



Trabajo Original

Nutrición en el anciano

Consumo habitual de chocolate y estado cognitivo en los adultos mayores españoles *Influence of habitual chocolate consumption over the Mini-Mental State Examination in Spanish older adults*

Edilberto Orozco-Arbelaez, José Ramón Banegas, Fernando Rodríguez-Artalejo y Esther López-García

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; Instituto de Investigación en Salud (IdiPAZ); CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

Resumen

Antecedentes: estudios previos han encontrado que el consumo de flavonoides se asocia a menor riesgo de deterioro cognitivo. Sin embargo, el efecto del consumo habitual de chocolate sobre el estado cognitivo no está bien esclarecido.

Objetivo: examinar si el consumo habitual de chocolate se asocia con un mejor estado cognitivo en adultos mayores españoles.

Metodología: estudio transversal, utilizando datos del estudio ENRICA-Senior. El consumo habitual de chocolate fue evaluado con una historia dietética informatizada. Los participantes fueron divididos en las siguientes categorías, de acuerdo a su consumo de chocolate: sin consumo, < 10 g/d y ≥ 10 g/d. El estado cognitivo fue determinado mediante la versión del test Mini-Mental State Examination (MMSE) para España. Los puntos de corte para definir deterioro cognitivo leve (DCL) fueron: ≤ 25, ≤ 24 y ≤ 23. Se utilizaron modelos de regresión lineal y logística ajustados por los principales factores confusores para calcular coeficientes beta y *odds ratios* (OR) de asociación.

Resultados: en comparación con el grupo de personas que no reportaron consumir chocolate, aquellos con un consumo habitual de ≥ 10 g/d obtuvieron una mayor puntuación en el MMSE (coeficiente beta e intervalo de confianza al 95% [IC 95%] del modelo ajustado: 0,26 [0,02-0,50]; p de tendencia lineal = 0,05). Cuando examinamos la asociación solo con chocolate negro, los resultados también fueron significativos (coeficiente beta: 0,48 [IC 95%: 0,18-0,78]; p de tendencia lineal < 0,001). El consumo de chocolate total no se asoció con DCL en ninguna de las definiciones propuestas. Sin embargo, el consumo de chocolate negro se asoció con menor probabilidad de DCL (OR e IC 95% para MMSE ≤ 25: 0,39 [0,20-0,77]; para MMSE ≤ 24: 0,26 [0,10-0,67]; y para MMSE ≤ 23: 0,25 [0,07-0,82]).

Conclusión: estos resultados sugieren que puede existir una asociación entre consumo de chocolate y mejor función cognitiva en personas mayores.

Palabras clave:

Chocolate. Demencia.
Déficit cognitivo leve.
Ancianos.

Abstract

Background: There are associations described between dementia, mild cognitive impairment (MCI) and foods with a high content of polyphenols.

Objective: To assess the influence of habitual chocolate consumption over the MMSE in Spanish older adults.

Methodology: Cross-sectional study, using data of the follow-up of the Seniors-Study on Nutrition and Cardiovascular Risk in Spain (ENRICA) cohort. Habitual chocolate consumption in the last year was assessed with a computerized dietary history; differences between dark chocolate and milk chocolate were recorded. Chocolate intake was classified into the following categories: no consumption, < 10 g/day, and ≥ 10 g/day. Validated MMSE scores for Spain were obtained during an interview and different cutoff points were used to define ≤ 25, ≤ 24 and ≤ 23. Linear and logistic regression models were used to calculate adjusted beta coefficients and odds ratios (OR).

Results: Compared to non-consumers, participants with a habitual chocolate consumption of ≥ 10 g/d had a better MMSE score (adjusted beta coefficient and 95% confidence interval: 0.26 (0.02-0.50); p trend = 0.05); for dark chocolate, the results were also statistically significant (0.48 [0.18-0.78]; p trend < 0.001). Total chocolate consumption was not associated with higher likelihood of having MCI. However, dark chocolate consumption was associated with less likelihood of MCI (OR and 95%CI for MMSE ≤ 25: 0.39 [0.20-0.77]; for MMSE ≤ 24: 0.26 [0.10-0.67]; and for MMSE ≤ 23: 0.25 [0.07-0.82]).

Conclusion: Our results suggest that habitual dark chocolate consumption might improve cognitive function among the older population.

Key words:

Chocolate. Dementia.
Mild cognitive
impairment. Elderly.

Recibido: 04/10/2016
Aceptado: 25/11/2016

Orozco-Arbelaez E, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Consumo habitual de chocolate y estado cognitivo en los adultos mayores españoles. Nutr Hosp 2017;34:841-846

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.630>

Correspondencia:

Esther López-García. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Av. Arzobispo Morcillo, 4. 28029 Madrid
e-mail: esther.lopez@uam.es

INTRODUCCIÓN

La demencia es la pérdida de la función cerebral debida a múltiples etiologías (1). La prevalencia de demencia en la población española mayor de 60 años entre los años 2009 y 2010 fue de un 6,3% (2) y usualmente se presenta asociada a diversas comorbilidades (3,4). El deterioro cognitivo leve (DCL) es la fase predemencia de diversas enfermedades que conducen a ella, y se refiere a un grado de deterioro cognitivo anormal para la edad (5). Alrededor del 15% de los pacientes con DCL progresan a demencia cada año, aunque también pueden regresar a un estado saludable en un 20% de los casos (5). En general, la prevalencia de DCL en la población mayor está entre el 2 y el 20% (6).

Se han encontrado evidencias sobre el efecto beneficioso de un patrón de dieta saludable sobre el estado cognitivo (7,8). También hay evidencias del efecto beneficioso de ciertos nutrientes como la vitamina D y los flavonoides sobre el estado mental (9-11). El chocolate es un alimento con gran contenido en flavonoides y metilxantinas. Así, ensayos clínicos recientes han examinado el efecto de los metabolitos del chocolate sobre la función cognitiva, con resultados discrepantes (12,13). Además, se han realizado estudios poblacionales que han testado la asociación entre el consumo a largo plazo de flavonoides sobre el estado cognitivo. La mayoría (14-16), aunque no todos (17), han encontrado que consumos habituales elevados de flavonoides se asociaron a mejor función cognitiva. Por todo ello, hemos examinado si el consumo habitual de chocolate se asocia a menor deterioro cognitivo en una población de personas mayores española.

METODOLOGÍA

PARTICIPANTES Y DISEÑO

Este es un estudio transversal, con datos obtenidos durante el seguimiento de la cohorte de mayores del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA) (18). La cohorte se estableció en 2008-2010, con 2.519 individuos seleccionados a través de muestreo aleatorizado de la población española de 60 años o más. En 2012, se contactó con los 2.082 individuos vivos mayores de 63 años para actualizar la información sobre estado de salud, estilos de vida, morbilidad y uso de servicios sanitarios. Además, se realizó un examen físico y se recopiló la información sobre la dieta habitual y el consumo de medicamentos. Todo el personal involucrado en la recogida de datos recibió entrenamiento específico en los procedimientos del estudio. Los participantes dieron su consentimiento informado. El comité de investigación clínica del Hospital de la Paz de Madrid aprobó los protocolos del estudio.

CONSUMO DE CHOCOLATE

El consumo habitual de chocolate en el último año fue evaluado con una historia dietética informatizada desarrollada a partir de

la utilizada en el estudio de la cohorte EPIC-España (19,20). La historia dietética recoge información de 25 tipos de alimentos que contienen chocolate, incluidos postres helados, pasteles, barras de chocolate, cereales y chocolate caliente. En el procedimiento se utilizaron fotos para ayudar a los participantes a estimar el tamaño de las porciones (20). Para realizar estos análisis, se ha distinguido entre el consumo total de chocolate y el chocolate negro, por su diferente contenido en flavonoides. El consumo de chocolate fue clasificado en las siguientes categorías: no consumo, < 10 g/d, y ≥ 10 g/d. En el estudio de validación de esta historia dietética, la correlación entre el consumo de chocolate estimado en la historia dietética y el consumo estimado de la media de siete recuerdos de consumo de 24 horas fue bueno ($r = 0,48$).

EVALUACIÓN DEL ESTADO COGNITIVO

La medición del estado cognitivo se realizó utilizando el test *Mini-Mental State Evaluation* (MMSE) definido por Folstein y cols. (21) y validado para la población española (22). El umbral para definir deterioro cognitivo leve fue ≤ 25 (23) aunque también se exploraron otros puntos de corte (≤ 24 y ≤ 23) como parte del análisis de sensibilidad.

POTENCIALES VARIABLES CONFUSORAS

Los participantes del estudio informaron de su edad, nivel educativo y hábito tabáquico. La altura y el peso fueron medidos en cada sujeto en condiciones estandarizadas. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con el peso en kg dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). La información sobre la actividad física durante el tiempo libre se obtuvo con el cuestionario desarrollado por el estudio EPIC-España y fue expresada en equivalentes metabólicos (METs) h/semana (24). La adherencia a la dieta mediterránea fue evaluada con la escala *de adherencia a la dieta mediterránea* (MEDAS) (25). Además, se consideraron otros posibles factores confusores relacionados con la dieta: consumo total de energía, alcohol, azúcar, grasas saturadas, sodio y café. Finalmente, los participantes también reportaron si se les había sido diagnosticada alguna de las siguientes enfermedades: cardiovasculares (incluyendo infarto agudo de miocardio, infarto cerebral y fallo cardíaco), diabetes, hipercolesterolemia o hipertensión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De los 2.082 individuos mayores con las variables dietéticas medidas, 2.056 proporcionaron información completa sobre las variables de estudio. Se utilizaron modelos de regresión lineal para examinar la asociación transversal entre las categorías de consumo de chocolate (variable independiente) y la puntuación en el MMSE (variable dependiente). Las covariables descritas

más arriba se utilizaron en los modelos como variables de ajuste; todas las variables fueron modelizadas como categóricas. Los resultados fueron expresados como coeficientes beta y su intervalo de confianza al 95%. Para examinar la posible asociación dosis-respuesta, el consumo de chocolate fue también modelizado como variable continua. Además, se utilizaron modelos de regresión logística para calcular *odds ratios* (OR) de la asociación entre consumo de chocolate (variable independiente) y deterioro cognitivo leve (variable dependiente), utilizando los diferentes puntos de corte descritos anteriormente para definir deterioro cognitivo leve. Los análisis se realizaron con el *software* estadístico STATA v. 13.

RESULTADOS

De los 2.056 participantes, el 37% consumió chocolate (el 14% de ellos consumió < 10 g/d y el 23% consumió ≥ 10 g/d). En la tabla I se presentan las características de los participantes en el estudio. Un elevado consumo de chocolate fue más frecuente en mujeres, en las personas de mayor edad y en aquellos con mayor nivel educativo. Además, aquellos que reportaron mayor consumo de chocolate tuvieron menor tendencia a fumar, un mayor consumo de azúcares y grasas saturadas, un menor consumo de alcohol y una menor probabilidad de haber tenido un diagnóstico de hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Tabla I. Características de los participantes en el estudio (n = 2.056)

	Categorías de consumo de chocolate		
	Sin consumo	< 10 g/d	≥ 10 g/d
n	1.287	290	479
Hombres, %	51,9	44,4	40,2
Edad (años)	71,5 (6,08)	71,4 (6,4)	72,2 (6,3)
<i>Educación, %</i>			
Primaria o menos	56,4	48,2	47,3
Secundaria o universitaria	43,5	51,7	52,6
<i>Tabaquismo, %</i>			
Nunca fumador	57,5	59,3	59,5
Exfumador	33,4	32,7	31,7
Fumador	9,09	7,93	8,77
<i>IMC, %</i>			
< 25 kg/m ²	10,2	17,2	15,8
≥ 25-< 30 kg/m ²	25,4	29,3	24,8
≥ 30 kg/m ²	64,3	53,4	59,2
Actividad física (METs h/semana)	21,5 (15,1)	23,9 (14,5)	22,0 (15,2)
Puntuación adherencia dieta Mediterránea	7,2 (1,6)	7,3 (1,6)	7,2 (1,5)
Consumo de alcohol (g/d)	9,4 (13,8)	8,9 (13,6)	7,5 (11,3)
Energía (kcal/d)	1.982 (454)	2.016 (472)	2.078 (433)
Consumo de azúcar (g/d)	91,7 (31,8)	94,4 (30,9)	102 (31,7)
Grasas saturadas (g/d)	23,4 (9,9)	23,7 (9,4)	27,7 (9,0)
<i>Chocolate (g/d)</i>			
Chocolate total	0	4,7 (2,5)	27,5 (22,8)
Chocolate negro	0	4,7 (2,4)	24,3 (17,0)
Historia de hipertensión, %	57,5	57,2	55,1
Historia de diabetes mellitus, %	11,8	12,7	9,6
Historia de dislipemia, %	26,1	32,0	28,3
Enfermedad cardiovascular ¹ , %	6,9	6,9	4,8

METs: equivalentes metabólicos; MEDAS: escala de adherencia a la dieta mediterránea. Los valores presentados son medias (DE), excepto cuando se indica. ¹Ictus, fallo cardíaco o enfermedad coronaria.

En la tabla II se muestran los resultados de los modelos para examinar la asociación de consumo de chocolate y la puntuación en el MMSE. Se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de ≥ 10 g/d de chocolate y una mejor puntuación en el test (coeficiente beta: 0,26; IC del 95%: 0,02-0,50); p tendencia lineal = 0,05. Cuando se consideró únicamente el consumo de chocolate negro, el consumo de ≥ 10 g/d de chocolate se asoció con una puntuación más elevada en el MMSE (coeficiente beta: 0,48; IC 95%: 0,18-0,78); p tendencia lineal $< 0,001$.

En la tabla III se presentan los OR para la asociación entre el consumo de chocolate y la probabilidad de deterioro cognitivo leve. El consumo de chocolate total no se asoció con mayor probabilidad de deterioro para ninguna de las definiciones propuestas. Sin embargo, el consumo de ≥ 10 g/d chocolate negro se asoció con menor probabilidad de deterioro cognitivo leve, en comparación con la categoría de no consumo. Así, el OR e IC 95% para un punto de corte en el MMSE ≤ 25 fue de 0,39 (0,20-0,77); el OR para un punto de corte ≤ 24 fue de 0,26 (0,10-0,67); y finalmente, el OR para un punto de corte ≤ 23 fue de 0,25 (0,07-0,82).

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, el consumo habitual de ≥ 10 g/d de chocolate negro se asoció con una puntuación más elevada en el MMSE y con menor probabilidad de deterioro cognitivo. Los datos presentados muestran la relación de consumo de chocolate por los individuos pertenecientes a la población general.

Los resultados presentados en este estudio como “probabilidad de tener MMSE bajo” difieren del concepto de “probabilidad de demencia” encontrada usualmente en estudios relacionados con déficit cognitivo, ya que para hablar de la demencia y el déficit cognitivo leve deben incluirse otras características clínicas y paraclínicas, como imágenes neurológicas, evaluaciones familiares y psicológicas. Además, el MMSE ha mostrado en varias investigaciones tener una sensibilidad y especificidad variables (26).

El chocolate, y de manera más importante el chocolate negro, puede ayudar a prevenir y disminuir el desarrollo de la historia natural de la demencia. Pequeñas variaciones del MMSE son importantes porque empeoran significativamente la calidad de vida de los adultos mayores (27). Los cambios en el MMSE son significativos para los pacientes si la puntuación varía en tres puntos (28), pero a nivel poblacional cualquier cambio puede ser importante porque representa a un gran número de personas. Modificaciones tempranas de los hábitos en las edades intermedias de la vida adulta se convierte en una estrategia efectiva para el mantenimiento de la salud en los periodos más avanzados.

Existe controversia relacionada con el punto de corte adecuado del MMSE utilizado para diagnosticar déficit cognitivo leve o demencia, ya que los estudios han utilizado diferentes puntos de corte para evaluar en su conjunto la función cognitiva, pero pocos estudios han usado una puntuación ajustada por edad y educación (29) y, como se sabe, el MMSE está influenciado por estas dos variables. Del mismo modo, el MMSE tiene varias desventajas, como el relativamente largo tiempo de aplicación, la baja sensibilidad en los estadios leves de demencia y la dependencia de las características sociales y demográficas de los individuos (edad y educación) (30). Otros test, como el Wechsler, el Mini-Cog

Tabla II. Coeficientes beta (valor p) para la asociación entre el consumo de chocolate y la puntuación en el MMSE ($n = 2.056$)

	Consumo de chocolate (g/d)			p tendencia lineal ¹
	Sin consumo	< 10	≥ 10	
<i>Chocolate total</i>				
n	1.287	290	479	
Modelo 1 ²	Ref.	0,33 (0,03; 0,63)	0,44 (0,20; 0,69)	< 0,001
Modelo 2 ³	Ref.	0,19 (-0,09; 0,47)	0,29 (0,05; 0,52)	0,02
Modelo 3 ⁴	Ref.	0,19 (-0,10; 0,45)	0,26 (0,02; 0,50)	0,05
<i>Chocolate negro</i>				
n	1.639	174	243	
Modelo 1 ²	Ref.	0,40 (0,04; 0,77)	0,73 (0,41; 1,04)	< 0,001
Modelo 2 ³	Ref.	0,27 (-0,07; 0,61)	0,49 (0,19; 0,79)	< 0,001
Modelo 3 ⁴	Ref.	0,27 (-0,07; 0,62)	0,48 (0,18; 0,78)	< 0,001

¹Valor de p para los modelos en los que el consumo de chocolate se incluyó como una variable continua. ²Modelo de regresión lineal ajustado por edad (< 70 , 70-79, ≥ 80 años) y sexo. ³Modelo de regresión lineal ajustado por edad (< 70 , 70-79, ≥ 80 años), sexo, nivel educativo (Primaria o menos, Secundaria o universitaria), tabaquismo (nunca fumador, actual o exfumador), IMC (< 25 , 25- < 30 , ≥ 30 kg/m²), terciles de actividad física durante el tiempo libre, terciles de puntuación de adherencia a la dieta mediterránea, consumo de alcohol, historia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares. ⁴Modelo de regresión lineal ajustado por las variables del modelo anterior y por terciles de energía, azúcares totales y grasas saturadas.

Tabla III. Odds ratios (95% intervalo de confianza) para la asociación entre el consumo de chocolate y la probabilidad de deterioro cognitivo leve, medido por una puntuación baja en el MMSE (n = 2.056)

	Consumo de chocolate (g/d)			p tendencia lineal ¹
	Sin consumo	< 10	≥ 10	
<i>Chocolate total</i>				
n	1.287	290	479	
Puntuación ≤ 25 ²	1,00	0,81 (0,50-1,30)	0,75 (0,51-1,12)	0,26
Puntuación ≤ 24 ²	1,00	0,97 (0,57-1,65)	0,70 (0,43-1,13)	0,28
Puntuación ≤ 23 ²	1,00	0,99 (0,51-1,89)	0,88 (0,50-1,52)	0,95
<i>Chocolate negro</i>				
n	1.639	174	243	
Puntuación ≤ 25 ²	1,00	0,84 (0,46-1,53)	0,39 (0,20-0,77)	< 0,001
Puntuación ≤ 24 ²	1,00	1,19 (0,62-2,27)	0,26 (0,10-0,67)	0,01
Puntuación ≤ 23 ²	1,00	0,81 (0,33-1,99)	0,25 (0,07-0,82)	0,03

¹Valor de p para los modelos en los que el consumo de chocolate se modelizó como una variable continua. ²Modelo de regresión lineal ajustado por edad (< 70, 70-79, ≥ 80 años), sexo, nivel educativo (Primaria o menos, Secundaria o universitaria), tabaquismo (nunca fumador, actual o exfumador), IMC (< 25, 25-< 30, ≥ 30 kg/m²), terciles de actividad física durante el tiempo libre, terciles de puntuación de adherencia a la dieta mediterránea, consumo de alcohol, historia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares y por terciles de energía, azúcares totales y grasas saturadas.

Test, el GP-COG y el tamizaje para déficit cognitivo pueden ser más precisos que el MMSE, pero su validación para España, así como para otras poblaciones, es limitada (31). También se debe considerar que la selección específica del test depende del tipo y la intensidad de la demencia a estudiar, de variables sociodemográficas y de la habilidad de los encuestadores. En este caso, el umbral utilizado fue de ≤ 25 para incluir aquellos pacientes con DCL y también así tener un mayor número de casos a explorar.

En nuestro estudio, la asociación encontrada entre consumo de chocolate y función cognitiva persistió después de controlar por numerosas variables confusoras en diferentes modelos estadísticos. Además, el ajuste por azúcar, grasas saturadas y el consumo de energía no produjeron cambios sustanciales en los resultados, sugiriendo que la asociación entre chocolate y función cognitiva es independiente del efecto de estos nutrientes. Nuestros resultados también sugieren que el efecto del chocolate sobre el MMSE pudiera ser dosis-dependiente, es decir, que a mayor cantidad de chocolate consumido, mayor efecto protector. Estos datos no sugieren un efecto de habituación similar al que pueden producir otros alimentos como el café.

En la actualidad, es difícil entender el efecto de los polifenoles en el estado cognitivo, debido a que los estudios publicados son muy diferentes en cuanto a la dosis, test utilizados para medir la cognición y el tipo de poblaciones estudiadas. Estudios sobre los mecanismos biológicos asociados al consumo de polifenoles sugieren que mejoran la capacidad antioxidante, antitrombótica y antiinflamatoria, que previenen la disfunción endotelial mediada por NO y el deterioro de las placas de ateroma evitando el déficit cognitivo (32) y que, además, pueden actuar de manera semejante a los estrógenos, que podrían mejorar la función cognitiva (33).

Una de las fortalezas de este estudio es que la medición del consumo de chocolate fue realizada mediante una historia dietética que distinguía entre el consumo de los diferentes tipos de chocolate con una adecuada validez y reproducibilidad. Otra ventaja es que las medidas de asociación estimadas fueron ajustadas por numerosos posibles confusores, como el tabaquismo, categorías de IMC, otras variables dietéticas y comorbilidades. Al mismo tiempo, la mayor limitación de esta investigación es su diseño transversal, que no permite discernir la temporalidad de la asociación estudiada. El chocolate forma parte de un patrón de dieta (34) y estilo de vida que también pueden intervenir en la asociación estudiada, y con este estudio no se puede descartar que el efecto beneficioso que sugieren los resultados pueda ser debido a un patrón de dieta saludable o a un estilo de vida beneficioso para la salud mental.

En conclusión, en nuestro estudio hemos encontrado una asociación entre consumo habitual de chocolate, en especial chocolate negro, y menor probabilidad de deterioro cognitivo. Se necesita más investigación para entender el potencial efecto beneficioso de este alimento en el estado cognitivo.

FINANCIACIÓN

Estos análisis han sido financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria, proyectos 09/0104 y 13/0288, del Ministerio de Sanidad de España. Los financiadores del estudio no tuvieron ningún rol en el diseño del estudio ni en la recolección, análisis e interpretación de los datos. Los autores tienen la responsabilidad absoluta sobre el contenido del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Health at a glance. OECD Indicators. Disponible en: http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2013_health_glance-2013-en;jsessionid=246utugammum.x-oecd-live-02
- Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: Are they sicker? *J Am Geriatr Soc* 2006;54:104-9.
- Sanderson M, Wang J, Davis DR, Lane MJ, Cornman CB, Fadden MK. Co-morbidity associated with dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2002;17:73-8.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 2011;7:270-9.
- Lopez OL. Mild cognitive impairment. *Continuum* 2013;19:411-24.
- Fear C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive health: An update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(1):51-62.
- Kuczmarski MF, Allegro D, Stave E. The association of healthful diets and cognitive function: A review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2014;33:69-90.
- Devore EE, Grodstein F, Van Rooij FJA, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JCM, Breteler MMB. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010;67:819-25.
- Solanki I, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr* 2015;6:64-72.
- Scholey A, Owen L. Effects of chocolate on cognitive function and mood: A systematic review. *Nutr Rev* 2013;71:665-81.
- Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozione S, Ghiadoni L, Mastroiacovo D, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: The Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension* 2012;60:794-801.
- Pase MP, Scholey AB, Pipingas A, Kras M, Nolidin K, Gibbs A, et al. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: A randomized, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2013;27:451-8.
- Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol* 2012;72:135-43.
- Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, Touvier M, Scalbert A, Hercberg S, et al. Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr* 2012;142:76-83.
- Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 2007;165:1364-71.
- Butchart C, Kyle J, McNeill G, Corley J, Gow AJ, Starr JM, et al. Flavonoid intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian Birth Cohort 1936. *Brit J Nutr* 2011;106:141-8.
- Rodríguez-Artalejo F, Guallar E, Borghi C, Dallongeville J, De Backer G, Halcox JP, et al. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA). *BMC Public Health* 2010;10:382.
- Spain EGo. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. I. Foods. EPIC Group of Spain. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997;26(Suppl 1):S91-9.
- Guallar-Castillon P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, Sala-Vila A, Ariza Astolfi MJ, Sarrion Pelous MD, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS ONE* 2014;9:e86074.
- Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. "mini-mental state": a practical method for grading the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-98.
- Escribano-Aparicio M, Pérez-Dívelly M, García-García F, Pérez-Martín A, Romero L, Ferrer G, et al. Validación del MMSE de Folstein en una población española de bajo nivel educativo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1999;34:319-26.
- Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: A double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2005;20:295-302.
- Polis MA, Peeters PH, Ocke MC, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Collette HJ. Estimation of reproducibility and relative validity of the questions included in the EPIC Physical Activity Questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26(Suppl 1):S181-9.
- Schroder H, Fito M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 2011;141:1140-5.
- Tombaugh TN, MacIntyre NJ. The mini-mental state examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922-35.
- Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Marta-Moreno J, Hanco-Saavedra J, Sicras-Mainar A, Soljak M, et al. Comorbidity of dementia: A cross-sectional study of primary care older patients. *BMC Psychiatry* 2014;14:84.
- Hensel A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Measuring cognitive change in older adults: Reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1298-303.
- Manubens J, Martínez-Lage P, Martínez-Lage J, Larumbe R, Muruzábal J, Martínez-González M, et al. Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología (Barcelona, Spain)* 1998;13:111-9.
- Contador I, Fernández-Calvo B, Ramos F, Tapias-Merino E, Bermejo-Pareja F. El cribado de la demencia en atención primaria. Revisión crítica. *Rev Neurol* 2010;51:677-86.
- Vinyoles Bargalló E, Vila Doménech J, Argimon Pallás J, Espinás Boquet J, Abos Pueyo T, Limón Ramírez E. Concordancia entre el Mini-examen cognoscitivo y el Mini-Mental State Examination en el cribado del déficit cognitivo. *Aten Primaria* 2002;30:5-13.
- Spencer JP, Vauzour D, Rendeiro C. Flavonoids and cognition: The molecular mechanisms underlying their behavioural effects. *Arch Biochem Biophys* 2009;492:1-9.
- File SE, Jarrett N, Fluck E, Duffy R, Casey K, Wiseman H. Eating soya improves human memory. *Psychopharmacol (Berl)* 2001;157:430-6.
- Samieri C, Sun Q, Townsend MK, Chiuve SE, Okereke OI, Willett WC, et al. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: An observational study. *Ann Intern Med* 2013;159:584-91.
- Macready AL, Kennedy OB, Ellis JA, Williams CM, Spencer JP, Butler LT. Flavonoids and cognitive function: A review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. *Genes Nutr* 2009;4:227-42.