**, *27*, 2588–2605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Vlachopoulos, C.; Aznaouridis, K.; O'Rourke, M.F.; Safar, M.E.; Baou, K.; Stefanadis, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 1865–1871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Mattace-Raso, F.U.; van der Cammen, T.J.; Hofman, A.; van Popele, N.M.; Bos, M.L.; Schalekamp, M.A.; Asmar, R.; Reneman, R.S.; Hoeks, A.P.; Breteler, M.M.; et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The rotterdam study. *Circulation* **2006**, *113*, 657–663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Williams, B.; Lacy, P.S.; Thom, S.M.; Cruickshank, K.; Stanton, A.; Collier, D.; Hughes, A.D.; Thurston, H.; O'Rourke, M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the conduit artery function evaluation (cafe) study. *Circulation* **2006**, *113*, 1213–1225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Agabiti-Rosei, E.; Mancia, G.; O'Rourke, M.F.; Roman, M.J.; Safar, M.E.; Smulyan, H.; Wang, J.G.; Wilkinson, I.B.; Williams, B.; Vlachopoulos, C. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. *Hypertension* **2007**, *50*, 154–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bodlaj, G.; Berg, J.; Biesenbach, G. Diurnal variation of arterial stiffness and subendocardial perfusion noninvasively assessed using applanation tonometry in healthy young men. *Wiener Klin. Wochenschr.* **2005**, *117*, 348–352. [[CrossRef](#)]
7. Kollias, G.E.; Stamatelopoulos, K.S.; Papaioannou, T.G.; Zakopoulos, N.A.; Alevizaki, M.; Alexopoulos, G.P.; Kontoyannis, D.A.; Karga, H.; Koroboki, E.; Lekakis, J.P.; et al. Diurnal variation of endothelial function and arterial stiffness in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* **2009**, *23*, 597–604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Zilvermit, D.B. Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation* **1979**, *60*, 473–485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Taylor, J.L.; Curry, T.B.; Matzek, L.J.; Joyner, M.J.; Casey, D.P. Acute effects of a mixed meal on arterial stiffness and central hemodynamics in healthy adults. *Am. J. Hypertens.* **2014**, *27*, 331–337. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Akbari, C.M.; Saouaf, R.; Barnhill, D.F.; Newman, P.A.; LoGerfo, F.W.; Veves, A. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J. Vasc. Surg.* **1998**, *28*, 687–694. [[CrossRef](#)]
11. Kawano, H.; Motoyama, T.; Hirashima, O.; Hirai, N.; Miyao, Y.; Sakamoto, T.; Kugiyama, K.; Ogawa, H.; Yasue, H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1999**, *34*, 146–154. [[CrossRef](#)]
12. Baron, A.D.; Brechtel, G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am. J. Physiol.* **1993**, *265*, E61–E67. [[PubMed](#)]
13. Dandona, P.; Chaudhuri, A.; Ghanim, H.; Mohanty, P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53*, S14–S20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Perkins, J.M.; Joy, N.G.; Tate, D.B.; Davis, S.N. Acute effects of hyperinsulinemia and hyperglycemia on vascular inflammatory biomarkers and endothelial function in overweight and obese humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2015**, *309*, E168–E176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Weiss, E.P.; Arif, H.; Villareal, D.T.; Marzetti, E.; Holloszy, J.O. Endothelial function after high-sugar-food ingestion improves with endurance exercise performed on the previous day. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *88*, 51–57. [[PubMed](#)]
16. Malin, S.K.; Rynders, C.A.; Weltman, J.Y.; Jackson Roberts, L., 2nd; Barrett, E.J.; Weltman, A. Endothelial function following glucose ingestion in adults with prediabetes: Role of exercise intensity. *Obesity* **2016**, *24*, 1515–1521. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Jenkins, D.J.; Wolever, T.M.; Taylor, R.H.; Barker, H.; Fielden, H.; Baldwin, J.M.; Bowling, A.C.; Newman, H.C.; Jenkins, A.L.; Goff, D.V. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* **1981**, *34*, 362–366. [[PubMed](#)]
18. Foster-Powell, K.; Holt, S.H.; Brand-Miller, J.C. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 5–56. [[PubMed](#)]
19. Ma, X.Y.; Liu, J.P.; Song, Z.Y. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: Meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis* **2012**, *223*, 491–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Radulian, G.; Rusu, E.; Dragomir, A.; Posea, M. Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutr. J.* **2009**, *8*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Barclay, A.W.; Petocz, P.; McMillan-Price, J.; Flood, V.M.; Prvan, T.; Mitchell, P.; Brand-Miller, J.C. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—A meta-analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 627–637. [[PubMed](#)]
22. Recio-Rodriguez, J.I.; Gomez-Marcos, M.A.; Patino-Alonso, M.C.; Rodrigo-De Pablo, E.; Cabrejas-Sanchez, A.; Arietealeanizbeaskoa, M.S.; Repiso-Gento, I.; Gonzalez-Viejo, N.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Agudo-Conde, C.; et al. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, *25*, 68–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gibbs, M.; Harrington, D.; Starkey, S.; Williams, P.; Hampton, S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin. Nutr.* **2014**, *33*, 889–894. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ibero-Baraibar, I.; Cuervo, M.; Navas-Carretero, S.; Abete, I.; Zulet, M.A.; Martinez, J.A. Different postprandial acute response in healthy subjects to three strawberry jams varying in carbohydrate and antioxidant content: A randomized, crossover trial. *Eur. J. Nutr.* **2014**, *53*, 201–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Augustin, L.S.; Chiavaroli, L.; Campbell, J.; Ezatagha, A.; Jenkins, A.L.; Esfahani, A.; Kendall, C.W. Post-prandial glucose and insulin responses of hummus alone or combined with a carbohydrate food: A dose-response study. *Nutr. J.* **2016**, *15*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Greenfield, J.R.; Samaras, K.; Chisholm, D.J.; Campbell, L.V. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *Int. J. Cardiol.* **2007**, *114*, 50–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Visvanathan, R.; Chen, R.; Horowitz, M.; Chapman, I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br. J. Nutr.* **2004**, *92*, 335–340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Lavi, T.; Karasik, A.; Koren-Morag, N.; Kanety, H.; Feinberg, M.S.; Shechter, M. The acute effect of various glycemic index dietary carbohydrates on endothelial function in nondiabetic overweight and obese subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *53*, 2283–2287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Keller, J.; Kahlhofer, J.; Peter, A.; Bopsy-Westphal, A. Effects of low versus high glycemic index sugar-sweetened beverages on postprandial vasodilatation and inactivity-induced impairment of glucose metabolism in healthy men. *Nutrients* **2016**, *8*, 802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Di Giuseppe, R.; Di Castelnuovo, A.; Melegari, C.; De Lucia, F.; Santimone, I.; Sciarretta, A.; Barisciano, P.; Persichillo, M.; De Curtis, A.; Zito, F.; et al. Typical breakfast food consumption and risk factors for cardiovascular disease in a large sample of Italian adults. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2012**, *22*, 347–354. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Li, D.; Zhang, P.; Guo, H.; Ling, W. Taking a low glycemic index multi-nutrient supplement as breakfast improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Nutrients* **2014**, *6*, 5740–5755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Pal, S.; Lim, S.; Egger, G. The effect of a low glycaemic index breakfast on blood glucose, insulin, lipid profiles, blood pressure, body weight, body composition and satiety in obese and overweight individuals: A pilot study. *J. Am. Coll. Nutr.* **2008**, *27*, 387–393. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Ahuja, K.D.; Robertson, I.K.; Ball, M.J. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *90*, 298–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Murray, T.; Yang, E.Y.; Brunner, G.; Kumar, A.; Lakkis, N.; Misra, A.; Virani, S.S.; Hartley, C.J.; Morrisett, J.D.; Ballantyne, C.M.; et al. Postprandial effects on arterial stiffness parameters in healthy young adults. *Vasc. Med.* **2015**, *20*, 501–508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Sanchez-Aguadero, N.; Garcia-Ortiz, L.; Patino-Alonso, M.C.; Mora-Simon, S.; Gomez-Marcos, M.A.; Alonso-Dominguez, R.; Sanchez-Salgado, B.; Recio-Rodriguez, J.I. Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (bgi study): Study protocol for a randomised crossover trial. *Trials* **2016**, *17*, 516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Weiss, W.; Gohlisch, C.; Harsch-Gladisch, C.; Tolle, M.; Zidek, W.; van der Giet, M. Oscillometric estimation of central blood pressure: Validation of the mobil-o-graph in comparison with the sphygmocor device. *Blood Press Monit.* **2012**, *17*, 128–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Kendall, C.W.; West, S.G.; Augustin, L.S.; Esfahani, A.; Vidgen, E.; Bashyam, B.; Sauder, K.A.; Campbell, J.; Chiavaroli, L.; Jenkins, A.L.; et al. Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2014**, *68*, 370–375. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gordin, D.; Saraheimo, M.; Tuomikangas, J.; Soro-Paavonen, A.; Forsblom, C.; Paavonen, K.; Steckel-Hamann, B.; Vandenhende, F.; Nicolaou, L.; Pavo, I.; et al. Influence of postprandial hyperglycemic conditions on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 1134–1143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Matheson, P.J.; Wilson, M.A.; Garrison, R.N. Regulation of intestinal blood flow. *J. Surg. Res.* **2000**, *93*, 182–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Szinnai, C.; Mottet, C.; Gutzwiller, J.P.; Drewe, J.; Beglinger, C.; Sieber, C.C. Role of gender upon basal and postprandial systemic and splanchnic haemodynamics in humans. *Scand. J. Gastroenterol.* **2001**, *36*, 540–544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Schillaci, G.; Marchesi, S.; Siepi, D.; Lupattelli, G.; Vaudo, G.; Pasqualini, L.; Mannarino, E. Gender differences in postprandial endothelial function. *Am. J. Cardiol.* **2001**, *87*, 1323–1325. [[CrossRef](#)]
42. Adkisson, E.J.; Casey, D.P.; Beck, D.T.; Gurovich, A.N.; Martin, J.S.; Braith, R.W. Central, peripheral and resistance arterial reactivity: Fluctuates during the phases of the menstrual cycle. *Exp. Biol. Med.* **2010**, *235*, 111–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Wolever, T.M.; Jenkins, D.J.; Ocana, A.M.; Rao, V.A.; Collier, G.R. Second-meal effect: Low-glycemic-index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am. J. Clin. Nutr.* **1988**, *48*, 1041–1047. [[PubMed](#)]



© 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Efecto postprandial del índice glucémico del desayuno sobre el rendimiento cognitivo en adultos jóvenes sanos: ensayo clínico cruzado.

Natalia Sánchez-Aguadero, José I. Recio-Rodríguez, María C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simón, Rosario Alonso-Domínguez, Benigna Sánchez-Salgado, Manuel A. Gómez-Marcos y Luis García-Ortiz.

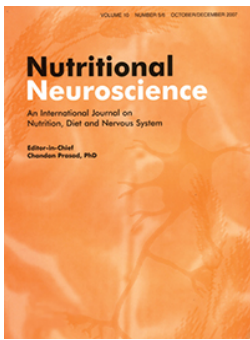
Nutritional Neuroscience (2018) 12 Abril, 1-7 [Epub ahead of print]

Objetivo: Evaluar los efectos postprandiales de desayunos con alto y bajo índice glucémico (IG) sobre el rendimiento cognitivo en adultos jóvenes sanos.

Métodos: Ensayo cruzado que incluyó 40 adultos jóvenes sanos (con 20-40 años de edad, 50% mujeres) reclutados en centros de atención primaria en Salamanca, España. La memoria verbal, la fluidez fonológica, la atención y las funciones ejecutivas se examinaron a los 0, 60 y 120 minutos después de consumir un desayuno de bajo IG (BIG), alto IG (AIG) o agua. Cada sujeto probó cada variante de desayuno, separada por un periodo de lavado de 7 días, en orden aleatorio, durante un total de 3 semanas.

Resultados: Se identificó una interacción significativa entre el tipo de desayuno consumido y la memoria verbal inmediata ($p < 0,05$). Observamos una tendencia hacia un mejor rendimiento en la memoria verbal (inmediata y demorada), la atención y la fluidez fonológica tras un desayuno BIG.

Discusión: El rendimiento cognitivo durante la fase postprandial en adultos jóvenes sanos se vio mínimamente afectado por el IG del desayuno. El potencial de la modulación del IG del desayuno para mejorar a corto y largo plazo el funcionamiento cognitivo requiere más investigación.



Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial

Natalia Sanchez-Aguadero, Jose I. Recio-Rodriguez, Maria C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simon, Rosario Alonso-Dominguez, Benigna Sanchez-Salgado, Manuel A. Gomez-Marcos & Luis Garcia-Ortiz

To cite this article: Natalia Sanchez-Aguadero, Jose I. Recio-Rodriguez, Maria C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simon, Rosario Alonso-Dominguez, Benigna Sanchez-Salgado, Manuel A. Gomez-Marcos & Luis Garcia-Ortiz (2018): Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial, *Nutritional Neuroscience*, DOI: [10.1080/1028415X.2018.1461459](https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1461459)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1461459>



Published online: 12 Apr 2018.



Submit your article to this journal [↗](#)










View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Postprandial effects of breakfast glycaemic index on cognitive performance among young, healthy adults: A crossover clinical trial

Natalia Sanchez-Aguadero ¹, Jose I. Recio-Rodriguez ^{1,2}, Maria C. Patino-Alonso ^{1,3}, Sara Mora-Simon ^{1,4}, Rosario Alonso-Dominguez ¹, Benigna Sanchez-Salgado¹, Manuel A. Gomez-Marcos ^{1,5}, Luis Garcia-Ortiz ^{1,6}

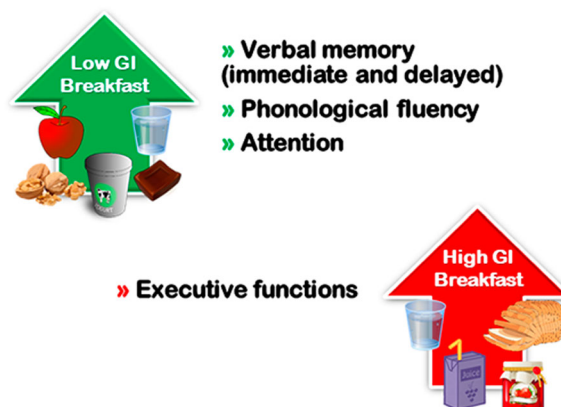
¹Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service (SACYL), Salamanca, Spain, ²Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ³Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ⁴Department of Basic Psychology, Psychobiology and Behavioral Sciences Methodology, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ⁵Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ⁶Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Objective: To evaluate the postprandial effects of high and low glycaemic index (GI) breakfasts on cognitive performance in young, healthy adults.

Methods: A crossover clinical trial including 40 young, healthy adults (aged 20–40 years, 50% females) recruited from primary healthcare centres in Salamanca, Spain. Verbal memory, phonological fluency, attention, and executive functions were examined 0, 60, and 120 minutes after consuming a low GI (LGI), high GI (HGI), or water breakfast. Every subject tried each breakfast variant, in a randomized order, separated by a washout period of 7 days, for a total of 3 weeks.

Results: A significant interaction between the type of breakfast consumed and immediate verbal memory was identified ($P < .05$). We observed a trend towards better performance in verbal memory (delayed and immediate), attention, and phonological fluency following an LGI breakfast.

Discussion: Cognitive performance during the postprandial phase in young, healthy adults was minimally affected by the GI of breakfast. The potential for breakfast's GI modulation to improve short- and long-term cognitive functioning requires further research.



Keywords: Breakfast, Glycaemic index, Postprandial period, Cognitive performance, Verbal memory, Phonological fluency, Attention, Executive functions

*Correspondence to: Natalia Sanchez-Aguadero, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service (SACYL), Av. Comuneros N° 27, Salamanca 37003, Spain. Email: natalia.san.ag@gmail.com

Introduction

Cognitive function is influenced by countless factors, including but not limited to education, socioeconomic level, overall health, and nutritional state.¹ Diet is considered to be an important determinant of cognitive performance: both food-induced hyperglycaemia and variability in response to food ingestion have been implicated mechanistically in cognitive dysfunction.²

Breakfast is the most commonly studied meal when investigating the effects of diet on short-term cognitive functioning. Most of these studies compare performances between individuals who either had or had not consumed this meal^{1,3} and overlook the more nuanced breakfast characteristics such as nutrient content or energy load, which can potentially modify cognitive domains through metabolic and hormonal alterations.⁴ To date, a majority of the research on the link between breakfast composition and cognitive function has focused on carbohydrates (CHOs).⁵ Nonetheless, the influence of CHO absorption rate, quantified using the glycaemic index (GI), on cognitive performance remains unclear.⁶

In children and adolescents, a growing body of data suggests that low GI (LGI) breakfasts enhance immediate verbal memory,^{7–9} sustained attention,⁷ and verbal fluency;¹⁰ whereas high GI (HGI) breakfasts improve selective attention, processing speed, and working memory.¹⁰ However, a limited number of studies targeting adults have been performed in this area. Lamport *et al.* found that acute glycaemic manipulations at breakfast do not confer benefits for cognitive function in adults with type 2 diabetes¹¹ or middle-aged obese females.¹² These findings are in contrast to other studies that have shown LGI breakfasts are beneficial for cognitive performance in young and middle-aged healthy adults^{13–15} as well as in subjects with type 2 diabetes.¹⁶

Given this lack of consensus and the paucity of data from adult populations, the current study aimed to evaluate the postprandial effects of breakfast's GI on cognitive performance in young, healthy Spanish adults.

Methods

Study design and population

This crossover clinical trial was conducted at The Primary Care Research Unit of the Alamedilla Health Centre, a component of the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL) and the Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (REDIAPP) in Salamanca, Spain. The protocol for the Breakfast Glycaemic Index (BGI) study (NCT02616276) has been previously published.¹⁷ For this sample population, 42 subjects ranging from 20 to 40 years of age were enrolled through consecutive sampling at urban primary

healthcare centres in Salamanca between 2015 and 2016. The exclusion criteria for this trial included the following conditions: (1) dyslipidaemia; (2) diabetes mellitus; (3) hypertension; (4) pharmacological treatment for any of these factors; (5) history of cardiovascular events; (6) consumption of toxic substances; (7) neurological and/or neuropsychological disorders; (8) pregnancy; (9) lactose intolerance; (10) Celiac's disease; (11) low-calorie and/or low-sodium diets; and (12) any other circumstance that researchers think could interfere with the study protocol (e.g. dietary aspects that could promote variability in measures). With a sample size of 40 subjects, calculated for the primary outcome variable,¹⁷ the power needed to recognize a change of ≥ 1 unit in immediate verbal memory score was 80%, assuming an alpha risk of 0.05 and a standard deviation of 2.2.

Intervention

Participants consumed three experimental breakfasts in a randomized order, each one separated by a 1-week washout period. Test sessions lasted for 160 minutes and occurred between 8:15 AM and 10:55 AM.

The intervention arms were: (1) Control conditions: 350 mL of water served at room temperature; (2) HGI breakfast: 40 g of white bread, 29 g of strawberry jam, 200 mL of grape juice, and 350 mL of water served at room temperature; (3) LGI breakfast: 125 g of low-fat natural yogurt, one 150 g apple, three shelled walnuts, 17.5 g of 72% dark chocolate, and 350 mL of water served at room temperature. The HGI breakfast consisted of 72.0 g (91.4%) CHO, 3.9 g (5%) protein, 0.9 g (2.6%) fat, and 1.6 g (1%) fibre, and contained 315 kcal (1318 kJ). The LGI breakfast consisted of 31.5 g (35.4%) CHO, 9.7 g (10.9%) protein, 19.9 g (50.3%) fat, and 6.0 g (3.4%) fibre, and contained 356 kcal (1489 kJ). The calculated GIs for the HGI and LGI breakfasts were 64.0 and 29.4, respectively.

Study protocol

Subjects fasted for 12 hours overnight prior to the experimental breakfast, limited their physical activity, alcohol consumption, and smoking during the preceding 24–48 hours, and maintained stable dietary habits between test sessions. Upon arrival at the research unit each testing day, subjects were seated and remained in this position throughout the morning's visit. Baseline cognitive performance assessment was then obtained as described below towards controlling variability that state characteristics such as sleep deprivation, stress, anxiety, or menstrual cycle might introduce in cognitive abilities. Immediately after that, participants were provided with a randomly assigned breakfast to be consumed within 10 minutes. A timer was started at the beginning of the meal and two additional

cognitive performance evaluations were conducted at 60 and 120 minutes post-consumption.

Variables and measurement instruments

Cognitive performance evaluation variables

Verbal memory

For each of the three visits and for each evaluation within the same visit, a list of 15 different words from the Rey Auditory Verbal Learning Test¹⁸ and its alternative versions^{19,20} was used to evaluate the immediate verbal memory using immediate recall over three attempts. The outcome variable was the number of words recalled on the third attempt. Delayed verbal memory was assessed after 10 minutes by the free recall of the words learned during the first part of the evaluation.

Phonological fluency

Phonological fluency was evaluated by asking the subjects to enumerate as many words as possible starting with different letters for one minute.²¹

Attention and executive functions

The Trail Making Test A was used to measure attention and the Trail Making Test B was used to determine executive functions and processing speed.²² A higher score on these tests indicates poorer performance.

Other variables

Procedures for collecting sociodemographic, anthropometric, and lifestyle-related data have been previously described.¹⁷

Ethics

This trial was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca, Spain and all participants provided written informed consent for the study in accordance with the general recommendations of the Declaration of Helsinki.

Statistics

Quantitative variables are expressed as the mean \pm standard deviation (SD) and qualitative variables are described as frequencies and percentages. To adequately evaluate the effect of the interventions, repeated measures analysis of variance (ANOVA) was performed, with results adjusted for age and educational level. If the assumption of sphericity was not tenable according to Mauchly's test,²³ the Greenhouse-Geisser correction was applied.²⁴ The Bonferroni test was used for *post hoc* analysis. An alpha risk of 0.05 was employed as the limit of statistical significance for contrasting hypotheses. Data were analysed using SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Of the 42 participants included in this study, two were lost after the first and second test days. As shown in Table 1, the average age of the sample group was 28.1 ± 6.3 years (50% female) of whom 21 (52.5%) had received a higher education.

Changes in cognitive performance scores 60 minutes after breakfast consumption

Immediate verbal memory was higher than baseline following ingestion of water ($P < .05$). In contrast, attention was decreased postprandially by this breakfast condition ($P < .01$) relative to baseline. Finally, executive functions and processing speed were significantly elevated following intake of an HGI ($P < .01$) and LGI breakfast ($P < .001$) compared with baseline (Table 2).

Changes in cognitive performance scores 120 minutes after breakfast consumption

Significant reductions from baseline were detected in delayed verbal memory following consumption of all three experimental breakfasts (all differences $P < .05$). Similarly, phonological fluency decreased for water and LGI breakfasts (all differences $P < .05$). Finally, executive functions and processing speed were significantly increased over baseline after both HGI ($P < .01$) and LGI breakfasts ($P < .01$) (Table 2).

Effects of type of breakfast on postprandial responses

Postprandial cognitive responses following each experimental breakfast are presented in Figs. 1 and 2. Repeated measures ANOVA revealed a significant interaction between immediate verbal memory and the type of breakfast ($P < .05$) regardless of age and educational level. A trend towards better performance in executive functions and processing speed following both HGI and LGI breakfasts was observed, yet this interaction did not reach statistical significance.

Table 1 Baseline characteristics of the study population

	Mean or <i>n</i> /SD or % (<i>N</i> =40)
Age (years)	28.1 (6.3)
Gender (<i>n</i> , % females)	20.0 (50.0)
<i>Educational level</i>	
Elementary-Secondary education (<i>n</i> , %)	4 (10.0)
Undergraduate (<i>n</i> , %)	15 (37.5)
Higher education (<i>n</i> , %)	21 (52.5)
Diet Quality Index score (points)	39.5 (2.8)
Physical activity level (METS/min/week)	1973.1 (1239.5)
Current smokers (<i>n</i> , %)	3 (7.5)
Alcohol consumption (g/week)	40.8 (48.1)
Body mass index (kg/m ²)	23.5 (3.6)
Waist circumference (cm)	78.8 (10.1)

Note: Data for qualitative variables are expressed as *n* (%) and quantitative variables as mean \pm standard deviation (SD).

Table 2 Changes in cognitive performance scores after consumption of each breakfast

	Baseline		60 minutes post-consumption		120 minutes post-consumption	
	Estimated marginal mean	95% CI	Estimated marginal mean	95% CI	Estimated marginal mean	95% CI
<i>Control conditions</i>						
Immediate verbal memory (words)	12.28	11.66–12.89	13.03 [†]	12.47–13.58	11.53 [†]	10.88–12.18
Delayed verbal memory (words)	9.62	8.80–10.44	9.81	8.80–10.83	7.89 ^{††}	6.89–8.89
Phonological fluency (words)	15.55	14.21–16.89	14.60	13.63–15.57	12.55 ^{††}	11.25–13.85
Attention (seconds)	20.43	18.46–22.39	23.63 [†]	21.80–25.45	18.20 [†]	16.47–19.93
Executive functions and processing speed (seconds)	42.25	38.24–46.26	38.80	33.34–44.26	40.05	34.40–45.70
<i>HGI breakfast</i>						
Immediate verbal memory (words)	12.38	11.72–13.03	12.43	11.95–12.90	11.58	10.78–12.38
Delayed verbal memory (words)	10.31	9.53–11.09	9.39	8.54–10.23	7.77 ^{††}	6.49–9.05
Phonological fluency (words)	14.88	13.48–16.27	13.80	12.86–14.74	12.95	12.03–13.87
Attention (seconds)	20.20	18.20–22.20	23.43	20.56–26.29	20.03 [†]	18.09–21.96
Executive functions and processing speed (seconds)	45.93	39.30–52.55	35.78 [†]	31.11–40.44	36.85 [†]	33.33–40.37
<i>LGI breakfast</i>						
Immediate verbal memory (words)	11.93	11.25–12.60	12.68	12.01–13.34	12.23	11.60–12.86
Delayed verbal memory (words)	9.83	8.81–10.84	9.95	9.00–10.91	8.58 ^{††}	7.55–9.60
Phonological fluency (words)	15.00	13.62–16.38	14.88	13.81–15.94	12.43 ^{††}	11.27–13.58
Attention (seconds)	21.25	18.48–24.03	22.75	20.49–25.01	18.60 [†]	17.00–20.20
Executive functions and processing speed (seconds)	43.65	38.80–48.50	36.43 [†]	32.68–40.17	36.30 [†]	33.21–39.39

Note: Repeated measures ANOVA has been performed stratifying by breakfast condition, with adjustment for age and educational level. Bonferroni test was used for *post hoc* contrasts. HGI: high glycaemic index; LGI: low glycaemic index; CI: confidence interval. [†] $P < .05$ from baseline.

^{††} $P < .05$ between 60 and 120 minutes post-consumption.

Discussion

The findings of this research revealed no significant differences in cognitive outcomes in response to consumption of HGI and LGI breakfasts. However, an HGI breakfast appeared to be less advantageous for delayed and immediate verbal memory, phonological fluency, and attention. Our results therefore suggest that an LGI breakfast might provide more favourable acute cognitive responses than an HGI breakfast in young, healthy adults.

Only a few authors have investigated the impact of breakfast's glycaemic content on adults' cognitive performance. In line with our findings, Lampert *et al.* found that the glycaemic load of breakfast did not impact immediate and delayed verbal memory or executive functions in adults with type 2 diabetes or middle-aged obese females.^{11,12} In contrast, other studies provided evidence in support of LGI breakfasts, showing a positive effect on verbal and working memory, selective attention, or executive function.^{13–16} Nevertheless, currently available data are inconsistent and insufficient to establish causative connections between breakfast's GI and short-term cognitive functioning.^{1,3,5,6,25} Possible explanations for these variable results might stem from the diversity

of tests used to assess cognitive abilities, the heterogeneity in participants' ages, differences in the nutritional composition of the experimental meals, and discrepancies in the temporal distribution of the cognitive tests or blood sampling.⁶

In the present study, the observed influence of breakfast's GI on the postprandial cognitive responses was restricted to immediate verbal memory. This is congruent with the work by Nabb and Benton in female undergraduate students, which found that low glycaemic load breakfasts were associated with better memory.⁴ Similarly, Benton *et al.* found that verbal memory in young, healthy adults was improved by an LGI breakfast compared to an HGI breakfast.¹³ It can be inferred from these data that the stability of glucose, and its resulting insulin profile, affects certain aspects of cognitive function. As evidenced by a prior publication,²⁶ our study subjects remained normoglycaemic during all test sessions, although postprandial insulin release was found to be more gradual for an LGI compared to an HGI breakfast. Given that insulin has been implicated in modulating cognitive performance,⁵ the enhancement of acute insulin sensitivity presumably induced by an LGI breakfast might underlie our observations.^{27,28}

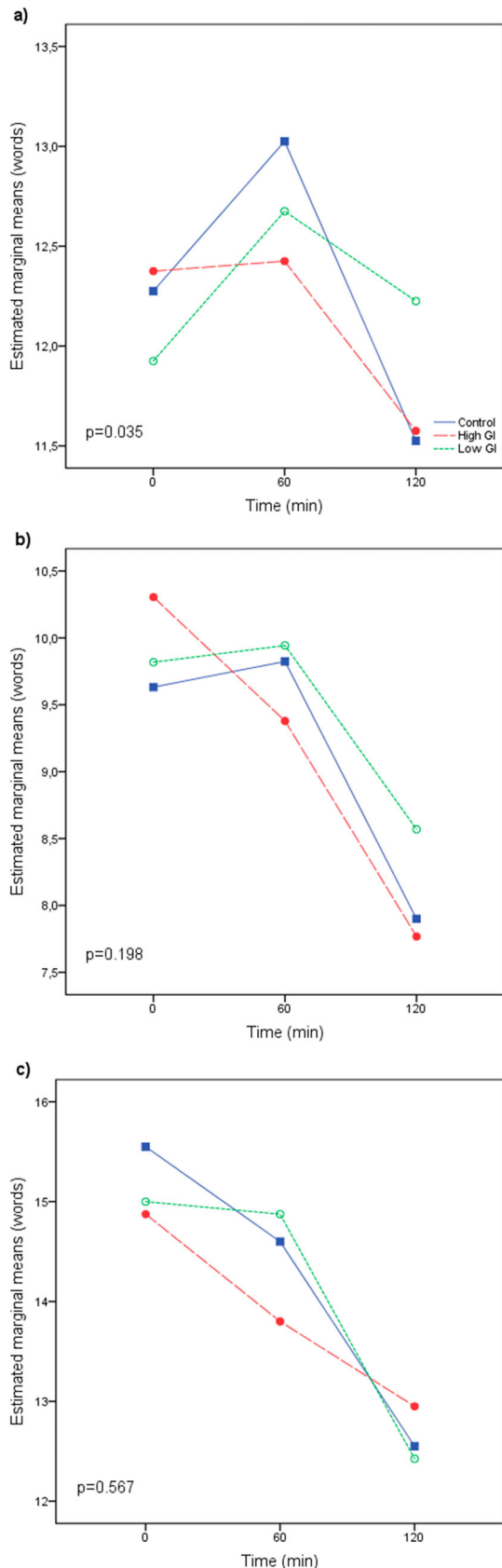


Figure 1 Performance on immediate verbal memory (a), delayed verbal memory (b), and phonological fluency (c) tasks in response to each experimental breakfast. Repeated measures ANOVA has been performed, with adjustment for age and educational level. GI: Glycaemic index.

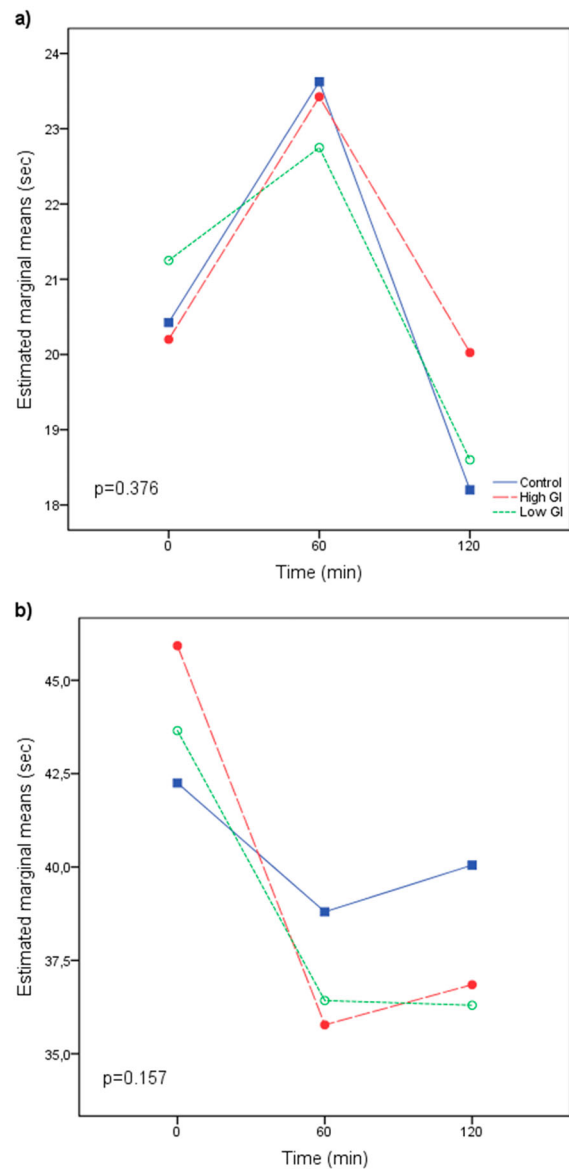


Figure 2 Performance on attention (a) and executive functions and processing speed (b) tasks in response to each experimental breakfast. Repeated measures ANOVA has been performed, with adjustment for age and educational level. GI: Glycaemic index.

There are some limitations to be highlighted in our trial. Firstly, participants could not be blinded because they were provided with real breakfast products. Secondly, the absence of breakfast's influence on cognitive outcomes could be explained by the inclusion of young, healthy adults with good cognitive resources and glucose regulation, thus there may be little room for improvement to observe. Thirdly, differences in volume, energy, and macronutrient distribution among breakfast conditions might mask the effects of GI on short-term cognitive performance.⁴ In this regard, breakfast GI is known to have no effect on short-term energy intake among healthy people²⁹ but

the acute impact of breakfast composition on the subjective feeling of satiety may affect mood, alertness, motivation, and, subsequently, postprandial cognitive responses.³⁰ Finally, the possibility that the experimental breakfasts induced cognitive changes after 120 minutes remains unexplored.^{13–15}

In summary, the results from the current study indicate that breakfast's GI minimally affects cognitive performance in young, healthy adults. Cognitive responses following both experimental breakfasts were similar, although an LGI breakfast appears to confer an advantage in both delayed and immediate verbal memory, phonological fluency, and attention. This suggests that GI manipulation at breakfast might represent a useful dietary tool towards enhancing cognitive function in the postprandial state. Further research is required to clarify whether the influence of breakfast's GI on cognition is reliable and sustainable and the mechanisms responsible.

Geolocation information

40°58'07.6"N 5°39'18.7"W.

Clinical trial registry

ClinicalTrials.gov Identifier NCT02616276 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02616276>).

Acknowledgements

We are grateful to all professionals participating in the BGI Group: N. Sánchez-Aguadero, M. C. Patino-Alonso, S. Mora-Simón, M. A. Gómez-Marcos, R. Alonso-Domínguez, B. Sánchez-Salgado, J. I. Recio-Rodríguez, L. García-Ortiz, A. de Cabo-Laso, C. Rodríguez-Martin, C. Agudo-Conde, J. A. Maderuelo-Fernández, and E. Rodríguez-Sánchez.

Disclaimer statements

Contributors None.

Funding This study was supported by grants from the Regional Health Management of Castilla and León through the 2015 Announcement of Grants for the Performance of Research Projects in Biomedicine, Health Management, and Social and Health Care (GRS 1192/B/15), the 2015 Program for Intensification of Nursing Research Activity (BOCYL-D-03032015-11), and the 2015 Incentive Program of Professional Nurses Completing their Residency (ORDER SAN/360/2015) as well as the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBI17/00016), and the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN), and the Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (Network RedIAPP RD16/0007/0003).

Conflicts of interest None.

Ethics approval The Clinical Research Ethics Committee (CREC) of the Health Area of Salamanca approved the study on 14 April 2015.

ORCID

Natalia Sanchez-Aguadero  <http://orcid.org/0000-0002-5816-1494>

Jose I. Recio-Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-3772-8746>

Maria C. Patino-Alonso  <http://orcid.org/0000-0001-8232-6685>

Sara Mora-Simon  <http://orcid.org/0000-0003-2772-6971>

Rosario Alonso-Dominguez  <http://orcid.org/0000-0002-5816-4070>

Manuel A. Gomez-Marcos  <http://orcid.org/0000-0003-0133-6123>

Luis Garcia-Ortiz  <http://orcid.org/0000-0001-6555-8302>

References

- Edefonti V, Rosato V, Parpinel M, Nebbia G, Fiorica L, Fossali E, et al. The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2014;100(2):626–56.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endoc Rev* 2008;29(4):494–511.
- Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M. Breakfast and behavior in morning tasks: facts or fads? *J Affect Disord* 2017;224:16–26.
- Nabb S, Benton D. The influence on cognition of the interaction between the macro-nutrient content of breakfast and glucose tolerance. *Physiol Behav* 2006;87(1):16–23.
- Gilsenan MB, de Bruin EA, Dye L. The influence of carbohydrate on cognitive performance: a critical evaluation from the perspective of glycaemic load. *Brit J Nutr* 2009;101(7):941–9.
- Philippou E, Constantinou M. The influence of glycemic index on cognitive functioning: a systematic review of the evidence. *Adv Nutr (Bethesda, MD)* 2014;5(2):119–30.
- Benton D, Maconie A, Williams C. The influence of the glycaemic load of breakfast on the behaviour of children in school. *Physiol Behav* 2007;92(4):717–24.
- Hoyland A, Dye L, Lawton CL. A systematic review of the effect of breakfast on the cognitive performance of children and adolescents. *Nutr Res Rev* 2009;22(2):220–43.
- Mahoney CR, Taylor HA, Kanarek RB, Samuel P. Effect of breakfast composition on cognitive processes in elementary school children. *Physiol Behav* 2005;85(5):635–45.
- Micha R, Rogers PJ, Nelson M. Glycaemic index and glycaemic load of breakfast predict cognitive function and mood in school children: a randomised controlled trial. *Brit J Nutr* 2011;106(10):1552–61.
- Lamport DJ, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. Acute glycaemic load breakfast manipulations do not attenuate cognitive impairments in adults with type 2 diabetes. *Clin Nutr (Edinburgh, Scotland)* 2013;32(2):265–72.
- Lamport DJ, Chadwick HK, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. A low glycaemic load breakfast can attenuate cognitive impairments observed in middle aged obese females with impaired glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(10):1128–36.
- Benton D, Ruffin MP, Lassel T, Nabb S, Messaoudi M, Vinoy S, et al. The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166(1):86–90.
- Nilsson A, Radeborg K, Björck I. Effects of differences in postprandial glycaemia on cognitive functions in healthy middle-aged subjects. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(1):113–20.
- Nilsson A, Radeborg K, Björck I. Effects on cognitive performance of modulating the postprandial blood glucose profile at breakfast. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(9):1039–43.

- 16 Papanikolaou Y, Palmer H, Binns MA, Jenkins DJ, Greenwood CE. Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(5): 855–62.
- 17 Sanchez-Aguadero N, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Mora-Simon S, Gomez-Marcos MA, Alonso-Dominguez R, et al. Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial. *Trials* 2016;17(1):516.
- 18 Rey A. *L'Examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France; 1964.
- 19 Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1983.
- 20 Shapiro DM, Harrison DW. Alternate forms of the AVLT: a procedure and test of form equivalency. *Arch Clinical Neuropsychol*. 1990;5(4):405–10.
- 21 Valencia NJ, Laserna JA, Pérez-García M, Orozco C, Miñán M, Garrido C, et al. Influencia de la escolaridad y el sexo sobre la ejecución en el FAS, nombrar animales y nombrar frutas. *Psicología Conductual*. 2000;8(2):283–95.
- 22 Reitan RM. *Trail Making Test: manual for a administration and scoring*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
- 23 Mauchly JW. Significance test for sphericity of a normal n-variate distribution. *Ann Math Statist* 1940;11(2):204–9.
- 24 Greenhouse SW, Geisser S. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 1959;24(2):95–112.
- 25 Galioto R, Spitznagel MB. The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in adults. *Adv Nutr (Bethesda, MD)* 2016;7(3):576s–89s.
- 26 Sanchez-Aguadero N, Patino-Alonso MC, Mora-Simon S, Gomez-Marcos MA, Alonso-Dominguez R, Sanchez-Salgado B, et al. Postprandial effects of breakfast glycemic index on vascular function among young healthy adults: a crossover clinical trial. *Nutrients* 2017;9(7):712.
- 27 Gonzales MM, Tarumi T, Miles SC, Tanaka H, Shah F, Haley AP. Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation. *Obesity (Silver Spring, MD)* 2010;18(11):2131–7.
- 28 Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol* 2001;177(1–2):125–34.
- 29 Sun FH, Li C, Zhang YJ, Wong SH, Wang L. Effect of glycemic index of breakfast on energy intake at subsequent meal among healthy people: a meta-analysis. *Nutrients* 2016;8(1):37.
- 30 Cooper SB, Bandelow S, Nevill ME. Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. *Physiol Behav* 2011;103(5):431–9.



Índice glucémico dietético y microcirculación de la retina en adultos: estudio observacional.

Natalia Sánchez-Aguadero, Rosario Alonso-Domínguez, José I. Recio-Rodríguez, María C. Patino-Alonso, Manuel A. Gómez-Marcos, Carlos Martín-Cantera, Yolanda Schmolling-Guinovart, Luis García-Ortiz y el grupo EVIDENT II.

Nutrition Journal (2016) 15 (1), 88

Objetivo: Analizar la relación entre el índice glucémico (IG) dietético y la microcirculación de la retina en adultos.

Métodos: Se trata de un estudio observacional con 300 sujetos procedentes del estudio EVIDENT II. El IG dietético fue calculado usando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado. Las fotografías de la retina fueron digitalizadas, los vasos temporales se midieron en un área de 0,5-1 diámetro de disco desde el disco óptico y el índice arteriolar-venular (AVI) fue estimado con un software semiautomático.

Resultados: El AVI mostró diferencias significativas entre los tertiles de IG, después de ajustar por posibles factores de confusión. Los valores más bajos de AVI fueron observados entre los sujetos del tercil superior de IG, mientras que los más altos se encontraron en el tercil inferior (medias marginales estimadas de 0,738 frente a 0,768, $p = 0,014$).

Conclusiones: En adultos, un mayor IG implica menores valores de AVI, independientemente de la edad, el género y otras variables de confusión.

SHORT REPORT

Open Access



Dietary glycemic index and retinal microvasculature in adults: a cross-sectional study

Natalia Sanchez-Aguadero^{1,8*}, Rosario Alonso-Dominguez¹, Jose I. Recio-Rodriguez², Maria C. Patino-Alonso³, Manuel A. Gomez-Marcos⁴, Carlos Martin-Cantera⁵, Yolanda Schmolling-Guinovart⁶, Luis Garcia-Ortiz⁷ and the EVIDENT II Group

Abstract

Objective: To analyze the relationship between dietary glycemic index (GI) and retinal microvasculature in adults.

Methods: This was a cross-sectional study of 300 subjects from the EVIDENT II study. Dietary GI was calculated using a validated, semi-quantitative food frequency questionnaire. Retinal photographs were digitized, temporal vessels were measured in an area 0.5–1 disc diameter from the optic disc and arteriolar-venular index (AVI) was estimated with semi-automated software.

Results: AVI showed a significant difference between the tertiles of GI, after adjusting for potential confounders. The lowest AVI values were observed among subjects in the highest tertile of GI, whereas the greatest were found among those in the lowest tertile (estimated marginal mean of 0.738 vs. 0.768, $p = 0.014$).

Conclusions: In adults, high dietary GI implies lowering AVI values regardless of age, gender and other confounding variables.

Trial registration: Clinical Trials.gov Identifier: NCT02016014. Registered 9 December 2013.

Keywords: Glycemic index, Retinal vessels, Carbohydrates, Microcirculation

Background

The glycemic index (GI) represents the relative rate at which blood glucose levels rise after consuming 1 g of a carbohydrate-containing food as compared to pure glucose [1]. High GI diets are associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD) [2].

Accumulating evidence suggests that the development of CVD such as stroke could be predicted by retinal microvascular changes [3]. Retinal microcirculation has been linked to GI in a few studies [4, 5]. This association might be mediated for oxidative stress or inflammation [6–8].

The purpose of this study was to analyze the relationship of dietary GI with retinal microvasculature in a sample of adults.

Methods

A cross-sectional study was conducted with 300 subjects, as a sub-analysis of the EVIDENT II trial [9]. The recruitment and data collection period was from January 2014 to May 2015.

Procedures for collecting sociodemographic and clinical data, obtaining analytical parameters and performing office blood pressure and anthropometric measurements have been reported in a prior publication [9].

A food frequency questionnaire (FFQ) validated for Spain [10] was used to calculate composition of carbohydrates, proteins and fats, total calories and GI for each participant's diet. In the FFQ, subjects indicated the frequency of intake of a number of food items during the previous year, divided into nine categories of consuming,

* Correspondence: natalia.san.ag@gmail.com

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain

⁸Primary care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Avda. Comeneros N° 27, 37003 Salamanca, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



ranging from never to more than six times per day. The daily dietary GI for each subject was computed dividing his dietary glycemic load (GL) by his total carbohydrate intake per day. Dietary GL was obtained by summing GL of each consumed food (corresponding GI x carbohydrate content per serving x average number of servings per day) [1].

Retinography was performed using a Topcon TRC NW 200 non-mydratic retinal camera (Topcon Europe B.C., Capelle a/d Ijssel, The Netherlands), obtaining nasal and temporal images centered on the disc. The nasal image with the centered disc was loaded into an arteriolar-venular index (AVI) calculator developed for us (Ciclorisk SL, Salamanca, Spain; registry no. 00/2011/589), whose validation has been published elsewhere [11]. This software automatically recognizes the disc and draws two external concentric circles which delimit area A, between 0 and 0.5 disc diameters from the optic disc margin; and area B, between 0.5 and 1 disc diameters from the margin. It finally estimates the mean caliber of venules and arterioles circulating through area B in micrometers (μm), and summarizes them as a ratio, AVI. An AVI of 1.0 suggests that arteriolar diameters are on average the same as venular diameters in that eye; whereas a smaller AVI suggests narrower arterioles [12]. We used the pairs of main vessels in the upper and lower temporal quadrants, rejecting the rest, to improve the reliability and increase efficiency of the process.

Continuous variables were expressed as the mean \pm standard deviation, and qualitative variables as frequency distributions. We used a multivariate analysis based on the analysis of covariance (ANCOVA) method, to compare the retinal microvasculature variables between tertiles of GI. The model was adjusted for age, gender, total energy intake, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP) and medical treatment (antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering drugs). IBM SPSS Statistics for Windows version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp) was used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The mean age of the sample group was 51.6 years (64.3 % females), of whom 77 (25.7 %) were hypertensives, 13 (4.3 %) were type 2 diabetics, 84 (28 %) had dyslipidemia, 73 (24.3 %) had a BMI higher than 30 kg/m^2 and 83 (27.7 %) were smokers. The proportion of patients treated with antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering agents was 20.7 %, 4.3 % and 14 %, respectively. The mean blood pressure (BP) was 121/74 mmHg, with a mean BMI of 27.3 Kg/m^2 and a waist circumference of 92.9 cm. The median values of total cholesterol, triglycerides, serum glucose and HbA1c were 200.5 mg/dl, 99.7 mg/dl, 85.3 mg/dl and 5.4 %, respectively. The

average total energy intake was 2547.9 ± 757.0 Kcal/day with a mean carbohydrates consumption of 274.7 ± 97.7 g/day and an overall GI of 47.8 ± 5.5 . The mean AVI, calculated from a retinal arteriolar caliber of 100.8 ± 11.4 μm and a venular caliber of 134.6 ± 14.5 μm , was 0.76 ± 0.08 . Table 1.

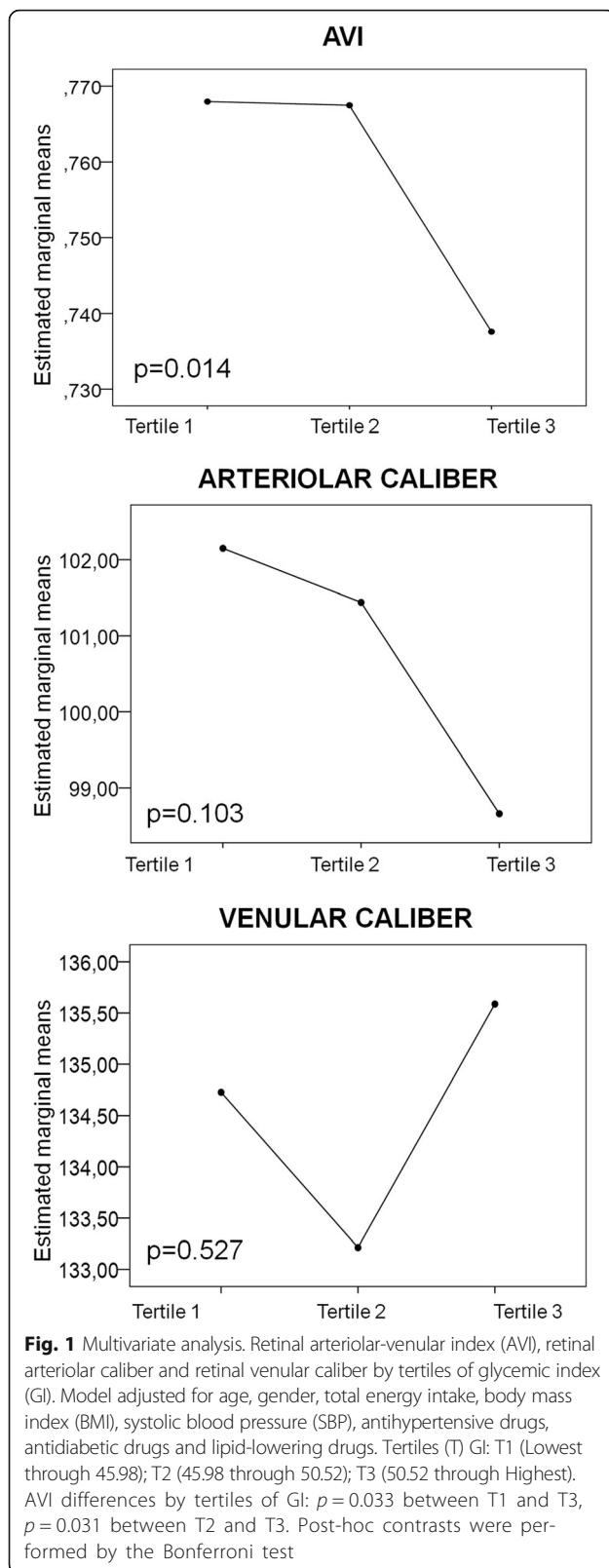
In the multivariate analysis, AVI showed a significant difference between tertiles of GI, after adjusting for potential confounders. There were no differences in the case of the retinal arteriolar or venular caliber. As illustrated by Fig. 1, lower AVI values were observed among individuals in the third tertile of GI (i.e., the highest) while the greatest were found among those in the first tertile of GI (i.e., the lowest) (an estimated marginal mean of 0.738 vs. 0.768, $p = 0.014$). Furthermore, a tendency towards reduction of the arteriolar caliber among subjects of the highest tertiles of GI was revealed. A

Table 1 Baseline characteristics

	Mean or n/SD or %
Age	51.6 (10.4)
Sex (% females)	193 (64.3)
Hypertension (n, %)	77 (25.7)
Type 2 Diabetes (n, %)	13 (4.3)
Dyslipidemia (n, %)	84 (28.0)
Obesity, BMI > 30 (n, %)	73 (24.3)
Smoking (n, %)	83 (27.7)
Antihypertensive drugs (n, %)	62 (20.7)
Antidiabetic drugs (n, %)	13 (4.3)
Lipid-lowering drugs (n, %)	42 (14.0)
Systolic blood pressure (mmHg)	121.3 (16.4)
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.3 (10.2)
Heart rate (bpm)	67.7 (10.6)
BMI (Kg/m^2)	27.3 (4.6)
Waist circumference (cm)	92.9 (12.4)
Serum glucose (mg/dl)	85.3 (11.4)
HbA1c (%)	5.4 (0.4)
Total cholesterol (mg/dl)	200.5 (32.1)
Triglycerides (mg/dl)	99.7 (46.6)
Total energy (Kcal/day)	2547.9 (757.0)
Total fat (g/day)	105.7 (36.5)
Protein (g/day)	110.0 (28.9)
Carbohydrates (g/day)	274.7 (97.7)
GI (%)	47.8 (5.5)
Arteriolar caliber (μm)	100.8 (11.4)
Venular caliber (μm)	134.6 (14.5)
AVI	0.76 (0.08)

Data for qualitative variables are expressed as n (%) and quantitative variables as mean \pm standard deviation

BMI body mass index, GI glycemic index, AVI retinal arteriolar-venular index



subanalysis was performed in hypertensive ($n = 77$) and dyslipidemic individuals ($n = 84$), using the same model adjustment than in the overall sample. We found the lowest AVI in the third tertile of GI (the highest) in dyslipidemic subjects. However the differences did not reach statistical significance ($p = 0.085$). Also, we have not found significant differences in hypertensive subjects ($p = 0.500$).

Discussion

The results of our study show that a higher dietary GI implies lower AVI values in a sample of adults, after multivariable adjustment. This suggests that the protective effect from low GI food consumption against vascular disease could partly explain the changes in retinal microvasculature. To our knowledge, high GI diets had never been linked to lower AVI values in the adult population. It has been postulated that a smaller AVI reflects generalized arteriolar narrowing and predicts the risk of CVD [13]. These data highlight the potential role of low GI diets in the intervention strategies for reducing cardiovascular risk (CVR).

We conducted an analysis of covariance (ANCOVA) to control the effect of certain confounding variables that was not possible to control due to the type of the experimental design. Therefore, we believe that the results are consistent and independent of the influence of age, gender and other variables used in the model. Our findings indicate that dietary GI has a greater influence on retinal arteriolar-venular ratio than on arteriole or venule caliber separately. These data are similar to those collected by Lim et al. [14], who reported no significant associations between the caliber of retinal vessels and carbohydrate or sugar intake in schoolchildren. In contrast, a later study of 2,353 12-y-old children recorded, in girls, a narrowing of the retinal arterioles and a widening of its venules with increasing dietary GI [4]. Previously, Kaushik et al. [5] had found an association between higher dietary GI and wider retinal venular caliber in person 50 years and older. A possible explanation for this inconsistency with our results might be the use of different methods for assessing the retinal vessels caliber. However, in coincidence with our study, these authors observed a trend to a decreased retinal arteriolar caliber as dietary GI increased, despite their larger sample.

The limitations of our study include the fact that the cross-sectional design prevents the establishment of causal relationships between dietary GI and retinal microvasculature, GI was estimated using a self-administered questionnaire that had not been specifically developed to elucidate it and retinal microvasculature was assessed from two vessels (an arteriole and a venule) as described above.

Conclusions

In conclusion, a high dietary GI implies lowering AVI values in adults regardless of age, gender and other confounding variables. Further longitudinal studies would be needed to confirm the observed relationship.

Abbreviations

ANCOVA: Analysis of covariance; AVI: Arteriolar-venular index; BMI: Body mass index; BP: Blood pressure; CVD: Cardiovascular diseases; CVR: Cardiovascular risk; EVIDENT: Lifestyles and vascular aging; FFQ: Food frequency questionnaire; GI: Glycemic index; GL: Glycemic load; SBP: Systolic blood pressure; μm : Micrometers

Acknowledgments

We are grateful to all professionals participating in the EVIDENT II study (Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP)). Coordinating center: L. García-Ortiz, JI. Recio-Rodríguez, MA. Gómez-Marcos and MC. Patino-Alonso. Primary Care Research Unit of La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain.

Participating centers:

La Alamedilla Health Center, (Health Service of Castilla and León): E. Rodríguez-Sánchez, JA. Maderuelo-Fernández, JA. Iglesias-Valiente, D. Pérez-Arechaederra, S. Mora-Simón, C. Agudo-Conde, MC. Castaño-Sánchez, C. Rodríguez-Martín, B. Sánchez-Salgado, A. de Cabo-Laso, R. Alonso-Domínguez, N. Sánchez-Aguadero.

Passeig de Sant Joan Health Center, (Catalan Health Service): C. Martín-Cantera, J. Canales-Reina, E. Rodrigo-de Pablo, ML. Lasosa-Medina, MJ. Calvo-Aponte, A. Rodríguez-Franco, C. Martín-Borras, A. Puig-Ribera, R. Colominas-Garrido, E. Puigdomenech Puig, Ca N'Oriac Health Center, (Catalan Health Service): M. Romaguera-Bosch. Sant Roc Health Center, (Catalan Health Service): N. Curos-Bernet, P. Martínez-Visa.

Rio Tajo Health Center, (Castilla-La Mancha Health Service): Y. Schmolling-Guinovart, B. Rodríguez-Martín, A. Fernández-del Río, JA. Fernández, JB. Calderón-Ubeda, JL. Menéndez-Obregón, A. Segura-Fragoso, C. Zabala-Baños, V. Martínez-Vizcaíno, M. Martínez-Andrés

Casa de Barco Health Center, (Health Service of Castilla and León): C. Fernández-Alonso, A. Gómez-Arranz, A. de la Cal-de la Fuente, M. Menéndez-Suarez, I. Repiso-Gento. San Pablo Health Center, (Health Service of Castilla and León): I. Arranz-Hernando, MI. Pérez-Concejo, MA. Alonso-Manjarres, M. Eugenia-Villarroya, MJ Arribas de Rodrigo, M. Pérez-de Lis, M. de Arriba-Gómez, M. López-Arroyo.

Torre Ramona Health Center, (Health Service of Aragon): N. González-Viejo, JF. Magdalena-Belio, L. Otegui-Ilarduya, FJ. Rubio-Galán, A. Melguizo-Bejar, I. Sauras-Yera, MJ. Gil-Train, M. Iribarne-Ferrer, O. Magdalena-González, MA. Lafuente-Ripolles.

Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service-Osakidetza: G. Grandes, A. Sanchez, V. Arce, MS. Arieteleanizbeaskoa, N. Mendizabal, E. Iturregui-San Nicolas.

CGB Computer Company, Salamanca, Spain, contributed to the technical development of APP EVIDENT II. C. González-Blanco, P. Sánchez-Álvarez, JA. Rodríguez-Valle.

Funding

This work was supported by grants funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (FIS: PI13/00618, PI13/01526, PI13/00058, PI13/01635, PI13/02528, PI12/01474; RETICS: RD12/0005, RD16/0007), Regional Health Management of Castilla and León (GRS 1191/B/15, GRS 909/B/14, GRS 770/B/13) and the Infosalud Foundation.

Availability of data and material

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Authors' contributions

NS. interpreted results, prepared the manuscript draft and corrected the final version of the manuscript. LG, JIR and MAG participated in the study design, interpretation of results and manuscript review. RA and MCP performed all the analytical methods, interpretation of results and manuscript review. MJC and YS contributed to data collection and manuscript review. All the authors

reviewed and approved the final version of the manuscript. NS is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the independent ethics committee of the Health Area of Salamanca (Spain) and all participants gave written informed consent according to the recommendations of the Declaration of Helsinki.

Author details

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ²Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ³Department of Statistics, University of Salamanca, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ⁴Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Medicine, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ⁵Passeig de Sant Joan Health Center, Catalan Health Service, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Barcelona, Spain. ⁶Rio Tajo Health Center, Castilla-La Mancha Health Service, University of Castilla-La Mancha, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Talavera de la Reina, Spain. ⁷Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ⁸Primary care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Avda. Comeneros N° 27, 37003 Salamanca, Spain.

Received: 18 July 2016 Accepted: 12 October 2016

Published online: 18 October 2016

References

- Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:237s–43s.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2012;223:491–6.
- Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology.* 2005;65:1005–9.
- Gopinath B, Flood VM, Wang JJ, Smith W, Rochtchina E, Louie JC, Wong TY, Brand-Miller J, Mitchell P. Carbohydrate nutrition is associated with changes in the retinal vascular structure and branching pattern in children. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1215–22.
- Kaushik S, Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand-Miller J, Mitchell P. Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality. *Stroke.* 2009;40:206–12.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006;114:597–605.
- Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:70–6. quiz 266–267.

8. Huffman KM, Orenduff MC, Samsa GP, Houmard JA, Kraus WE, Bales CW. Dietary carbohydrate intake and high-sensitivity C-reactive protein in at-risk women and men. *Am Heart J*. 2007;154:962–8.
9. Recio-Rodríguez JI, Martín-Cantera C, González-Viejo N, Gómez-Arranz A, Arieteleanizbeascoa MS, Schmolling-Guinovart Y, Maderuelo-Fernández JA, Pérez-Arechaederra D, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L. Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): study protocol. *BMC Public Health*. 2014;14:254.
10. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22:512–9.
11. García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Parra-Sánchez J, González Elena LJ, Patiño-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E, Gómez-Marcos MA. A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of measures and their relationship with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2012;30:770–7.
12. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. 2004;111:1183–90.
13. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2129–34.
14. Lim LS, Cheung N, Saw SM, Yap M, Wong TY. Does diet influence the retinal microvasculature in children? *Stroke*. 2009;40:e473–474. author reply e475–476.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Discusión

El consumo habitual de desayuno se ha vinculado con un menor riesgo de ECV (40, 41) y un mejor rendimiento cognitivo (42). Además, se ha descrito que el aumento de la rigidez arterial predice el declive de la función cognitiva (233). Dada la alta prevalencia mundial de ECV y su estrecha relación con el deterioro cognitivo, en esta Tesis Doctoral se han investigado simultáneamente los efectos postprandiales de desayunos con alto y bajo IG en los parámetros vasculares y las habilidades cognitivas.

Existe evidencia creciente que respalda la asociación entre la respuesta glucémica postprandial y las funciones cognitiva y vascular (212, 234). Sin embargo, hasta el momento, se han reportado resultados contradictorios sobre el efecto del desayuno en las respuestas vasculares y hemodinámicas (180, 181). A ese respecto, en este trabajo se observó una tendencia hacia un incremento del IA, la PP y la FC tras el consumo de un desayuno de AIG. Del mismo modo, los datos disponibles actualmente acerca del impacto del IG del desayuno sobre el funcionamiento cognitivo en adultos son escasos, existiendo una falta de consenso entre los mismos (44, 215). En este sentido, los hallazgos del presente trabajo indican que el rendimiento en la memoria verbal (inmediata y demorada), la atención y la fluidez fonológica tiende a ser mejor después de la ingesta de un desayuno de BIG.

Por otro lado, los cambios en el calibre de los vasos de la retina, reconocidos como predictores del desarrollo de eventos cardiovasculares (89-92), se han asociado con algunos componentes dietéticos (102, 103, 106). Por ello, en esta Tesis Doctoral se ha estudiado la influencia crónica del IG, a través del análisis de la relación entre la microcirculación retiniana y el IG dietético, encontrando que los valores más bajos de AVI se dan entre los sujetos del tercil superior de IG; y, los más altos entre aquellos situados en el tercil inferior.

En definitiva, los resultados de este trabajo tienen aplicaciones e implicaciones para la población general. Concretamente, proporcionan información que podría emplearse para el diseño de nuevas intervenciones en términos de educación nutricional y mejora del rendimiento académico y laboral.

1. Efecto del índice glucémico del desayuno sobre la función vascular

El IG del desayuno influyó en la evolución de la mayoría de las respuestas postprandiales observadas. Aunque no se encontraron diferencias significativas en los parámetros vasculares cuando se compararon los cambios en cada uno de ellos después del consumo de desayunos de AIG y BIG, parece que el desayuno de AIG condujo a una respuesta más intensa en las concentraciones de glucosa e insulina en sangre y en el IA, la PP y la FC. Estos datos sugieren que un desayuno de BIG podría proporcionar respuestas vasculares agudas más favorables que un desayuno de AIG en adultos jóvenes sanos.

En consonancia con el presente trabajo, algunos autores han encontrado un aumento de la rigidez arterial o una alteración de la función endotelial en condiciones postprandiales, en adultos con sobrepeso u obesidad y con síndrome metabólico y/o diabetes tipo 2 (182, 183, 235). Dado que los seres humanos pasan la mayor parte del día en el estado postprandial, el cual ha sido identificado como proaterogénico (236), nuestros hallazgos pueden tener relevancia clínica en relación con el riesgo cardiovascular, ya que podrían proporcionar herramientas para el planteamiento de nuevos enfoques dietéticos orientados a la reducción de la rigidez arterial y la disfunción endotelial que se producen postprandialmente.

Pocos estudios han investigado los efectos sobre la función vascular de desayunos que difieren en su composición nutricional. El ensayo de Ahuja y cols. (180) reportó una FC más alta, así como valores significativamente más bajos de PA periférica y central, PP central, presión de aumento e IA, después de un desayuno ligero (aporte energético de 1301 kJ), comparado con la ingesta de agua ($p < 0,01$ para todas las diferencias). Asimismo, se han observado reducciones en la PAC y la PAD periférica tras el consumo de un desayuno rico en grasas saturadas (aporte energético de

450 kcal) ($p < 0,05$ para ambas medidas); mientras que la PP central y periférica, la VOP y la FC no difirieron significativamente (181). Una posible explicación para la discrepancia con nuestros resultados puede estar relacionada con la variedad de métodos utilizados para evaluar los parámetros vasculares y las diferencias en el contenido de macronutrientes de los desayunos experimentales. A este respecto, se conoce que las condiciones asociadas con un retraso del vaciamiento gástrico, como el volumen, las proteínas, la fibra o las grasas, atenúan la magnitud de las respuestas vasculares postprandiales (83).

En este estudio se muestra que las respuestas en el IA y la presión de aumento se vieron afectadas por el tipo de desayuno, sólo en hombres. Otros autores han informado ya de diferencias de género en las respuestas vasculares postprandiales (237, 238), lo cual se ha atribuido a aspectos fisiológicos, tales como la densidad capilar y el metabolismo oxidativo, en que los hombres y las mujeres de este grupo de edad difieren. No obstante, la falta de control del ciclo menstrual en las mujeres de nuestra población de estudio podría haber introducido variabilidad (239), enmascarando otros posibles efectos específicos del sexo.

Hasta donde sabemos, este trabajo es el primero en mostrar que desayunos con distinto IG pueden afectar de forma diferente a los parámetros vasculares. La mayor intensidad de la respuesta vascular inducida por el desayuno de AIG podría explicarse, en parte, por el aumento de la actividad nerviosa simpática y la resistencia periférica que se da en el estado postprandial (240). Sin embargo, los mecanismos por los que ocurren las diversas respuestas vasculares postprandiales aún están poco claros. Un cuerpo de evidencia creciente sugiere que la hiperglucemia postprandial promueve la disfunción endotelial, al inducir estrés oxidativo (241, 242); mientras que la hiperinsulinemia tendría efectos beneficiosos sobre la función vascular (243, 244). En

este estudio, los participantes permanecieron relativamente normoglucémicos, incluso con el desayuno de AIG, con lo que los cambios vasculares agudos descritos pueden haber estado mediados por factores distintos de las respuestas glucémicas. En este sentido, las correlaciones inversas observadas entre los cambios en la insulina y las PPs, tras el desayuno de BIG, podrían indicar una contribución de la insulinemia en las respuestas vasculares provocadas por cada desayuno. En esta línea van los resultados de Greenfield y cols., quienes demostraron que la magnitud de la respuesta insulínica inducida por el contenido en carbohidratos de una comida fue un determinante importante de la rigidez arterial postprandial (234).

Por lo tanto, el presente trabajo tiene implicaciones de cara a la investigación futura, ya que se precisan más estudios de intervención para aclarar si la influencia del IG del desayuno en los parámetros vasculares se mantiene a lo largo del día o, incluso, de forma crónica, durante semanas; así como para identificar los mecanismos subyacentes.

2. Efecto del índice glucémico del desayuno sobre el rendimiento cognitivo

Los hallazgos de esta investigación no revelaron diferencias significativas en los rendimientos cognitivos en respuesta al consumo de desayunos de AIG y BIG. Sin embargo, parece que el desayuno de AIG fue menos ventajoso para la memoria verbal inmediata y demorada, la fluidez fonológica y la atención. Estos datos sugieren que un desayuno de BIG podría proporcionar respuestas cognitivas agudas más favorables que un desayuno de AIG en adultos jóvenes sanos.

Sólo unos pocos autores han investigado el impacto del contenido glucémico del desayuno en el rendimiento cognitivo de los adultos. En línea con nuestros resultados, Lamport y cols. encontraron que la CG del desayuno no afectaba a la memoria verbal inmediata o demorada ni a las funciones ejecutivas en adultos con diabetes tipo 2 o mujeres obesas de mediana edad (212, 213). Por el contrario, otros estudios han proporcionado evidencia en favor de los desayunos de BIG, mostrando un efecto positivo en la memoria verbal y de trabajo, la atención selectiva o las funciones ejecutivas (208, 210, 211, 214). No obstante, los datos disponibles actualmente son inconsistentes e insuficientes para establecer conexiones causales entre el IG del desayuno y el funcionamiento cognitivo a corto plazo (42, 44, 199, 203, 215). Las posibles explicaciones para esta variabilidad en los resultados podrían derivarse de la heterogeneidad en las edades de los participantes, la diversidad de pruebas utilizadas para evaluar las habilidades cognitivas, las discrepancias en la distribución temporal de las pruebas cognitivas o las muestras de sangre y las diferencias en el contenido nutricional de los desayunos experimentales (215). A este respecto, la composición del desayuno puede afectar a las respuestas cognitivas postprandiales de forma directa, al inducir alteraciones metabólicas y hormonales (209); y, de forma indirecta, al influir en

la sensación subjetiva de saciedad, capaz de modificar el estado anímico, de alerta y motivacional (245).

En el presente trabajo, la influencia del IG del desayuno en las respuestas cognitivas postprandiales se restringió a la memoria verbal inmediata. Esto es congruente con el estudio de Nabb y Benton en estudiantes universitarias, donde se encontró que los desayunos de baja CG se asociaban con mejor memoria (209). De forma similar, Benton y cols. observaron que un desayuno de BIG aumentó la memoria verbal en adultos jóvenes sanos, comparado con un desayuno de AIG (208). Se puede inferir a partir de estos datos que la estabilidad de la glucosa y el perfil de insulina resultante afectan a ciertos aspectos de la función cognitiva. En concreto, se conoce que las concentraciones de glucosa e insulina en sangre ejercen un papel moderador en la disponibilidad de energía y neurotransmisores cerebrales (200-202). Aunque nuestros sujetos de estudio se mantuvieron normoglucémicos con todos los desayunos experimentales, la liberación postprandial de insulina fue más gradual para el desayuno de BIG que para el desayuno de AIG. Dado que se ha implicado a la insulina en la modulación del rendimiento cognitivo (203), la mejora aguda de la sensibilidad a la insulina presumiblemente inducida por un desayuno de BIG podría subyacer a nuestras observaciones (246, 247).

Así pues, la manipulación del IG del desayuno podría representar una herramienta dietética útil para mejorar el rendimiento cognitivo en el estado postprandial. Si bien, se requiere más investigación que clarifique la confiabilidad y sostenibilidad del efecto del IG del desayuno en la función cognitiva y los mecanismos responsables.

3. Relación entre el índice glucémico dietético y la microcirculación de la retina

Los resultados de este estudio muestran que un IG dietético más alto implica valores de AVI más bajos en una muestra de adultos, después de ajustar por múltiples variables de confusión. Se ha postulado que una reducción del AVI refleja estrechamiento arteriolar generalizado y predice el riesgo de ECV (248). Estos datos sugieren que el consumo de alimentos con bajo IG podría prevenir las alteraciones en la microcirculación retiniana y, por consiguiente, la enfermedad vascular; posiblemente, debido a sus efectos sobre la inflamación y el estrés oxidativo (249-251).

Debido al tipo de diseño experimental, hubo ciertos factores de confusión, tales como la edad, el género o el uso de fármacos, que no fue posible controlar, por lo que la comparación entre grupos fue realizada con el ANCOVA, donde se incluyeron como variables de ajuste. En este sentido, consideramos que los resultados son consistentes e independientes de la influencia de estas y otras covariables utilizadas en el modelo. Hasta donde sabemos, las dietas con alto IG no se han relacionado anteriormente con valores de AVI más bajos en población adulta. Los hallazgos de este trabajo indican que el IG dietético tiene una mayor influencia sobre el AVI que sobre el calibre de las arteriolas o las vénulas de la retina, por separado. Estos datos son similares a los observados por Lim y cols. (104), quienes informaron de una ausencia de asociación entre el calibre de los vasos retinianos y el consumo de carbohidratos o azúcares en escolares. Por el contrario, un estudio posterior con 2353 niños de 12 años incluidos identificó un estrechamiento arteriolar y un ensanchamiento venular a nivel de la retina conforme aumentaba el IG de la dieta, sólo en niñas (105). Del mismo modo, Kaushik y cols. encontraron una asociación entre un IG dietético más alto y un calibre venular retiniano más amplio en personas de 49 o más años (106). Una posible explicación para esta inconsistencia con nuestros resultados podría ser el uso de diferentes métodos para

evaluar el calibre de los vasos de la retina. Sin embargo, a pesar de su mayor tamaño muestral, los autores coinciden con este estudio en reportar una tendencia hacia una disminución del calibre arteriolar retiniano con el incremento del IG de la dieta.

En consecuencia, los hallazgos de la presente investigación destacan el papel potencial de las dietas de bajo IG en las estrategias de intervención para reducir el RCV. No obstante, se necesitan estudios longitudinales para confirmar la relación observada.

4. Limitaciones

En este estudio hay algunas limitaciones que deben ser reseñadas. En primer lugar, no se pudo cegar a los participantes porque recibieron productos de desayuno reales. En segundo lugar, la incapacidad para detectar diferencias significativas en las respuestas postprandiales podría explicarse por la inclusión de adultos jóvenes sanos, en quienes puede haber poco margen de mejora que observar. En tercer lugar, las diferencias en el volumen, el aporte energético y la distribución de macronutrientes entre las condiciones de desayuno podrían enmascarar los efectos agudos del IG sobre el rendimiento cognitivo y la función vascular. En último lugar, la posibilidad de que los desayunos experimentales induzcan cambios más allá de los 120 minutos permanece sin explorar.

Respecto al subanálisis del estudio EVIDENT II, el diseño transversal impide el establecimiento de relaciones causales entre el IG de la dieta y la microcirculación de la retina. Además, como se ha descrito anteriormente, el IG dietético se estimó utilizando un cuestionario auto-administrado no desarrollado específicamente para ello; y, la microcirculación retiniana se evaluó a partir de dos vasos (una arteriola y una vénula).

Conclusiones

- El IG del desayuno podría afectar a los parámetros vasculares en adultos jóvenes sanos. Las respuestas vasculares postprandiales tras el consumo de desayunos de alto y bajo IG fueron similares, aunque el desayuno de bajo IG parece tener un efecto más intenso sobre el IA, la PP y la FC.
- El IG del desayuno podría afectar al rendimiento cognitivo en adultos jóvenes sanos. Las respuestas cognitivas postprandiales tras el consumo de desayunos de alto y bajo IG fueron similares, aunque el desayuno de bajo IG parece conferir una ventaja en la memoria verbal (inmediata y demorada), la fluidez fonológica y la atención.
- En adultos jóvenes sanos, se observó una respuesta glucémica e insulínica más gradual tras la ingesta de un desayuno de bajo IG.
- En adultos, un elevado IG dietético se asoció a menores valores de AVI, con independencia de la edad, el sexo y otras variables de confusión; lo cual implica una microcirculación retiniana más envejecida.

Bibliografía

1. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, Gladman JT, Koenig JI, Moy CS, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cellular and molecular neurobiology*. 2016;36(2):281-8.
3. The World Health Report-Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 2009;169(7):659-69.
5. Nettleton JA, Polak JF, Tracy R, Burke GL, Jacobs DR, Jr. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(3):647-54.
6. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *International journal of epidemiology*. 2012;41(2):377-85.
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*. 2013;368(14):1279-90.
8. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(5):1189-96.

9. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*. 2004;292(12):1440-6.
10. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(2):221-7.
11. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, Sanchez F, Paez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Annals of internal medicine*. 2001;134(12):1115-9.
12. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *The British journal of nutrition*. 2008;100(1):159-65.
13. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(1):152-8.
14. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *The New England journal of medicine*. 2003;348(26):2599-608.

15. Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxen-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, et al. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2016;12(2):100-9.
16. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2015;6(2):154-68.
17. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Associations between Sleep, Cortisol Regulation, and Diet: Possible Implications for the Risk of Alzheimer Disease. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(4):679-89.
18. Smyth A, Dehghan M, O'Donnell M, Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Healthy eating and reduced risk of cognitive decline: A cohort from 40 countries. *Neurology*. 2015;84(22):2258-65.
19. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. 2016;7(5):889-904.
20. Knight A, Bryan J, Murphy K. Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in Western countries? New insights and future directions. *Ageing research reviews*. 2016;25:85-101.
21. Masana MF, Koyanagi A, Haro JM, Tyrovolas S. n-3 Fatty acids, Mediterranean diet and cognitive function in normal aging: A systematic review. *Experimental gerontology*. 2017;91:39-50.

22. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvado J, San Julian B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.
23. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, San Julian B, Sanchez-Tainta A, Corella D, et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized, trial. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(6):544-52.
24. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martinez-Gonzalez MA, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2015;175(7):1094-103.
25. Miller ER, 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(6):460-5.
26. Baum SJ, Kris-Etherton PM, Willett WC, Lichtenstein AH, Rudel LL, Maki KC, et al. Fatty acids in cardiovascular health and disease: a comprehensive update. *Journal of clinical lipidology*. 2012;6(3):216-34.
27. Yu D, Shu XO, Li H, Xiang YB, Yang G, Gao YT, et al. Dietary carbohydrates, refined grains, glycemic load, and risk of coronary heart disease in Chinese adults. *American journal of epidemiology*. 2013;178(10):1542-9.
28. Minoura A, Wang DH, Sato Y, Zou Y, Sakano N, Kubo M, et al. Association of dietary fat and carbohydrate consumption and predicted ten-year risk for developing coronary heart disease in a general Japanese population. *Acta medica Okayama*. 2014;68(3):129-35.

29. Yang EJ, Chung HK, Kim WY, Kerver JM, Song WO. Carbohydrate intake is associated with diet quality and risk factors for cardiovascular disease in U.S. adults: NHANES III. *Journal of the American College of Nutrition*. 2003;22(1):71-9.
30. Sonestedt E, Hellstrand S, Schulz CA, Wallstrom P, Drake I, Ericson U, et al. The association between carbohydrate-rich foods and risk of cardiovascular disease is not modified by genetic susceptibility to dyslipidemia as determined by 80 validated variants. *PloS one*. 2015;10(4):e0126104.
31. Zazpe I, Santiago S, Gea A, Ruiz-Canela M, Carlos S, Bes-Rastrollo M, et al. Association between a dietary carbohydrate index and cardiovascular disease in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2016;26(11):1048-56.
32. Roberts RO, Roberts LA, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, O'Connor HM, et al. Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;32(2):329-39.
33. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(9):e96-e121.
34. Uzhova I, Fuster V, Fernandez-Ortiz A, Ordovas JM, Sanz J, Fernandez-Friera L, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(15):1833-42.
35. Odegaard AO, Jacobs DR, Jr., Steffen LM, Van Horn L, Ludwig DS, Pereira MA. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes care*. 2013;36(10):3100-6.

36. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(5):1182-9.
37. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Radcliffe JD, O'Neil CE, Liu Y. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumed with overweight/obesity, abdominal obesity, other cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in young adults. *The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 1999-2006*. *Public health nutrition*. 2013;16(11):2073-82.
38. Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hirasawa R, Ibe Y, et al. Skipping breakfast and prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis. *Preventive medicine*. 2011;53(4-5):260-7.
39. van der Heijden AA, Hu FB, Rimm EB, van Dam RM. A prospective study of breakfast consumption and weight gain among U.S. men. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007;15(10):2463-9.
40. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation*. 2013;128(4):337-43.
41. Kubota Y, Iso H, Sawada N, Tsugane S. Association of Breakfast Intake With Incident Stroke and Coronary Heart Disease: The Japan Public Health Center-Based Study. *Stroke*. 2016;47(2):477-81.
42. Galioto R, Spitznagel MB. The Effects of Breakfast and Breakfast Composition on Cognition in Adults. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(3):576s-89s.

43. Maki KC, Phillips-Eakley AK, Smith KN. The Effects of Breakfast Consumption and Composition on Metabolic Wellness with a Focus on Carbohydrate Metabolism. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md). 2016;7(3):613s-21s.
44. Edefonti V, Rosato V, Parpinel M, Nebbia G, Fiorica L, Fossali E, et al. The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(2):626-56.
45. Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):237s-43s.
46. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(1):5-56.
47. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(3):362-6.
48. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015;25(9):795-815.
49. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. Glycaemic index methodology. *Nutrition research reviews*. 2005;18(1):145-71.

50. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(3):627-37.
51. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(12):e52182.
52. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):491-6.
53. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e000752.
54. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Dietary Glycemic Index and Glycemic Load Are Positively Associated with Risk of Developing Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(10):1991-2000.
55. Murakami K, McCaffrey TA, Livingstone MB. Associations of dietary glycaemic index and glycaemic load with food and nutrient intake and general and central obesity in British adults. *The British journal of nutrition*. 2013;110(11):2047-57.
56. Youn S, Woo HD, Cho YA, Shin A, Chang N, Kim J. Association between dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and the prevalence of obesity in Korean men and women. *Nutrition research (New York, NY)*. 2012;32(3):153-9.

57. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Jama*. 1997;277(6):472-7.
58. Dong JY, Zhang L, Zhang YH, Qin LQ. Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *The British journal of nutrition*. 2011;106(11):1649-54.
59. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*. 2013;36(12):4166-71.
60. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes care*. 2004;27(2):538-46.
61. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(3):437-43.
62. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(3):560-6.
63. Shikany JM, Tinker LF, Neuhouser ML, Ma Y, Patterson RE, Phillips LS, et al. Association of glycemic load with cardiovascular disease risk factors: the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2010;26(6):641-7.

64. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Rogers G, Yoshida M, Saltzman E, et al. Dietary carbohydrates and cardiovascular disease risk factors in the Framingham offspring cohort. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(2):150-8.
65. Hosseinpour-Niazi S, Sohrab G, Asghari G, Mirmiran P, Moslehi N, Azizi F. Dietary glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease risk factors: Tehran Lipid and Glucose Study. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(7):401-7.
66. Oxlund AL, Heitmann BL. Glycaemic index and glycaemic load in relation to blood lipids - 6 years of follow-up in adult Danish men and women. *Public health nutrition*. 2006;9(6):737-45.
67. Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *Journal of the American College of Nutrition*. 2006;25(2):155-63.
68. Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan AK, Finkel D, Pedersen NL. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging among dementia-free older adults. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2015;70(4):471-9.
69. Ibero-Baraibar I, Cuervo M, Navas-Carretero S, Abete I, Zulet MA, Martinez JA. Different postprandial acute response in healthy subjects to three strawberry jams varying in carbohydrate and antioxidant content: a randomized, crossover trial. *European journal of nutrition*. 2014;53(1):201-10.
70. Augustin LS, Chiavaroli L, Campbell J, Ezatagha A, Jenkins AL, Esfahani A, et al. Post-prandial glucose and insulin responses of hummus alone or combined with a carbohydrate food: a dose-response study. *Nutrition journal*. 2016;15:13.

71. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2014;33(5):889-94.
72. Radulian G, Rusu E, Dragomir A, Posea M. Metabolic effects of low glycaemic index diets. *Nutrition journal*. 2009;8:5.
73. Pal S, Lim S, Egger G. The effect of a low glycaemic index breakfast on blood glucose, insulin, lipid profiles, blood pressure, body weight, body composition and satiety in obese and overweight individuals: a pilot study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008;27(3):387-93.
74. Argiana V, Kanellos P, Makrilakis K, Eleftheriadou I, Tsitsinakis G, Kokkinos A, et al. The effect of consumption of low-glycemic-index and low-glycemic-load desserts on anthropometric parameters and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *European journal of nutrition*. 2015;54(7):1173-80.
75. Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Mitchell S, Sahye-Pudaruth S, Blanco Mejia S, et al. Effect of legumes as part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2012;172(21):1653-60.
76. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Ibarrola-Jurado N, Rabassa-Soler A, Diaz-Lopez A, Guasch-Ferre M, et al. Effect of the glycemic index of the diet on weight loss, modulation of satiety, inflammation, and other metabolic risk factors: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(1):27-35.

77. Goff LM, Cowland DE, Hooper L, Frost GS. Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(1):1-10.
78. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd004467.
79. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care*. 2003;26(8):2261-7.
80. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd006296.
81. Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, Villa CR, Kendall CW. The application of the glycemic index and glycemic load in weight loss: A review of the clinical evidence. *IUBMB life*. 2011;63(1):7-13.
82. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(8):699-706.
83. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *The British journal of nutrition*. 2004;92(2):335-40.
84. Lima ST, da Silva Nalin de Souza B, Franca AK, Salgado Filho N, Sichieri R. Dietary approach to hypertension based on low glycaemic index and principles of

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension): a randomised trial in a primary care service. *The British journal of nutrition*. 2013;110(8):1472-9.

85. Philippou E, Bovill-Taylor C, Rajkumar C, Vampa ML, Ntatsaki E, Brynes AE, et al. Preliminary report: the effect of a 6-month dietary glycemic index manipulation in addition to healthy eating advice and weight loss on arterial compliance and 24-hour ambulatory blood pressure in men: a pilot study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(12):1703-8.

86. Evans CEL, Greenwood DC, Threapleton DE, Gale CP, Cleghorn CL, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;105(5):1176-90.

87. Goñi Ruiz N, Martínez González MÁ, Salas Salvadó J, Buil Cosiales P, Díez Espino J, Martínez Vila E, et al. Asociación entre el índice glucémico o la carga glucémica y el grosor de la íntima media en pacientes con alto riesgo cardiovascular: análisis de una submuestra del ensayo PREDIMED. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;32:2319-30.

88. Cheung CY, Ikram MK, Sabanayagam C, Wong TY. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(5):1094-103.

89. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Jama*. 2002;287(9):1153-9.

90. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* (London, England). 2001;358(9288):1134-40.
91. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2010;41(7):1349-55.
92. Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology*. 2005;65(7):1005-9.
93. Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(9):2469-76.
94. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7457):79.
95. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Mitchell P, Daimon M, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation* (New York, NY : 1994). 2010;17(2):94-102.
96. Tikellis G, Arnett DK, Skelton TN, Taylor HW, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular hypertrophy in African Americans. the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of hypertension*. 2008;21(3):352-9.

97. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *Jama*. 2002;287(19):2528-33.
98. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BE, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(9):2949-54.
99. Lesage SR, Mosley TH, Wong TY, Szklo M, Knopman D, Catellier DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive decline: the ARIC 14-year follow-up study. *Neurology*. 2009;73(11):862-8.
100. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. Retinal vessel caliber and microvascular and macrovascular disease in type 2 diabetes: XXI: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1884-92.
101. Serre K, Sasongko MB. Modifiable lifestyle and environmental risk factors affecting the retinal microcirculation. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2012;19(1):29-36.
102. Kan H, Stevens J, Heiss G, Klein R, Rose KM, London SJ. Dietary fiber intake and retinal vascular caliber in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(6):1626-32.
103. Kaushik S, Wang JJ, Flood V, Liew G, Smith W, Mitchell P. Frequency of fish consumption, retinal microvascular signs and vascular mortality. *Microcirculation (New York, NY : 1994)*. 2008;15(1):27-36.

104. Lim LS, Cheung N, Saw SM, Yap M, Wong TY. Does diet influence the retinal microvasculature in children? *Stroke*. 2009;40(6):e473-4; author reply e5-6.
105. Gopinath B, Flood VM, Wang JJ, Smith W, Rochtchina E, Louie JC, et al. Carbohydrate nutrition is associated with changes in the retinal vascular structure and branching pattern in children. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(5):1215-22.
106. Kaushik S, Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand-Miller J, et al. Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality. *Stroke*. 2009;40(1):206-12.
107. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(6):1050-5.
108. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-46.
109. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging and disease*. 2014;5(2):109-13.
110. Oakley R, Tharakan B. Vascular hyperpermeability and aging. *Aging and disease*. 2014;5(2):114-25.
111. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *Journal of hypertension*. 2003;21(3):463-72.
112. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.

113. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(4):554-66.
114. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *Journal of hypertension*. 2004;22(8):1633-4; author reply 4.
115. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;37(5):1236-41.
116. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2002;39(1):10-5.
117. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
119. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.

120. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(10):2117-24.
121. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046-50.
122. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
123. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
124. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69(3):259-64.
125. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
126. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(3):434-8.

127. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2002;39(3):735-8.
128. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2005;26(24):2657-63.
129. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
130. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
131. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95(2):67-74.
132. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2010;27(5):203-10.
133. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.

134. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
135. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*. 1985;72(6):1257-69.
136. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(12):3815-23.
137. Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, Pearson A. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1867-76.
138. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *Journal of hypertension*. 2016;34(7):1237-48.
139. Pereira T, Maldonado J, Coutinho R, Cardoso E, Laranjeiro M, Andrade I, et al. Invasive validation of the Complior Analyse in the assessment of central artery pressure curves: a methodological study. *Blood pressure monitoring*. 2014;19(5):280-7.

140. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *International journal of epidemiology*. 1993;22(3):512-9.
141. Ding FH, Li Y, Zhang RY, Zhang Q, Wang JG. Comparison of the SphygmoCor and Omron devices in the estimation of pressure amplification against the invasive catheter measurement. *Journal of hypertension*. 2013;31(1):86-93.
142. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2013;62(6):1138-45.
143. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2010;28(10):2068-75.
144. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2011;58(5):825-32.
145. Costello BT, Schultz MG, Black JA, Sharman JE. Evaluation of a brachial cuff and suprasystolic waveform algorithm method to noninvasively derive central blood pressure. *American journal of hypertension*. 2015;28(4):480-6.
146. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial Wave Reflections and Incident Cardiovascular Events and Heart Failure: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2170-7.

147. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004;109(2):184-9.
148. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal*. 2010;31(15):1865-71.
149. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. *The Framingham Heart Study*. 2010;121(4):505-11.
150. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *Journal of human hypertension*. 2012;26(8):476-84.
151. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension*. 2002;15(1 Pt 1):24-30.
152. Garcia-Ortiz L, Garcia-Garcia A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):420-6.
153. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, Zamani P, Bolanos-Salazar JF, Chirinos DA, et al. Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *American journal of hypertension*. 2015;28(1):121-6.

154. Sahebkar A, Pecin I, Tedeschi-Reiner E, Derosa G, Maffioli P, Reiner Z. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2016;212:160-8.
155. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *American journal of hypertension*. 2016;29(4):448-57.
156. King DE, Everett CJ, Mainous AG, 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *American journal of hypertension*. 2006;19(8):796-800.
157. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9641):817-21.
158. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2313-21.
159. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Medical & biological engineering & computing*. 2006;44(12):1031-51.
160. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):122-31.

161. Ramirez-Villegas JF, Lam-Espinosa E, Ramirez-Moreno DF, Calvo-Echeverry PC, Agredo-Rodriguez W. Heart rate variability dynamics for the prognosis of cardiovascular risk. *PloS one*. 2011;6(2):e17060.
162. Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(5):2458-66.
163. Jarczok MN, Li J, Mauss D, Fischer JE, Thayer JF. Heart rate variability is associated with glycemic status after controlling for components of the metabolic syndrome. *International journal of cardiology*. 2013;167(3):855-61.
164. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2133-41.
165. Kardelen F, Akcurin G, Ertug H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2006;7(1):45-50.
166. Rodriguez-Colon SM, Li X, Shaffer ML, He F, Bixler EO, Vgontzas AN, et al. Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9:85.
167. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1995;26(5):808-14.

168. Okutucu S, Karakulak UN, Kabakci G. Circadian blood pressure pattern and cardiac autonomic functions: different aspects of same pathophysiology. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2011;11(2):168-73.
169. Rasic-Milutinovic ZR, Milicevic DR, Milovanovic BD, Perunicic-Pekovic GB, Pencic BD. Do components of metabolic syndrome contribute to cardiac autonomic neuropathy in non-diabetic patients? *Saudi medical journal*. 2010;31(6):650-7.
170. Hall M, Vasko R, Buysse D, Ombao H, Chen Q, Cashmere JD, et al. Acute stress affects heart rate variability during sleep. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(1):56-62.
171. Irwin MR, Valladares EM, Motivala S, Thayer JF, Ehlers CL. Association between nocturnal vagal tone and sleep depth, sleep quality, and fatigue in alcohol dependence. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(1):159-66.
172. Thayer JF, Verkuil B, Brosschot JF, Kampschroer K, West A, Sterling C, et al. Effects of the physical work environment on physiological measures of stress. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;17(4):431-9.
173. Loerbroks A, Schilling O, Haxsen V, Jarczok MN, Thayer JF, Fischer JE. The fruits of ones labor: Effort-reward imbalance but not job strain is related to heart rate variability across the day in 35-44-year-old workers. *Journal of psychosomatic research*. 2010;69(2):151-9.
174. Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Heart Rate Variability Characteristics in Sedentary Postmenopausal Women Following Six Months of Exercise Training: The DREW Study. *PloS one*. 2008;3(6):e2288.

175. Jovanovski E, Zurbau A, Vuksan V. Carbohydrates and Endothelial Function: Is a Low-Carbohydrate Diet or a Low-Glycemic Index Diet Favourable for Vascular Health? *Clin Nutr Res.* 2015;4(2):69-75.
176. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Rodrigo-De Pablo E, Cabrejas-Sanchez A, Arietaleanizbeaskoa MS, et al. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2014.
177. Buscemi S, Cosentino L, Rosafio G, Morgana M, Mattina A, Sprini D, et al. Effects of hypocaloric diets with different glycemic indexes on endothelial function and glycemic variability in overweight and in obese adult patients at increased cardiovascular risk. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2013;32(3):346-52.
178. Taylor JL, Curry TB, Matzek LJ, Joyner MJ, Casey DP. Acute effects of a mixed meal on arterial stiffness and central hemodynamics in healthy adults. *American journal of hypertension.* 2014;27(3):331-7.
179. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *International journal of cardiology.* 2007;114(1):50-6.
180. Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *The American journal of clinical nutrition.* 2009;90(2):298-303.
181. Murray T, Yang EY, Brunner G, Kumar A, Lakkis N, Misra A, et al. Postprandial effects on arterial stiffness parameters in healthy young adults. *Vasc Med.* 2015;20(6):501-8.

182. Lavi T, Karasik A, Koren-Morag N, Kanety H, Feinberg MS, Shechter M. The acute effect of various glycemic index dietary carbohydrates on endothelial function in nondiabetic overweight and obese subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(24):2283-7.
183. Gordin D, Saraheimo M, Tuomikangas J, Soro-Paavonen A, Forsblom C, Paavonen K, et al. Influence of Postprandial Hyperglycemic Conditions on Arterial Stiffness in Patients With Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(3):1134-43.
184. Keller J, Kahlhofer J, Peter A, Bosy-Westphal A. Effects of Low versus High Glycemic Index Sugar-Sweetened Beverages on Postprandial Vasodilatation and Inactivity-Induced Impairment of Glucose Metabolism in Healthy Men. *Nutrients*. 2016;8(12):E802.
185. Attuquayefio T, Stevenson RJ. A systematic review of longer-term dietary interventions on human cognitive function: Emerging patterns and future directions. *Appetite*. 2015;95:554-70.
186. Wesnes KA. Evaluation of techniques to identify beneficial effects of nutrition and natural products on cognitive function. *Nutrition reviews*. 2010;68 Suppl 1:S22-8.
187. de Jager CA, Dye L, de Bruin EA, Butler L, Fletcher J, Lamport DJ, et al. Criteria for validation and selection of cognitive tests for investigating the effects of foods and nutrients. *Nutrition reviews*. 2014;72(3):162-79.
188. Benton D, Winichagoon P, Ng TP, Tee ES, Isabelle M. Symposium on nutrition and cognition: towards research and application for different life stages. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2012;21(1):104-24.

189. Tulving E, Thomson DM. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*. 1973;80(5):352-73.
190. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*. 2012;63:1-29.
191. Levelt WJM, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*. 1999;22(1):1-38.
192. Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, et al. Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure? *Applied neuropsychology Adult*. 2016;23(1):29-34.
193. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*. 2014;5:772.
194. Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006;117(9):1885-901.
195. Carrasco M. Visual attention: the past 25 years. *Vision research*. 2011;51(13):1484-525.
196. Baddeley A. The central executive: a concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 1998;4(5):523-6.
197. Leh SE, Petrides M, Strafella AP. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):70-85.

198. Schneider W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*. 1977;84(1):1-66.
199. Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M. Breakfast and behavior in morning tasks: Facts or fads? *Journal of affective disorders*. 2017;224:16-26.
200. Messier C. Glucose improvement of memory: a review. *European journal of pharmacology*. 2004;490(1-3):33-57.
201. Pollitt E, Mathews R. Breakfast and cognition: an integrative summary. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(4):804s-13s.
202. Hoyland A, Dye L, Lawton CL. A systematic review of the effect of breakfast on the cognitive performance of children and adolescents. *Nutrition research reviews*. 2009;22(2):220-43.
203. Gilseman MB, de Bruin EA, Dye L. The influence of carbohydrate on cognitive performance: a critical evaluation from the perspective of glycaemic load. *The British journal of nutrition*. 2009;101(7):941-9.
204. Mahoney CR, Taylor HA, Kanarek RB, Samuel P. Effect of breakfast composition on cognitive processes in elementary school children. *Physiology & behavior*. 2005;85(5):635-45.
205. Benton D, Maconie A, Williams C. The influence of the glycaemic load of breakfast on the behaviour of children in school. *Physiology & behavior*. 2007;92(4):717-24.
206. Micha R, Rogers PJ, Nelson M. Glycaemic index and glycaemic load of breakfast predict cognitive function and mood in school children: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2011;106(10):1552-61.

207. Chugani HT. A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Preventive medicine*. 1998;27(2):184-8.
208. Benton D, Ruffin MP, Lassel T, Nabb S, Messaoudi M, Vinoy S, et al. The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;166(1):86-90.
209. Nabb S, Benton D. The influence on cognition of the interaction between the macro-nutrient content of breakfast and glucose tolerance. *Physiology & behavior*. 2006;87(1):16-23.
210. Nilsson A, Radeborg K, Bjorck I. Effects on cognitive performance of modulating the postprandial blood glucose profile at breakfast. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(9):1039-43.
211. Nilsson A, Radeborg K, Bjorck I. Effects of differences in postprandial glycaemia on cognitive functions in healthy middle-aged subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(1):113-20.
212. Lamport DJ, Chadwick HK, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. A low glycaemic load breakfast can attenuate cognitive impairments observed in middle aged obese females with impaired glucose tolerance. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24(10):1128-36.
213. Lamport DJ, Dye L, Mansfield MW, Lawton CL. Acute glycaemic load breakfast manipulations do not attenuate cognitive impairments in adults with type 2 diabetes. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2013;32(2):265-72.
214. Papanikolaou Y, Palmer H, Binns MA, Jenkins DJ, Greenwood CE. Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-

glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(5):855-62.

215. Philippou E, Constantinou M. The influence of glycemic index on cognitive functioning: a systematic review of the evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2014;5(2):119-30.

216. Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Gonzalez-Viejo N, Gomez-Arranz A, Arietaleanizbeascoa MS, Schmolling-Guinovart Y, et al. Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): study protocol. *BMC public health*. 2014;14:254.

217. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, et al. Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol. *BMC public health*. 2010;10:233.

218. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2013;31(10):1925-38.

219. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2017;35(1):5-26.

220. Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martín Rioboó E, Lobos-Bejarano JM, Villar Álvarez F, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *PAPPS 2016. Atención Primaria*. 2018;50(4):4-26.

221. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood pressure monitoring*. 2012;17(3):128-31.
222. Rey A. *L'Examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universitaire de France; 1964.
223. Shapiro DM, Harrison DW. Alternate forms of the AVLT: a procedure and test of form equivalency. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 1990;5(4):405-10.
224. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 2nd ed ed. New York: Oxford University Press; 1983.
225. Valencia NJ, Laserna JA, Pérez-García M, Orozco C, Miñán M, Garrido C, et al. Influencia de la escolaridad y el sexo sobre la ejecución en el FAS, nombrar animales y nombrar frutas. *Psicología Conductual*. 2000;8(2):283-95.
226. Reitan RM. *Trail Making Test: Manual for a administration and scoring*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
227. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Parra-Sanchez J, Gonzalez Elena LJ, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, et al. A new tool to assess retinal vessel caliber. Reliability and validity of measures and their relationship with cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2012;30(4):770-7.
228. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye

Study: methodology, correlation between eyes, and effect of refractive errors. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1183-90.

229. Schroder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas MI, Baena-Diez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public health nutrition*. 2012;15(4):618-26.

230. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. [Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain)]. *Gac Sanit*. 2013;27(3):254-7.

231. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Medicina clinica*. 2007;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.

232. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014;81(3):14-8.

233. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2016;67(1):171-5.

234. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). *International Journal of Cardiology*. 2007;114(1):50-6.

235. Kendall CW, West SG, Augustin LS, Esfahani A, Vidgen E, Bashyam B, et al. Acute effects of pistachio consumption on glucose and insulin, satiety hormones and endothelial function in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(3):370-5.

236. Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979;60(3):473-85.
237. Szinnai C, Mottet C, Gutzwiller JP, Drewe J, Beglinger C, Sieber CC. Role of gender upon basal and postprandial systemic and splanchnic haemodynamics in humans. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(5):540-4.
238. Schillaci G, Marchesi S, Siepi D, Lupattelli G, Vaudo G, Pasqualini L, et al. Gender differences in postprandial endothelial function. *The American journal of cardiology*. 2001;87(11):1323-5.
239. Adkisson EJ, Casey DP, Beck DT, Gurovich AN, Martin JS, Braith RW. Central, peripheral and resistance arterial reactivity: fluctuates during the phases of the menstrual cycle. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2010;235(1):111-8.
240. Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of intestinal blood flow. *J Surg Res*. 2000;93(1):182-96.
241. Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, Newman PA, LoGerfo FW, Veves A. Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *Journal of vascular surgery*. 1998;28(4):687-94.
242. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):146-54.

243. Baron AD, Brechtel G. Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *The American journal of physiology*. 1993;265(1 Pt 1):E61-7.
244. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(5 Suppl):S14-20.
245. Cooper SB, Bandelow S, Nevill ME. Breakfast consumption and cognitive function in adolescent schoolchildren. *Physiology & behavior*. 2011;103(5):431-9.
246. Gonzales MM, Tarumi T, Miles SC, Tanaka H, Shah F, Haley AP. Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(11):2131-7.
247. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Molecular and cellular endocrinology*. 2001;177(1-2):125-34.
248. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, et al. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(7):2129-34.
249. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605.
250. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(1):70-6; quiz 266-7.

251. Huffman KM, Orenduff MC, Samsa GP, Houmard JA, Kraus WE, Bales CW. Dietary carbohydrate intake and high-sensitivity C-reactive protein in at-risk women and men. *American heart journal*. 2007;154(5):962-8.

Anexos

Anexo I:
Cuestionario de recogida de datos



22003

"Efecto postprandial de desayunos de bajo y alto índice glucémico sobre la función vascular, insulínemia y rendimientos cognitivos. Ensayo clínico cruzado."



Orden de secuencia

Datos de contacto y datos personales

Sexo Varon Mujer

Fecha de nacimiento / /

NIF

Nombre

Apellido 1

Apellido 2

Tfno1

Tfno2

Datos sociodemográficos

Estado civil

soltero separado/divorciado

casado/cohabita viudo

¿Cuál es su situación laboral actual?

Está trabajando Trabaja pero tiene una baja laboral de mas de 3 meses Estudiante

Ama de casa Paro con subsidio Incapacidad permanente

Jubilado Paro sin subsidio

¿Qué tarea concreta realiza o realizaba?

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

Doctorado, Licenciado, Master Diplomado, Ingeniero tecnico Secundaria, bachillerato, FP

Escuela primaria No sabe leer ni escribir

Años de estudio



22003

2 / 4

Estilos de vida

Consumo de alcohol (última semana)

Vasos de vino (50 cc)

Vino tinto Otros vinos Cava

Cervezas

Tercios (330 cc) Quintos (125 cc)

Copas (coñac, whisky, vodka, otros licores)

Copas (40 cc) Chupitos (25 cc) Carajillos (25cc)

Tabaco

¿Fuma usted actualmente?

 nunca fumador ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador de 1 a 5 años sí, regularmente ex-fumador > de 5 años

SOLO FUMADORES Y EXFUMADORES

¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar? ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar?

¿Aproximadamente cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma o fumaba al día?

Cigarrillos Puros Pipas

Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

Días por semana (indique el número)

Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día Indique cuántos minutos por día

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos, o andar en bicicleta a velocidad regular?. No incluya caminar

Días por semana (indique el número)

Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día Indique cuántos minutos por día

5. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

Días por semana (indique el número)

Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día Indique cuántos minutos por día

7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día habil?

Indique cuántas horas por día Indique cuántos minutos por día



Diet Quality Index (DQI)

Se debe marcar con una X el recuadro que se corresponda con el consumo promedio anual de cada alimento.

Intentar ajustar las cantidades a las porciones que hay de cada alimento.

Frecuencia DIARIA del consumo de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos de una vez al día	1 vez al día	2 veces o más al día
Pan	1-2 rebanadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verdura/Ensalada	1 plato/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	1 pieza/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogurt o leche	1 unidad/taza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta o arroz	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aceite de oliva /girasol/colza	1 cucharada sopera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una bebida alcohólica	1 vaso/copa/bote	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales del desayuno	1 bol/plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frecuencia SEMANAL del consumo de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos 4 veces/sem.	4-6 veces/sem.	7 veces o más/sem.
Carne	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embutidos	1-3 rebanadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Queso	1 porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bollería/Pastelería	1-2 piezas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manteca/sebo	1 cucharada de café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros aceites vegetales	1 cucharada sopera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comida rápida	1 comida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frecuencia SEMANAL del consum de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos 2 veces/sem.	2-3 veces/sem.	4 veces o más/sem.
Pescado	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumbres	1 plato/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutos secos	1 puñado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Análítica

Creatinina (mg/dL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	C.H.C.M (g/dL)	<input type="text"/>
Colesterol total (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	A.D.E (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
Triglicéridos totales (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	Leucocitos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
Colesterol HDL (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	Neutrófilos (K/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Colesterol LDL (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	Linfocitos (K/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Eritrocitos (M/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>	Monocitos (K/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Hemoglobina (g/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	Eosinófilos (K/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Hematocrito (%)	<input type="text"/>	Basófilos (K/mcL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Volumen corpuscular medio (fL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	Plaquetas (K/mcL)	<input type="text"/>
Hemoglobina corpuscular media (pg)	<input type="text"/>	Volumen plaquetario medio (fL)	<input type="text"/> , <input type="text"/>

Exploración física

Talla cm Peso , Kg Cintura cm Cadera cm

	Primera		Segunda		Tercera	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Presión arterial derecha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Presión arterial izquierda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	



39117

ID 1 / 3

Visita / /

Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

Fecha última menstruación (solo mujeres) / /

Exploración física

Peso ,

	Primera		Segunda		Tercera	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Presión arterial dominante	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Frecuencia Cardíaca dominante	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

	Basal/Min 0	Min 60	Min 120
Glucosa (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
Insulinemia (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>



39117

ID 2 / 3

	Minuto -10	Minuto 0	Minuto 15	Minuto 30	Minuto 45
Sistole:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Diastole:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
TAM:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
FC:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tensión diferencial .	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Sistole (central)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Diastole (central)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
TD(central)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Gasto cardiaco:	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
RVPT	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Indice cardiaco:	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
ASC:	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
Tensión aumento:	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
AIx@75:	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Coefficiente reflexión:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
VOP:	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>



39117

ID

3 / 3

	Minuto 60	Minuto 75	Minuto 90	Minuto 105	Minuto 120
Sistole:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastole:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TAM:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
FC:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tensión diferencial	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sistole (central)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastole (central)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TD(central)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gasto cardiaco:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
RVPT	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Indice cardiaco:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ASC:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tensión aumento:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AIx@75:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Coefficiente reflexión:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
VOP:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**Visita 1**Tipo de desayuno Control Alto IG Bajo IG

PRIMERA MEDIDA (-10 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Pupitre	()	()	()	()
Pastor	()	()	()	()
Gorrión	()	()	()	()
Zapato	()	()	()	()
Pipa	()	()	()	()
Montaña	()	()	()	()
Gafas	()	()	()	()
Esponja	()	()	()	()
Lámina	()	()	()	()
Barco	()	()	()	()
Cordero	()	()	()	()
Fusil	()	()	()	()
Lápiz	()	()	()	()
Iglesia	()	()	()	()
Peces	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **F**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones
PARTE A	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
PARTE B	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	6-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	3-2-7-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-9-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	1-5-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-1-8-4-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-3-9-4-1-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-4-8-5-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-1-2-9-3-6-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-7-3-9-1-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	9-4-3-7-6-2-5-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-1-9-6-5-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
C	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)



4417

ID 1 / 2**Visita 1** Tipo de desayuno Control Alto IG Bajo IG

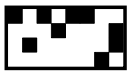
SEGUNDA MEDIDA (+60 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Tambor	()	()	()	()
Cortina	()	()	()	()
Campana	()	()	()	()
Café	()	()	()	()
Escuela	()	()	()	()
Padre	()	()	()	()
Luna	()	()	()	()
Jardín	()	()	()	()
Granjero	()	()	()	()
Sombrero	()	()	()	()
Nariz	()	()	()	()
Pavo	()	()	()	()
Color	()	()	()	()
Casa	()	()	()	()
Río	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **A**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones
PARTE A	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
PARTE B	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	4-8-9-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-9-4-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	6-8-7-2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-5-9-7-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-8-1-7-4-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-3-1-9-2-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-5-3-6-7-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-3-2-4-1-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	1-7-4-3-8-9-5-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-8-4-7-5-3-9-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
C	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PC - PC' = INTERFERENCIA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)

**Visita 1**Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

TERCERA MEDIDA (+120 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Libro	()	()	()	()
Flor	()	()	()	()
Tren	()	()	()	()
Alfombra	()	()	()	()
Prado	()	()	()	()
Arpa	()	()	()	()
Sal	()	()	()	()
Dedo	()	()	()	()
Manzana	()	()	()	()
Chimenea	()	()	()	()
Botón	()	()	()	()
Llave	()	()	()	()
Perro	()	()	()	()
Vaso	()	()	()	()
Sonajero	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez FonológicaTotal de palabras que empiecen por la letra S
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	1-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-9-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	6-4-3-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	4-2-7-3-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-5-8-3-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	6-1-9-4-7-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-9-2-4-8-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	5-9-1-7-4-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-7-9-3-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	5-8-1-9-2-6-4-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-8-2-9-5-1-7-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)

**Visita 2** Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

PRIMERA MEDIDA (-10 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Cuenco	()	()	()	()
Amanecer	()	()	()	()
Juez	()	()	()	()
Beca	()	()	()	()
Insecto	()	()	()	()
Avión	()	()	()	()
Condado	()	()	()	()
Piscina	()	()	()	()
Semilla	()	()	()	()
Oveja	()	()	()	()
Comida	()	()	()	()
Abrigo	()	()	()	()
Botella	()	()	()	()
Melocotón	()	()	()	()
Silla	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez FonológicaTotal de palabras que empiecen por la letra **C**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	6-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	3-2-7-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-9-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	1-5-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-1-8-4-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-3-9-4-1-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-4-8-5-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-1-2-9-3-6-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-7-3-9-1-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	9-4-3-7-6-2-5-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-1-9-6-5-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)



28643

ID

1 / 2

Visita 2

Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

SEGUNDA MEDIDA (+60 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Calle	()	()	()	()
Césped	()	()	()	()
Puerta	()	()	()	()
Brazo	()	()	()	()
Estrella	()	()	()	()
Esposa	()	()	()	()
Ventana	()	()	()	()
Ciudad	()	()	()	()
Alumno	()	()	()	()
Cabaña	()	()	()	()
Lago	()	()	()	()
Pipa	()	()	()	()
Piel	()	()	()	()
Fuego	()	()	()	()
Reloj	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **M**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)

**3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)**

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	4-8-9-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-9-4-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	6-8-7-2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-5-9-7-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-8-1-7-4-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-3-1-9-2-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-5-3-6-7-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-3-2-4-1-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	1-7-4-3-8-9-5-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-8-4-7-5-3-9-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)

Visita 2

Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

TERCERA MEDIDA (+120 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Bebé	()	()	()	()
Océano	()	()	()	()
Palacio	()	()	()	()
Labio	()	()	()	()
Bar	()	()	()	()
Vestido	()	()	()	()
Vapor	()	()	()	()
Moneda	()	()	()	()
Piedra	()	()	()	()
Ejército	()	()	()	()
Edificio	()	()	()	()
Amigo	()	()	()	()
Tormenta	()	()	()	()
Pueblo	()	()	()	()
Célula	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **L**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



32479

ID

--	--	--

2 / 2

3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	1-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-9-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	6-4-3-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	4-2-7-3-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-5-8-3-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	6-1-9-4-7-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-9-2-4-8-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	5-9-1-7-4-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-7-9-3-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	5-8-1-9-2-6-4-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-8-2-9-5-1-7-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)

Visita 3

Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

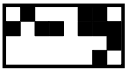
PRIMERA MEDIDA (-10 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Torre	()	()	()	()
Trigo	()	()	()	()
Reina	()	()	()	()
Azúcar	()	()	()	()
Hogar	()	()	()	()
Chico	()	()	()	()
Doctor	()	()	()	()
Campamento	()	()	()	()
Bandera	()	()	()	()
Carta	()	()	()	()
Maíz	()	()	()	()
Clavo	()	()	()	()
Ganado	()	()	()	()
Orilla	()	()	()	()
Cuerpo	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **P**
 (Registrar palabras en este espacio de abajo)



46849

ID 2 / 2

3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones
PARTE A	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
PARTE B	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	6-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	3-2-7-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-9-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	1-5-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-1-8-4-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-3-9-4-1-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-4-8-5-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-1-2-9-3-6-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-7-3-9-1-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	9-4-3-7-6-2-5-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-1-9-6-5-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
C	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PC	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
$(P \times C) / (P + C) = PC'$	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)



48431

ID

1 / 2

Visita 3 Tipo de desayuno Control Alto IG Bajo IG

SEGUNDA MEDIDA (+60 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Cielo	()	()	()	()
Dólar	()	()	()	()
Valle	()	()	()	()
Mantequilla	()	()	()	()
Vestíbulo	()	()	()	()
Diamante	()	()	()	()
Invierno	()	()	()	()
Madre	()	()	()	()
Navidad	()	()	()	()
Carne	()	()	()	()
Bosque	()	()	()	()
Oro	()	()	()	()
Planta	()	()	()	()
Dinero	()	()	()	()
Hotel	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Fluidez Fonológica

Total de palabras que empiecen por la letra **R**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



48431

ID

--	--	--

2 / 2

3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	4-8-9-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2-9-4-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	6-8-7-2-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-5-9-7-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	5-8-1-7-4-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-3-1-9-2-5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	8-5-3-6-7-2-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5-3-2-4-1-6-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	1-7-4-3-8-9-5-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-8-4-7-5-3-9-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)



48304

ID

1 / 2

Visita 3 Ti po de desayuno Control Alto IG Bajo IG

TERCERA MEDIDA (+120 MINUTOS)

1. Memoria Verbal

	I SI	II SI	III SI	Rec. Demorado SI
Molino	()	()	()	()
Tomate	()	()	()	()
Rostro	()	()	()	()
Espuma	()	()	()	()
Ballena	()	()	()	()
Teléfono	()	()	()	()
Galleta	()	()	()	()
Pozo	()	()	()	()
Bufanda	()	()	()	()
Lluvia	()	()	()	()
Instrumento	()	()	()	()
Cebolla	()	()	()	()
Servilleta	()	()	()	()
Naturaleza	()	()	()	()
Vehículo	()	()	()	()
Total Palabras Recordadas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Fluidez FonológicaTotal de palabras que empiecen por la letra **N**
(Registrar palabras en este espacio de abajo)



3. Atención y velocidad de procesamiento (Trail Making Test A y B)

	Tiempo (seg)	Nº de errores	Observaciones							
PARTE A	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PARTE B	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>					<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

4. Memoria de trabajo

DÍGITOS INVERSOS			
		ACIERTO	ERROR
1	1-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	5-8-2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6-9-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	6-4-3-9	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-2-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	4-2-7-3-1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	7-5-8-3-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	6-1-9-4-7-3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-9-2-4-8-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	5-9-1-7-4-2-8	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4-1-7-9-3-8-6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	5-8-1-9-2-6-4-7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3-8-2-9-5-1-7-4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Ha completado correctamente todas las categorías? Si No

5. Stroop

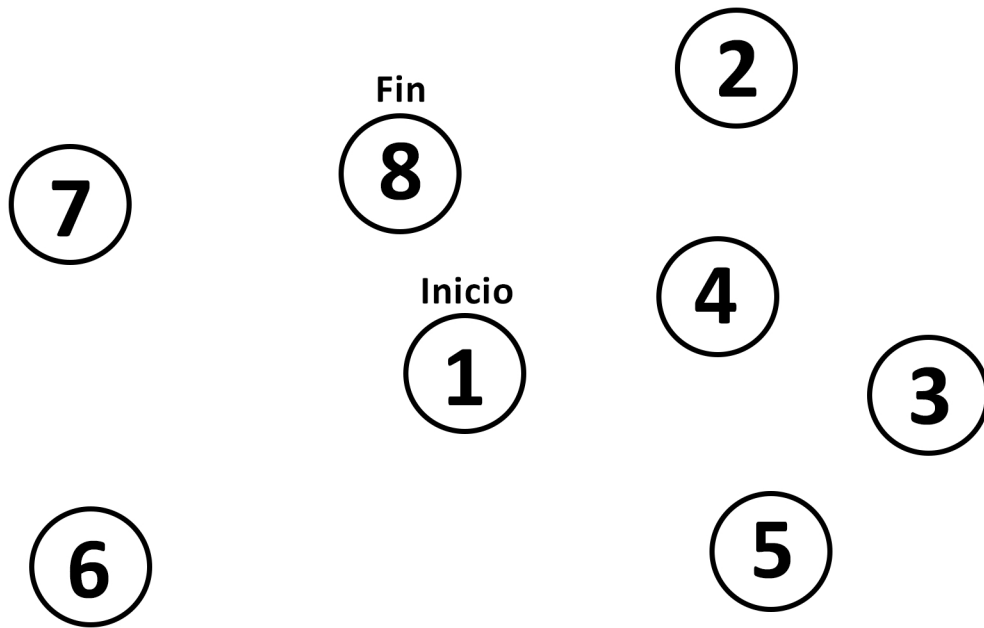
P	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
C	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
PC	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$(P \times C) / (P + C) =$ PC'	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				
$PC - PC' =$ INTERFERENCIA	<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

6. Memoria Verbal Demorada

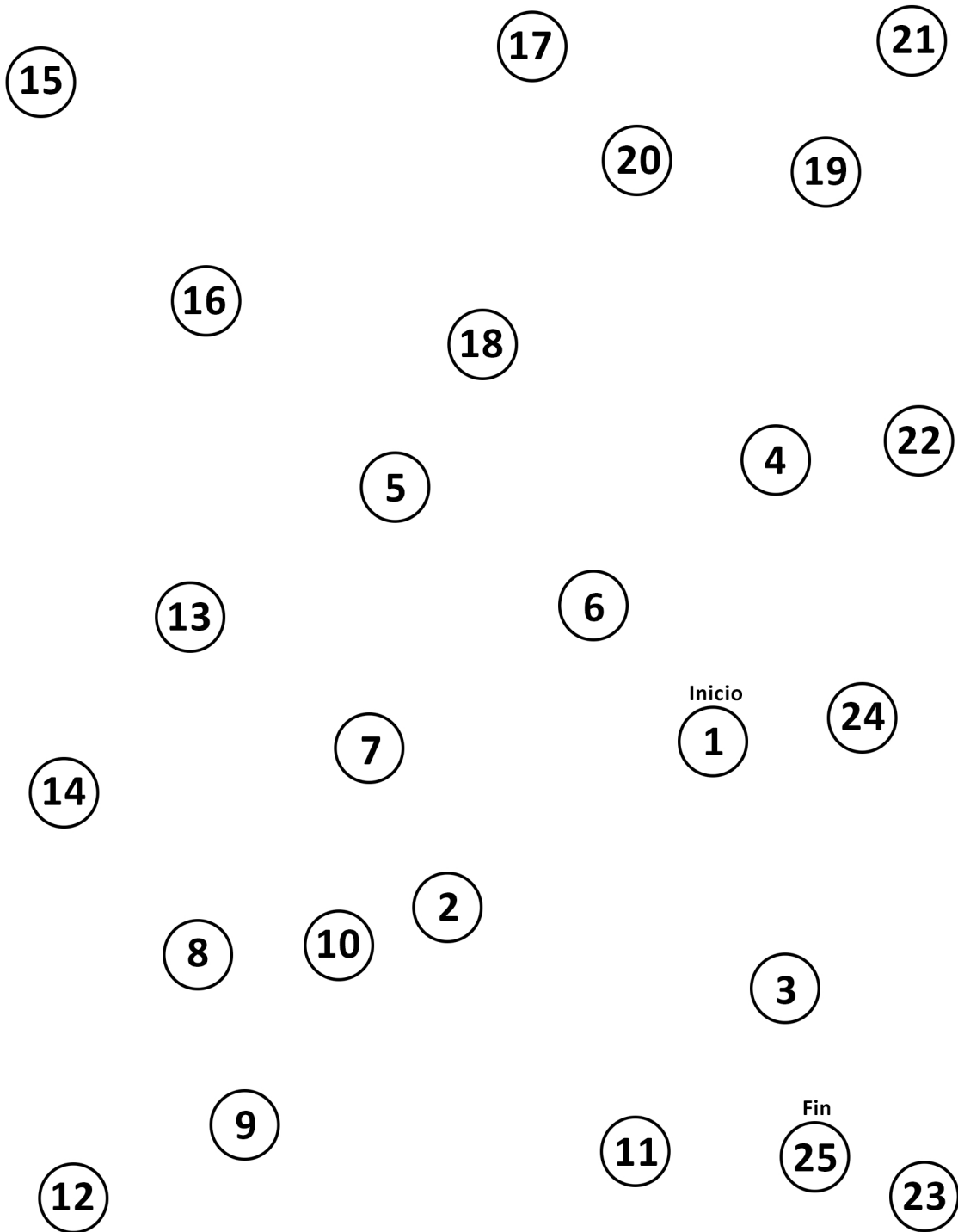
(Hacer el recuerdo de la lista de palabras del principio. Marcar respuestas en la primera tabla)

Anexo II:
Trail Making Test

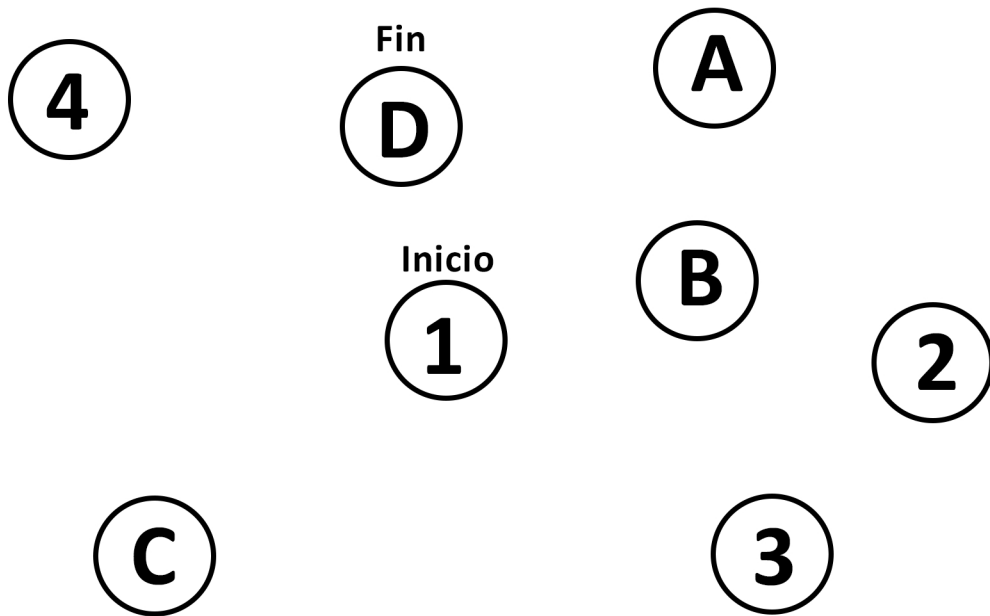
TRAIL MAKING TEST-A
EJEMPLO



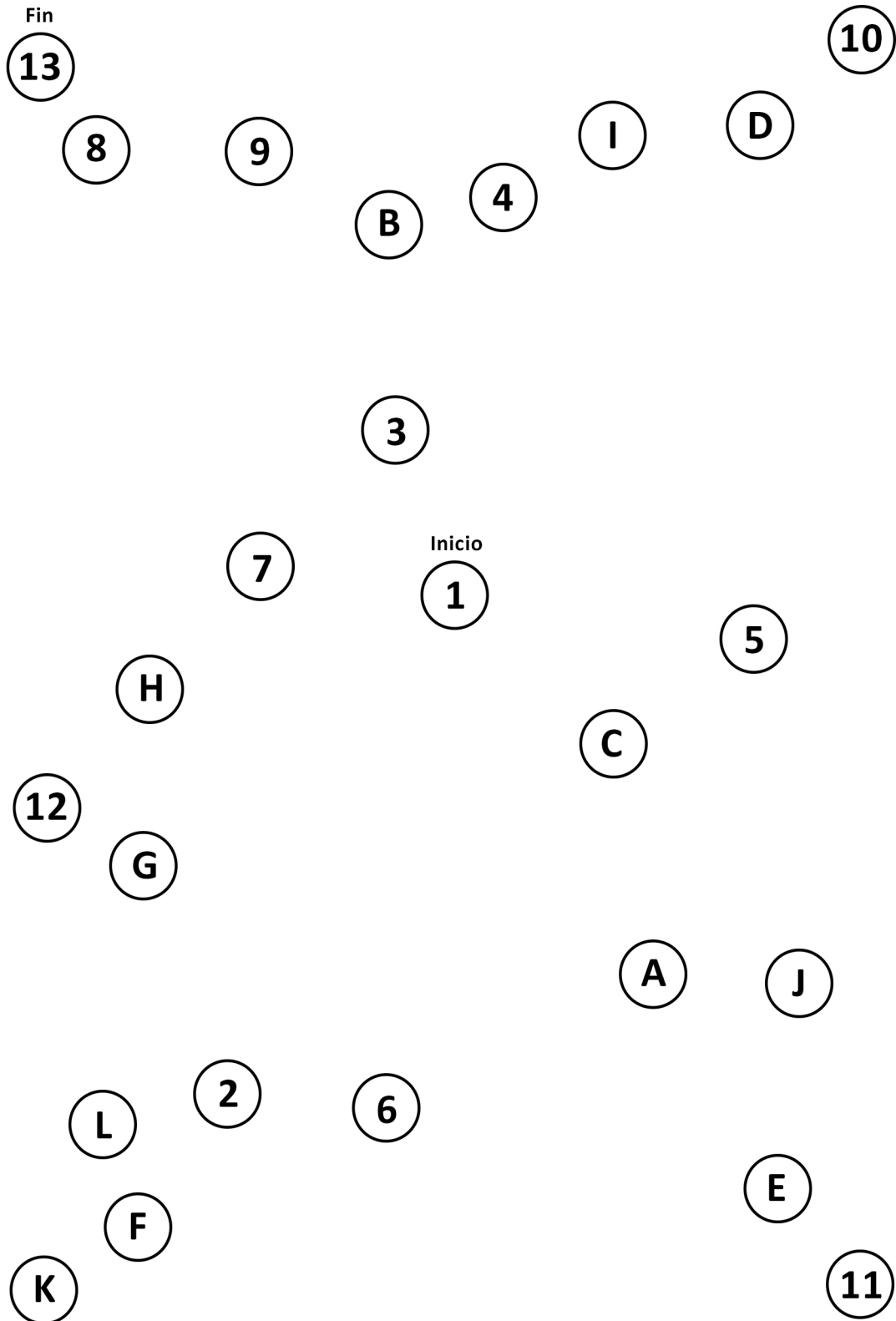
TRAIL MAKING TEST-A



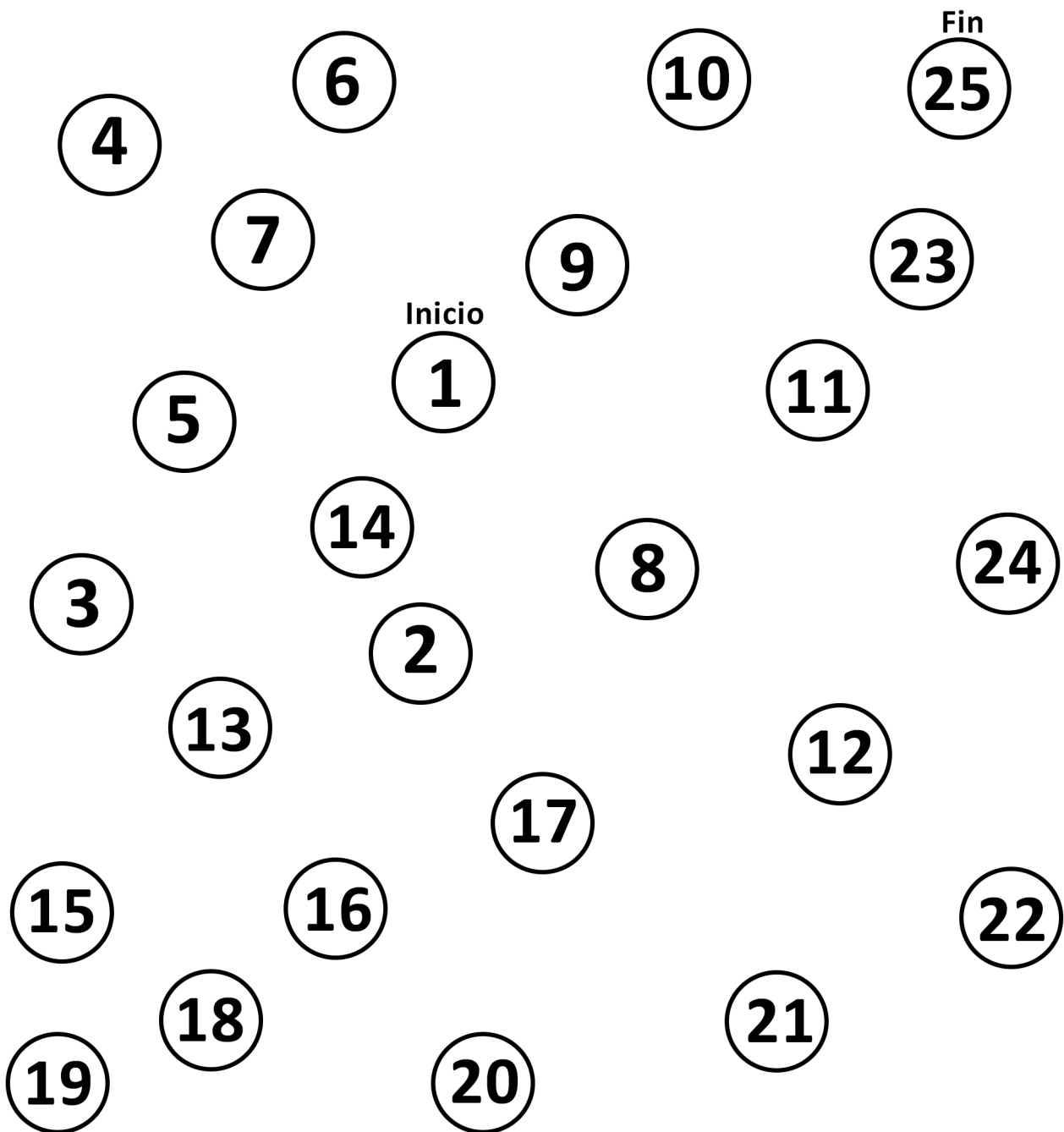
TRAIL MAKING TEST-B
EJEMPLO



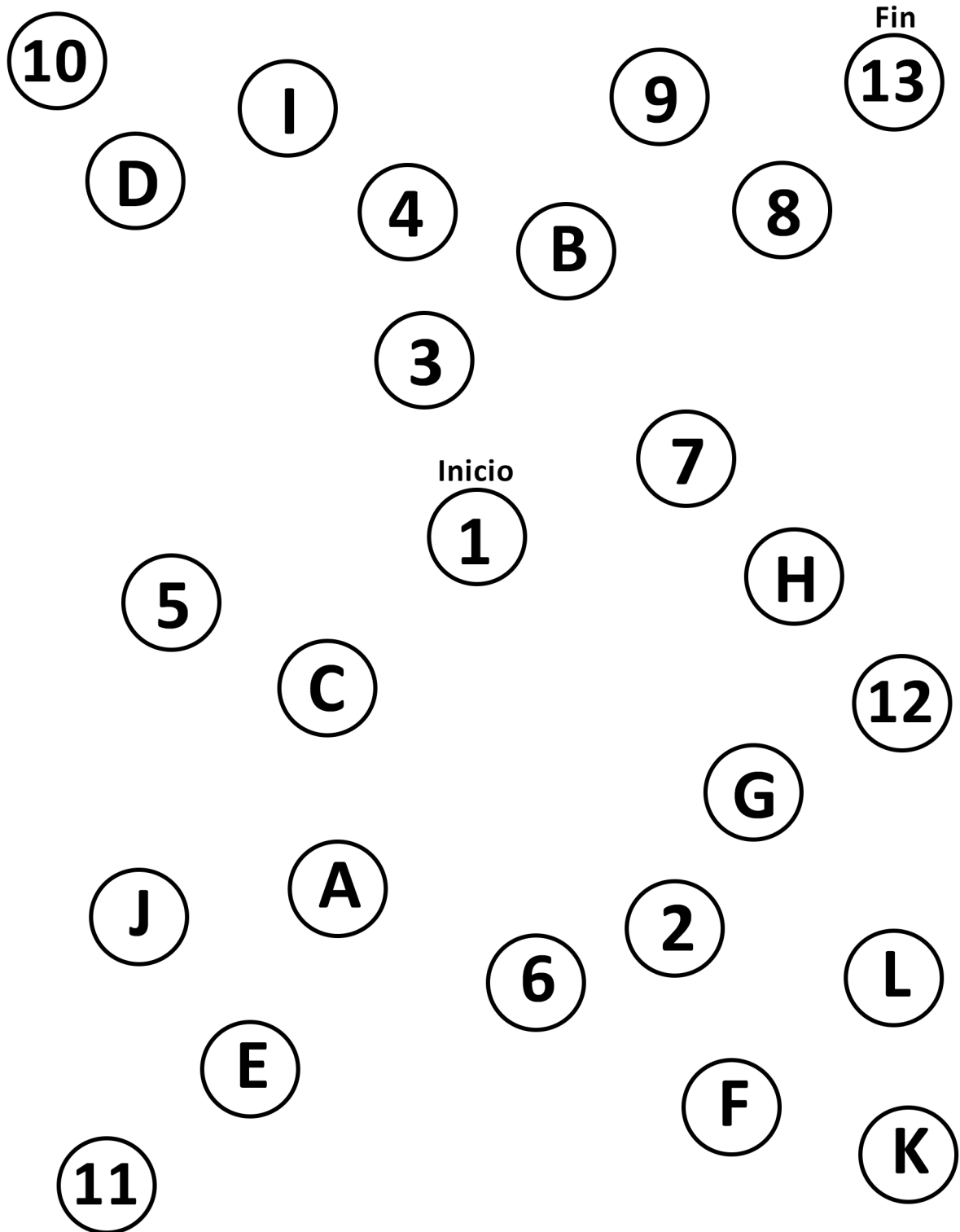
TRAIL MAKING TEST-B



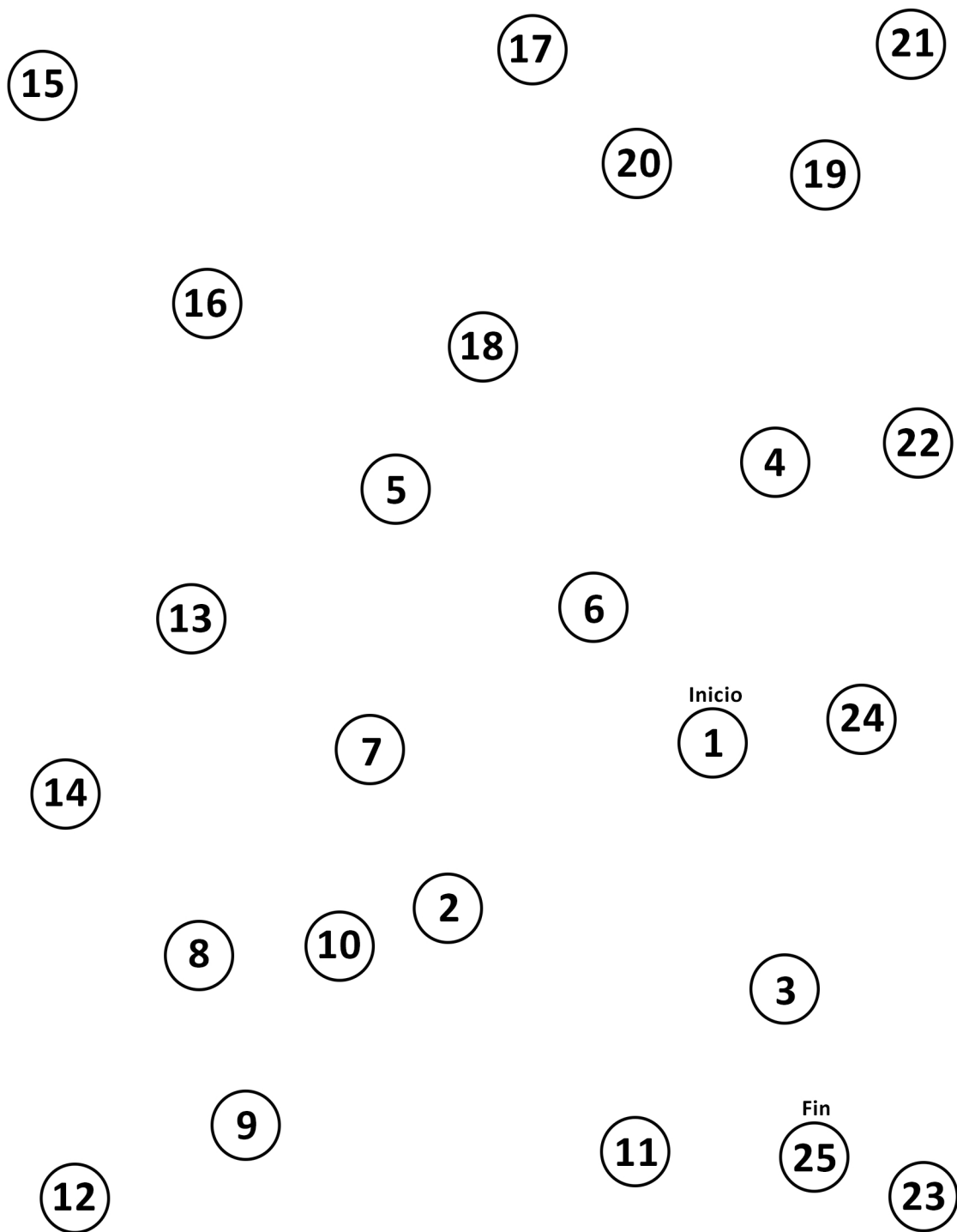
TMT-A



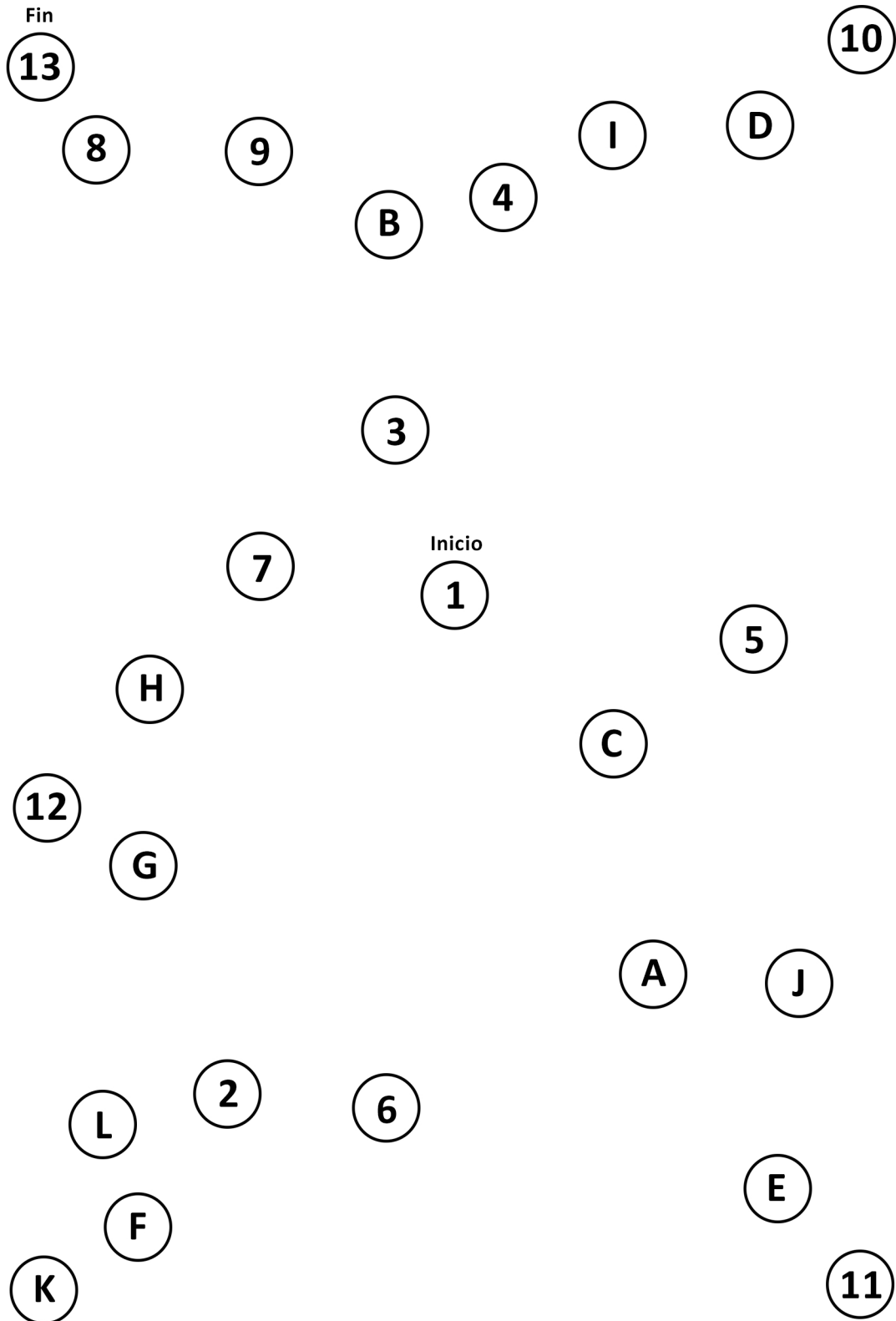
TMT-B



TRAIL MAKING TEST-A



TRAIL MAKING TEST-B



Anexo III:
**Hoja de información al participante y
consentimiento informado**

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL

Efecto postprandial de desayunos de bajo y alto índice glucémico sobre la función vascular, insulinemia y rendimientos cognitivos. Ensayo clínico cruzado.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de confirmar su participación, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y pregunte todas las dudas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio: Evaluar el efecto postprandial de desayunos de bajo y alto índice glucémico sobre la función vascular, valores de glucosa e insulina en sangre y rendimientos cognitivos en una muestra de adultos jóvenes sanos.

Procedimientos del estudio: El médico/investigador valorará si usted es un candidato adecuado para este estudio. Una vez haya otorgado su consentimiento y el investigador haya verificado que cumple los criterios para participar en el presente estudio, se le harán unas preguntas sobre su salud, actividad física y alimentación y se realizarán las exploraciones que se detallan a continuación: determinación de peso, talla, perímetro abdominal, presión arterial central y periférica. Durante el estudio tendrá que acudir tres veces a lo largo de tres semanas consecutivas. Cada una de estas tres visitas tendrá la misma estructura, comenzando por una medición de la presión arterial central y parámetros hemodinámicos centrales con un dispositivo automático (similar a un dispositivo de medida de la presión arterial) y una batería de 5 min aprox. para evaluar los rendimientos cognitivos. A continuación se realizará una analítica de sangre para determinar los valores plasmáticos de glucosa e insulina y se procederá a ingerir el desayuno asignado a cada semana que consistirá en lo siguiente: **Desayuno 1:** 350 ml. de agua a temperatura ambiente. **Desayuno 2.- Bajo índice glucémico:** 350 ml. de agua a temperatura ambiente, 1 manzana, 1 yogur desnatado sin azúcar, 3 nueces sin cáscara y 2 cuadrados de chocolate negro con el 72% de cacao. **Desayuno 3.- Alto índice glucémico:** 350 ml. de agua a temperatura ambiente, 1 zumo de uva, 2 rebanadas de pan blanco y 2 porciones de mermelada de fresa para untar. Una vez ingerido el desayuno correspondiente, se realizarán medidas de presión arterial central y parámetros hemodinámicos centrales con el mismo dispositivo mencionado anteriormente cada 15 min hasta dos horas después del desayuno. De la misma manera, a los 60 min y a los 120 min de la ingesta se realizará una nueva extracción de sangre, así como los test que evalúan los rendimientos cognitivos.

Beneficios y riesgos esperados: El beneficio para usted será conocer su presión arterial periférica y central, otros factores de riesgo cardiovascular y el estado del envejecimiento arterial. Las exploraciones que se realizan no conllevan riesgo vital alguno, únicamente la incomodidad que pueda suponer la realización de las pruebas (dos horas y media), ninguna de ellas invasiva.

Confidencialidad: Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre. Ningún paciente será identificado personalmente en la comunicación y publicación de los resultados. Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales, y no podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente (Ley de Protección de Datos 15/1999).

Se atenderá cualquier imprevisto, urgencia o problema sobreañadido o de nueva aparición durante el curso del estudio. Se interrumpirá este en caso de aparecer otras prioridades terapéuticas.

Preguntas / Información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con.....

Compromiso de colaboración

Yo..... (nombre y apellidos del participante).

He leído la hoja de información que me han dado. He recibido suficiente información y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con..... (nombre y apellidos del profesional sanitario).

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en....., el.....de..... del 20.....

Nombre y apellidos del participante

Fecha

Firma

Apartado para la revocación del consentimiento informado.

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba indicado.

Firma:

Fecha:/...../.....

Anexo IV:
Comunicaciones en congresos

CERTIFICADO

COMUNICACIÓN PÓSTER:

EFFECTO POSTPRANDIAL DE DESAYUNOS DE BAJO Y ALTO ÍNDICE GLUCÉMICO SOBRE LA FUNCIÓN VASCULAR, INSULINEMIA Y RENDIMIENTOS COGNITIVOS. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Autores:

**SÁNCHEZ AGUADERO, NATALIA
ALONSO DOMÍNGUEZ R., AGUDO CONDE C., DE CABO LASO A.,
RODRÍGUEZ MARTÍN C., HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ M.**

Que ha sido presentada en el 9º Congreso Nacional de la Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP), 1º Congreso de la Asociación Galega de Enfermería Familiar e Comunitaria (AGEFEC) y 5º Encuentro Nacional de EIR y Tutores, celebrado en Santiago de Compostela (A Coruña), del 23 al 25 de abril de 2015.

Dicha Comunicación se encuentra publicada en el Libro de Comunicaciones Póster con Defensa del 9º Congreso Nacional de FAECAP, con Nº de Registro DOI: 10.13140/RG.2.1.3892.3688

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Santiago de Compostela, a 25 de abril de 2015.



Fdo.: Rita Díaz Hoyos
Presidenta Comité Organizador

Fdo.: José María Rumbo Prieto
Presidente Comité Científico

Anexo V:
Índices de calidad de las
publicaciones aportadas

Índices de calidad de las publicaciones aportadas (JCR 2016)			
	Factor impacto	Categoría	Ranking
Trials	1,969	Medicine, Research & Experimental	Q3
Nutrients	3,550	Nutrition & Dietetics	Q2
Nutritional Neuroscience	3,765	Nutrition & Dietetics	Q1
Nutrition Journal	3,211	Nutrition & Dietetics	Q2

