Universidad de Salamanca

Programa de Doctorado en Farmacia y Salud

TESIS DOCTORAL

EFECTO DE INCLUIR EN LA DIETA UN SUPLEMENTO DE UVAS PASAS, ALIMENTO RICO EN POLIFENOLES, SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN ADULTOS MAYORES SANOS. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO

María José Rodrigo Gonzalo

2023

Directores

Dr. D. José Ignacio Recio Rodríguez

Profesor Titular de Universidad. Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Área de Enfermería.

Universidad de Salamanca.

Dra. Dña. Susana González Manzano

Profesora Contratada Doctora. Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología. Área de Nutrición y Bromatología.

Universidad de Salamanca.

La Tesis Doctoral titulada **"Efecto de incluir en la dieta un suplemento de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado"**, realizada por Dña. María José Rodrigo Gonzalo bajo la dirección de la Dra. Susana González Manzano y el Dr. José Ignacio Recio Rodríguez, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Mendez-Sánchez R, Santos-Buelga C, Recio-Rodríguez JI. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. Antioxidants. 2022; 11:1549.

2. Rodrigo-Gonzalo MJ, Recio-Rodríguez JI, Méndez-Sánchez R, Pablos-Hernández MC, González-Ramírez A, González-Sánchez J, et al. Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial. BMC Geriatr. 2023;23:182.

3. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Pablos-Hernández MC, Méndez-Sánchez R, Ayuda Duran B, González-Sánchez J, et al. Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults. Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2023;15(12): 2811.

Los siguientes coautores declaran que la doctoranda Dña. María José Rodrigo Gonzalo, es la principal autora de la investigación recogida en los artículos que conforman la Tesis Doctoral titulada **"Efecto de incluir en la dieta un suplemento de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado"** y así lo aceptan por escrito y con su firma.

1. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Mendez-Sánchez R, Santos-Buelga C, Recio-Rodríguez JI. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. Antioxidants. 2022; 11:1549.

2. Rodrigo-Gonzalo MJ, Recio-Rodríguez JI, Méndez-Sánchez R, Pablos-Hernández MC, González-Ramírez A, González-Sánchez J, et al. Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial. BMC Geriatr. 2023;23: 182.

3. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Pablos-Hernández MC, Méndez-Sánchez R, Ayuda Duran B, González-Sánchez J, et al. Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults. Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2023;15(12): 2811.

Dña. **Susana González Manzano**, Doctora en Farmacia y Salud, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología, Área de Nutrición y Bromatología y D. **José Ignacio Recio Rodríguez**, Doctor en Biociencias: Biología y Clínica del Cáncer y Medicina Traslacional, Profesor Titular del Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Área de Enfermería de la Universidad de Salamanca.

Certifican:

Que el trabajo titulado **"Efecto de incluir en la dieta un suplemento de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado",** realizado bajo su dirección por Dña. María José Rodrigo Gonzalo, 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 nueve de noviembre del año dos mil veintitrés.

GONZALEZ MANZANO, SUSANA (FIRMA)

Firmado digitalmente por GONZALEZ MANZANO, SUSANA (FIRMA)
Fecha: 2023.11.11 11:57:58 +01'00'

Jose I Recio Rodriguez

Firmado digitalmente por Jose I Recio Rodriguez
Nombre de reconocimiento (DN): cn=Jose I Recio Rodriguez, o, ou, email=donrecio@gmail.com, c=ES
Fecha: 2023.11.10 16:04:29 +01'00'

Fdo. Susana González Manzano

Fdo. José Ignacio Recio Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A José Ignacio Recio Rodríguez y a Susana González Manzano, mis directores, por todo lo que me han enseñado durante estos años, no solo a nivel académico sino también a nivel personal. Han compartido conmigo su conocimiento y su tiempo. Gracias por el apoyo y el ánimo que me han dado en las épocas más complicadas para mí. Tengo claro que sin ellos, no hubiese sido posible.

Gracias a M.ª José Fermoso Palmero, mi tutora de Trabajo Fin de Grado. Gracias a ella ví la investigación con otros ojos. Por un lado, aprendí y comprendí conceptos científicos básicos, pero, por otro lado, también adquirí conocimientos y capacidades para investigar. Gracias por todo el cariño y el conocimiento que siempre me has aportado.

Gracias a los compañeros del laboratorio de la Facultad de Farmacia por todo lo que me han ayudado, Joaquín, M.ª José, Nacho, Rebeca, Ana, Tino y Begoña. Gracias a Marta, compañera del departamento de Bioquímica y Biología Molecular por compartir con nosotros su conocimiento. Gracias a Susana, Cristina y Olaya, compañeras de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca, por los conocimientos que me aportaron cuando roté con ellas. También a Alfonso, José Enrique, María Elena y Mercedes, compañeros de la Escuela de Enfermería de Zamora y la Facultad de Enfermería y Fisioterapia de Salamanca. A todos y cada uno de mis compañeros del centro de salud de San Juan de Salamanca y del centro de salud de Puerta Nueva de Zamora. Todos han puesto su granito de arena para que este proyecto salga adelante.

A todos los participantes del estudio, por su amabilidad, su disponibilidad y su compromiso con el proyecto. Sin su colaboración no hubiese sido posible.

A la Junta de Castilla y León (GRS 2381/A/21) por la financiación de fondos para la investigación.

Gracias a la Universidad de Salamanca, y en especial a la Facultad de Enfermería y Fisioterapia de Salamanca y a la Escuela de Enfermería de Zamora, por permitirme utilizar sus departamentos para realizar el proyecto.

A mis amigos que tanto me han apoyado. A Sole, mi compañera de piso de Salamanca, quien seguramente sabe las muchas horas que le he dedicado a este proyecto.

A mis padres, gracias por su apoyo incondicional, soy la que soy gracias a ellos. A Álvaro, mi pareja, gracias por la paciencia y el cariño durante estos años. A Pilar, mi cuñi y profe de inglés, gracias por toda la ayuda. Y a Jesús, mi hermano, que lo dejo para el final, pero no porque sea menos importante. Gracias por todo lo que me ha ayudado y me ha enseñado siempre, pero especialmente este año que ha sido más difícil para mí. Dicen que los hermanos son los amigos que no elegimos, pero yo tengo claro que lo volvería a elegir una y mil veces.

Muchas gracias a todos.

RESUMEN

La ingesta moderada y regular de alimentos ricos en polifenoles proporciona beneficios cognitivos. Concretamente, la suplementación de flavanoles y estilbenos mejora la atención, la velocidad psicomotora, el recuerdo retardado y el reconocimiento de palabras. La acción conjunta de flavonoides mejora la memoria visual en pacientes sin deterioro cognitivo y la memoria de trabajo en pacientes con patología cognitiva. Las uvas pasas, una de las frutas secas que caracteriza a la dieta mediterránea, son una de las principales fuentes de polifenoles. El suplemento diario de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses, en población mayor de 70 años, mejora la orientación, la capacidad visoespacial, el lenguaje, la puntuación global del MoCA, el recuerdo inmediato y el recuerdo retardado. Además, se observa una ligera mejoría en la calidad de vida y en las actividades funcionales y una disminución de la IL-1. No hay cambios significativos en la glucosa, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL ni los triglicéridos. Hasta donde sabemos, este es un estudio pionero que analiza el efecto de las uvas pasas, alimento rico en polifenoles, en una población que, debido a su edad avanzada, presenta mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Moderate and regular intake of polyphenol-rich foods provides cognitive benefits. Specifically, supplementation of flavanols and stilbenes improves attention, psychomotor speed, delayed recall and word recognition. The combined action of flavonoids improves visual memory in patients without cognitive impairment and working memory in patients with cognitive pathology. Raisins, one of the dried fruits that characterize the Mediterranean diet, are one of the main sources of polyphenols. The daily supplementation of 50 g of Malaga Muscatel raisins during 6 months, in a population over 70 years old, improves orientation, visuospatial capacity, language, MoCA global score, immediate and delayed memory. In addition, a slight improvement in quality of life and functional activities and a decrease in IL-1 is observed. There are no significant changes in glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. To our knowledge this is a pioneering study that analyzes the effect of raisins, a food rich in polyphenols, in a population that, due to their advanced age, presents a higher risk of developing cognitive impairment.

ABREVIATURAS

ANCOVA: Análisis de covarianza

APP: Proteína precursora de amiloide

AOVE: Aceite de Oliva Virgen Extra

AQ: Alzheimer's Questionnarie

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

CDK5: Quinasa Dependiente de Ciclina 5

CFQ: Cognitive Failures Questionnaire

CGJ: Zumo de uva Concord (Concord Grape Juice)

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

CREA: Centro de Referencia Estatal de atención a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias del Instituto de Mayores y Servicios Sociales

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DC: Deterioro Cognitivo

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

EA: Enfermedad de Alzheimer

ENSE: Estudio Nacional de Salud de España

FAQ: Cuestionario de Actividad Funcional

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)

GABA: Ácido γ-aminobutírico

GC: Grupo Control

GI: Grupo Intervención

GSK3β: Glucógeno Sintasa Quinasa 3β

HELENA: Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1

IL: Interleucina

IMSERSO: Instituto de Mayores y Servicios Sociales

IMAO: Inhibidores de la Monoaminooxidasa

IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MCI: Mild Cognitive Impairment

MCP1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1

MMP-9: Metaloproteinasa 9

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

ModBent: Modified-Benton

NGF: Factor de Crecimiento Nervioso

NMDA: Ácido N-metil-D-aspártico

PACID: Programa de Actuación Cognitiva Integral de Demencias

PCR: Proteína C Reactiva

PREDEMID: Prevención con dieta mediterránea

PSEN1: Gen de la presenilina 1

PSEN2: Gen de la presenilina 2

TNF: Factor de necrosis tumoral

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPAL: Older People And n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid

TMT: Trail Making Test

TPE: Extracción urinaria total de polifenoles (Total urinary Polyphenol Excretion)

RAVLT: Rey Auditoy Verbal Learning Test

RGPD: Reglamento General de Protección de Datos

VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular soluble en plasma 1

VFT: Verbal Fluency Test

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III

WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Sacel IV

WHOQOL: Instrumento de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud

Índice

I. Introducción 1
1.1. Deterioro cognitivo 3
1.1.1. Concepto 3
1.1.2. Epidemiología 4
1.1.3. Implicaciones clínicas 6
1.1.4. Herramientas para medir el deterioro cognitivo 6
1.2. Intervenciones nutricionales y deterioro cognitivo 9
1.3. Polifenoles y sus efectos sobre la salud 13
1.3.1. Estructura química de los polifenoles 13
1.3.2. Clasificación de los polifenoles 13
1.3.3. Consumo de polifenoles 18
1.3.4. Biodisponibilidad de los polifenoles 19
1.3.5. Mecanismo de acción de los polifenoles 21
1.3.6. Polifenoles y deterioro cognitivo 23
1.3.7. Uvas pasas y polifenoles 25
1.3.8. Las uvas y sus efectos sobre la salud 26
II. Objetivos 31
III. Metodología 35
3.1. Diseño del ensayo clínico y ámbito de estudio 39
3.2. Participantes del estudio 39
3.2.1. Generalidades 39
3.2.2. Criterios de inclusión 39
3.2.3. Criterios de exclusión 39
3.2.4. Selección de participantes 40
3.3. Tamaño de la muestra 41
3.4. Procedimiento y aleatorización 41
3.5. Intervención 42
3.6. Estructura y planificación de las visitas 43
3.7. Variables de estudio 44
3.7.1. Variables clínicas y sociodemográficas 44
3.7.2. Variable rendimiento cognitivo 45
3.7.3. Otras variables 45

3.8. Procedimiento de recogida de datos y monitorización del estudio 48
3.9. Análisis estadístico 48
3.10. Aspectos éticos y legales 49
3.11. Fases de estudio y cronograma 49
IV. Resultados 43
Efecto de los complementos polifenólicos sobre la función cognitiva en ancianos: una revisión bibliográfica 55
Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos: Protocolo del estudio. 81
Características generales de la población de estudio 89
Efectos de un suplemento de uvas pasas sobre el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y las actividades funcionales en adultos mayores sanos. Ensayo clínico aleatorizado. 93
Efecto de un suplemento de uvas pasas sobre los marcadores de inflamación 111
Efecto de un suplemento de uvas pasas sobre los parámetros bioquímicos 112
V. Discusión 109
5.1. Síntesis de los principales hallazgos 117
5.2. Implicaciones de la investigación 119
5.3. Fortalezas y limitaciones 120
5.4. Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación 121
VI. Conclusiones 125
VII. Referencias bibliográficas 131
VIII. Anexos 145
Anexo I. Calendario de recogida de tomas de las uvas pasas de la intervención 147
Anexo II. Consejo breve dietético 161
Anexo III. Consentimiento informado y la hoja de información al paciente 167
Anexo IV. Cuaderno de recogida de datos 177
Anexo V. Informe del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Salamanca 205
Anexo VI. Índices de calidad de las publicaciones aportadas 211

I. Introducción

1.1. Deterioro cognitivo

1.1.1. Concepto

El deterioro cognitivo es la alteración parcial o total de las funciones intelectuales que incluyen procesos como la memoria, el razonamiento, la atención, el lenguaje, la percepción y la resolución de problemas. El término de deterioro cognitivo leve (DCL) describe la pérdida progresiva de habilidades cognitivas que son necesarias para llevar a cabo las tareas cotidianas de la vida y la toma de decisiones. A medida que el DCL progresa, la probabilidad de desarrollar una demencia aumenta, pero no todas las personas con DCL necesariamente desarrollarán demencia. Es importante realizar un seguimiento cercano y una evolución médica continua para monitorear la progresión y brindar apoyo adecuado (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la "demencia" es un término genérico que se refiere a varias enfermedades progresivas que afectan a la memoria y a otras capacidades cognitivas y del comportamiento, incluyendo las actividades de la vida diaria. La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la más común y supone casi el 70% de todas las demencias (2). Le siguen la demencia vascular y las demencias mixtas (3).

La EA se caracteriza por una acumulación de placas de β-amiloide a nivel extracelular y ovillos de Tau hiperfosforilados de forma intracelular. Este proceso desencadena una excesiva activación de la vía inflamatoria, la disfunción mitocondrial y el agotamiento energético, conduciendo todo ello a una pérdida sináptica y la muerte neuronal. En los pacientes se manifiesta como un deterioro neurocognitivo progresivo con alteraciones en el lenguaje y en la capacidad para realizar actividades cotidianas. La neuroinflamación tiene un papel clave en la EA. Estudios sobre el genoma completo vinculan genes específicos de la microglía, TREM2 y CD33, con el desarrollo de la EA. La microglía produce citocinas inflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) (4).

El deterioro cognitivo también puede clasificarse en distintos grados según la gravedad de la pérdida de funciones mentales superiores. Estos grados varían dependiendo de la escala o sistema de clasificación utilizado, pero a continuación, se describen los principales grados de deterioro cognitivo:

- **Deterioro cognitivo leve** (*MCI, Mild Cognitive Impairment*): En esta etapa, las personas experimentan un declive en sus funciones cognitivas más de lo esperado por su edad, pero aún pueden llevar a cabo sus actividades diarias sin extrema dificultad. Es posible que tengan problemas con la memoria, el lenguaje, la atención o la toma de decisiones, pero estas dificultades no interfieren significativamente en su vida cotidiana.
- **Deterioro cognitivo moderado:** En este grado, el deterioro cognitivo es más evidente y afecta a la capacidad de la persona para realizar ciertas tareas complejas. A menudo, presentan dificultades significativas en la memoria, la comunicación y la orientación espacial y temporal. Requieren más ayuda para mantener su autonomía.
- **Deterioro cognitivo grave:** En esta etapa avanzada, las funciones cognitivas están severamente afectadas, lo que conlleva una marcada pérdida de independencia. La persona puede tener dificultades para reconocer a familiares y amigos cercanos, experimentar desorientación y necesitar asistencia para realizar actividades básicas de la vida diaria.

Es importante destacar que la progresión del deterioro cognitivo puede variar según la causa subyacente, el tipo de enfermedad o condición que lo provoque y la persona afectada. Además, existen escalas específicas de evaluación cognitiva, como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), que se utilizan para medir y clasificar el grado de deterioro cognitivo en pacientes con demencia u otras afecciones neurológicas. Estas escalas permiten una evaluación más precisa y objetiva de la función cognitiva en diferentes etapas de la enfermedad.

La demencia y el deterioro cognitivo leve se caracterizan por ese declive cognitivo que previamente no estaba. En la demencia, el deterioro afecta a las actividades de la vida diaria y actividades sociales. Sin embargo, en el deterioro cognitivo leve, el paciente puede realizar actividades complejas, como tomar la medicación o pagar una factura, pero requiere de un mayor esfuerzo o incluso otras estrategias para conseguirlo (5).

1.1.2. Epidemiología

El aumento de la esperanza de vida conlleva también un aumento de las enfermedades relacionadas con la edad, incluida el deterioro cognitivo (6).

Hay más de 47 millones de personas con demencia y dada la relación directa entre la esperanza de vida y la prevalencia de esta enfermedad, según datos de la OMS, se prevé que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones de personas en 2050. La prevalencia de deterioro cognitivo en España puede variar según los estudios y datos recopilados en diferentes momentos y regiones del país. El Estudio Nacional de Salud de España (ENSE) 2017, proporciona estimaciones de la prevalencia de demencia, un 6.8% en personas mayores de 65 años en España. La mayoría de los casos se presentan en personas mayores, pero no afecta únicamente a éstas. Según estudios realizados en España, el 59% de las demencias suceden en mayores de 85 años, pero cerca del 5% afectan a menores de 75. Es importante tener en cuenta que estas cifras incluyen a personas con diversos grados de demencia, desde leve hasta grave (7).

La demencia es una prioridad de salud pública. Su dimensión, alcance e impacto social y económico hace que haya que poner en marcha planes integrales para avanzar en la investigación y dar respuesta a las personas afectadas y a sus familiares. Se ha convertido en la gran epidemia silenciosa del siglo XXI. Tal como dice la OMS "la demencia es devastadora no sólo para quienes la padecen sino también para sus cuidadores y familiares". De hecho, el cuidador principal a menudo sufre sobrecarga, alterando su vida personal, social y laboral.

Por otro lado, cabe señalar que la enfermedad está infradiagnosticada, y generalmente cuando se diagnostica es ya en fases moderadas o avanzadas. En el caso de las demencias leves hasta un 90% estarían sin diagnosticar. En parte, esto es debido a que los primeros síntomas se interpretan más como cambios propios de la edad que como el inicio de una enfermedad. Por otro lado, los programas específicos de atención a las personas y familiares con la Enfermedad de Alzheimer suelen estar desactualizados y apenas se utilizan. En muchos casos los pacientes desconocen los servicios, recursos y prestaciones a las que tienen derecho. Por lo general, hay un alto grado de desinformación y falta de concienciación por parte de la población, lo que aumenta la estigmatización de la enfermedad. Por ello, en ocasiones, las propias personas con demencia o sus familiares evitan el momento de enfrentarse a la realidad del diagnóstico (2).

Por todo ello, identificar una intervención para prevenir y/o retrasar la aparición del deterioro cognitivo y la demencia es una de las prioridades más importantes actualmente en todos los países.

1.1.3. Implicaciones clínicas

El DCL se relaciona con trastornos endocrinos, metabólicos, enfermedades infecciosas, además de un riesgo vascular elevado y microhemorragias cerebrales (8). Implica una pérdida progresiva de la autonomía para realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Es una de las principales causas de discapacidad y dependencia en las personas mayores (2).

Los pacientes con demencia suelen tener alteraciones en la conducta, lo cual produce un sufrimiento en el propio paciente y una sobrecarga en los cuidadores. Para ello se utilizan antipsicóticos, como la risperidona, pero en ocasiones es necesaria la institucionalización.

La edad, el bajo nivel cultural (analfabetismo) y la baja participación en la vida social son factores de riesgo del deterioro cognitivo (DC). Además de factores genéticos como las mutaciones del gen de la proteína precursora de amiloide (gen *APP*) y del gen *APOE*, de los 3 alelos más comunes de este gen, el alelo 4 (APOE ε 4) se relaciona con un alto riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer (8).

1.1.4. Herramientas para medir el deterioro cognitivo

La neuroimagen, fundamentalmente a través de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), permite ver la atrofia del hipocampo o del cortex entorrinal, observándose una relación entre la transición del envejecimiento normal al DCL y del DCL a la EA. La neuroimagen se puede utilizar tanto para identificar causas tratables del deterioro cognitivo como un hematoma subdural, un tumor cerebral o una hidrocefalia de presión normal, como para predecir la probabilidad de desarrollar demencia y la evolución de ésta (1).

Generalmente los biomarcadores de inflamación en el DCL se usan para la investigación. De forma ocasional, se utilizan para identificar a las personas con riesgo de desarrollar EA. Los marcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR), proteína tau (t-tau) y péptido β-amieloide (Aβ1-42) permiten diferenciar la EA del envejecimiento normal y de otros tipos de demencia. El principal inconveniente es que requiere de un procedimiento invasivo y hay que valorar el riesgo/beneficio, además de la aceptación por parte del paciente de la punción lumbar (1).

A nivel genético, el DCL es complejo. Posiblemente para cada uno de los trastornos que subyacen al DCL, como la EA, la patología vascular o la depresión, hay múltiples modificaciones genéticas. Identificar la mutación del gen que codifica la proteína precursora de amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 y el de la presenilina 2 (*PSEN1* y *PSEN2*); respecto a la proteína Tau, el gen *PRNP* y el de la sinucleína; y determinar el alelo de la apolipoproteína E (APOE), pueda ser útil para conocer la etiología y detectar el deterioro cognitivo en pacientes jóvenes con antecedentes familiares (1).

Para detectar el DC también se debe explorar la memoria, la orientación, el lenguaje y la capacidad para comunicarse. Para ello hay multitud de pruebas, algunas que son sencillas y cortas como el Test de Mini Cog (9) que consiste en la repetición de 3 palabras, dibujo de un reloj y repetición de nuevo de las 3 palabras, y otras más complejas, como el Alzheimer's Questionnarie (AQ) (10) que explora síntomas con alto valor predictivo en la Enfermedad de Alzheimer. Probablemente el test más utilizado sea el Minimental State Examination Test (MMSE) (11) con una sensibilidad de 0,81 y una especificidad de 0,89 (12). Esta prueba evalúa orientación temporal y espacial, capacidad de fijación, atención y cálculo, memoria, nominación, repetición, comprensión, lectura, escritura y dibujo. Otros test que se pueden utilizar son el Trail Making Test (TMT), el Verbal Fluency Test (VFT), el Montreal Cognitive Assesment (MoCA), el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), el Wechsler Adult Intelligence Scale III y IV (WAIS-III y WAIS IV), el Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), el Stroop test, y el Modified-Benton (ModBent) entre otros (13).

Los profesionales de la salud pueden utilizar estas herramientas para emitir un juicio clínico y posteriormente, conocer la evolución del paciente.

1.1.5. Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento curativo, pero sí se utiliza tratamiento para disminuir la sintomatología de la EA. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que atraviesan la barrera hematoencefálica, estabilizan los síntomas en caso de la EA leve o moderada. El *donezepilo*, la *rivastigmina* y la *galantamina* son fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la EA (4). La *memantina*, como agonista parcial no competitivo de los receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspártico), se utiliza en caso de EA grave (1,2). Actualmente el beneficio de estos

medicamentos está bajo discusión. Los tratamientos farmacológicos que se utilizan no han demostrado tener un beneficio-riesgo positivo en la reducción de la progresión de DCL a EA. (14). El descubrimiento de fármacos efectivos para la EA, a pesar de los grandes esfuerzos e inversiones que se han realizado, se ha topado con cientos de ensayos clínicos fallidos (4).

Uno de los principales problemas de la Enfermedad de Alzheimer es que en el momento del diagnóstico el cerebro ya ha sufrido un daño irreparable y extenso. Los cambios patológicos que sufre el cerebro se producen mucho antes de las manifestaciones clínicas (3). Actualmente se está estudiando cómo se puede reducir la proteína β-amiloide para así poder actuar al inicio de la enfermedad, cuando el paciente aún no presenta alteraciones cognitivas y seguramente las estrategias terapéuticas tengan más éxito. Para ello también es clave el avance en los biomarcadores, con los que podamos seleccionar correctamente a los pacientes (2).

En cuanto a las terapias no farmacológicas recomendadas como complemento al tratamiento farmacológico, la de mayor relevancia es la estimulación cognitiva. Con ella, además de mantener ciertas funciones cognitivas, se consigue mejorar el humor y la apatía. El PACID (Programa de Actuación Cognitiva Integral de Demencias) es un proyecto de investigación de estimulación cognitiva integral (cognitiva, fisiológica y emocional) dirigido por el Centro de Referencia Estatal de atención a personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias del IMSERSO (CREA). Su objetivo es mantener las funciones cognitivas, dentro de las características propias del deterioro cognitivo de cada paciente, previniendo a su vez los problemas de conducta (15). Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los profesionales consideran estas terapias beneficiosas, apenas son conocidas y utilizadas por los pacientes y/o familiares.

En cuanto a las estrategias de prevención, tal como indican Lidia et al en su estudio, no hay resultados sólidos que apoyen el papel de terapias farmacológicas (antiinflamatorios, antihipertensivos, suplementos de estrógenos/progestina…), ni el entrenamiento cognitivo, ni el ejercicio de forma aislada. Todo parece indicar que una intervención multifactorial, tratamientos farmacológicos, con dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo, podría obtener mejoras significativas a nivel cognitivo (16).

1.2. Intervenciones nutricionales y deterioro cognitivo

No cabe duda de la relación recíproca entre el estado nutricional y el desarrollo y/o evolución del deterioro cognitivo y la demencia. Los pacientes con demencia tienen un estado nutricional peor que los pacientes de la misma edad con deterioro cognitivo leve o normal (17). A su vez, en pacientes con malnutrición se observan mayores trastornos conductuales, empeorando también su capacidad cognitiva y funcional (18). Sin embargo, el mecanismo exacto está todavía bajo discusión ya que hay múltiples factores implicados (situación personal, tipo de demencia y etapa de la enfermedad…) (19).

En la última década, el interés sobre cómo influye la dieta en la aparición y gravedad del deterioro cognitivo ha aumentado. De hecho, Japón paso de tener una tasa de Alzheimer del 1% con la dieta tradicional japonesa en 1985 a un 7% con la transición a la dieta occidental en 2008 (20), datos probablemente influenciados también por un aumento de la longevidad de la población. Una dieta poco saludable parece ser un factor de riesgo clave. La nutrición influye en la estructura del cerebro, la conectividad funcional y la cognición, y podría modular la tasa y el grado de progresión de la enfermedad (21,22).

Respecto a los tipos de alimentación, son varios los estudios que han demostrado que tanto la dieta mediterránea (23,24) como la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) se relacionan con un menor riesgo de desarrollar trastornos cognitivos. Una alta adherencia a cualquiera de estas dietas se ha asociado con puntuaciones más altas en el test MMSE (25). Además, en sujetos con DCL, una mayor adherencia a la dieta mediterránea mejora la función cognitiva (14). Esto también ocurre con la dieta DASH si la unimos al ejercicio físico aeróbico (26).

La dieta mediterránea es rica en ácidos grasos omega 3, compuestos antioxidantes y polifenoles. Se caracteriza por su alto contenido en frutas y verduras, pescado, frutos secos, legumbres, aceite de oliva y moderado consumo de carne, productos lácteos y alcohol (14,27). Desde hace tiempo, el estrés oxidativo se relaciona con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, es lógico pensar que los alimentos ricos en antioxidantes pueden ser protectores al contrarrestar el estrés oxidativo. La dieta mediterránea es un claro ejemplo de alimentos ricos en antioxidantes. Independientemente de distintos factores como la edad, el sexo, la ingesta energética y las variables relacionadas con el nivel cognitivo, como el nivel educativo, el genotipo APOE-4 y los factores de riesgo vascular, la dieta mediterránea ha demostrado ser

saludable. Algunos de los beneficios a nivel cognitivo son: el aumento de factores neurotróficos relacionados con la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la atenuación en la acumulación de β-amiloide del cerebro (6). La dieta DASH, generalmente indicada como tratamiento no farmacológico en la hipertensión, se diferencia de la dieta mediterránea por la mayor frecuencia en el consumo de alimentos lácteos bajos en grasa, disminución del sodio y la no recomendación del consumo de alcohol. Incluye también un alto consumo de frutas, verduras, frutos secos y productos integrales (14).

Tanto la dieta mediterránea como la dieta DASH son considerados patrones dietéticos cardioprotectores y neuroprotectores. Por ello, Morris et al decidieron elaborar un patrón dietético combinando los componentes más neuroprotectores de ambas dietas y al que denominaron dieta MIND. Durante 4,7 años siguieron a 960 participantes y observaron una asociación positiva entre la dieta MIND y el rendimiento cognitivo (28). La dieta MIND es una gran fuente de compuestos antioxidantes, polifenoles, vitaminas del grupo B y ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados. Incluye verduras, frutas, frutos secos, semillas, cereales integrales, legumbres, grasas saludables, pescado y aves de corral. Además, recomienda minimizar el consumo de carne roja, alimentos procesados, dulces y bebidas azucaradas, característicos de los países occidentales y con consecuencias negativas para la salud (16) ya que aumentan la inflamación en el cerebro y la producción de β-amiloide (29). Kwok et al demostraron que los sujetos que consumían 2 piezas de frutas diarias, 3 raciones de vegetales diarias (hoja verde o crudo) y pescado 5 veces a la semana, evitando comidas saladas, presentaron menor tendencia al deterioro cognitivo (30).

Las verduras son uno de los alimentos que se encuentran en las tres dietas que se han nombrado anteriormente (dieta mediterránea, dieta DASH y dieta MIND). Las verduras poseen una gran cantidad de fitocompuestos entre los que se encuentran los polifenoles, las vitaminas antioxidantes y los carotenoides. Son varios los estudios que han demostrado que, dentro de un estilo de vida saludable, el consumo abundante de verduras parece tener un impacto positivo en la prevención del deterioro cognitivo (16).

Uno de los componentes clave en la dieta mediterránea es el aceite de oliva virgen extra. Diversos estudios sugieren efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovasculares, y dado que estos factores han demostrado ser importantes en la

prevención de la demencia, también se considera que puede ser protectores a nivel cognitivo (31). Además de ácidos grasos monoinsaturados, posee compuestos polifenólicos (principalmente ácidos fenólicos) con capacidad antioxidante, siendo estos probablemente los responsables de la disminución del depósito β-amiloide (27). En el ensayo PREDIMED-Navarra (Prevención con dieta mediterránea), los participantes que recibieron suplemento de aceite de oliva virgen extra o frutos secos, mostraron mejor nivel cognitivo que el grupo control (32). Además, Berr et al reflejaron en su estudio que el consumo intensivo de aceite de oliva, independientemente de otros hábitos en la alimentación, retrasa el deterioro en la memoria visual y la fluidez verbal. A los cuatro años de seguimiento se mantuvo la asociación positiva de forma significativa en la memoria visual (31).

El estudio *Older People And n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid* (OPAL) asocia el consumo intensivo de pescado, rico en ácidos grasos monoinsaturados y polinsaturados, con una mejor función cognitiva en edades avanzadas (33). Otros estudios también relacionan la ingesta de pescado con un menor riesgo de deterioro cognitivo (34,35). Sin embargo, hay estudios que no han conseguido demostrar la asociación positiva entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y la mejora en la función cognitiva (19).

Las nueces y las almendras son los frutos secos que más cantidad de polifenoles contienen (flavonoides, estilbenos, lignanos y ácidos fenólicos). También poseen otros fitoquímicos como los fitatos, esfingolípidos, carotenoides y fitoesteroles (36). Su contenido varía en función de la variedad, condiciones pre y post cosecha y condiciones de almacenamiento entre otros factores. En humanos, se han realizado pocos estudios experimentales y en ellos no se ha logrado demostrar una asociación positiva entre su consumo y la mejora en la función cognitiva. Sin embargo, en los estudios observacionales, que fueron más amplios y de mayor duración, sí que se observa ese beneficio. Quizá sea necesario realizar un consumo habitual y a largo plazo para obtener beneficios con el consumo de frutos secos (16).

El consumo moderado de alcohol, característico de la dieta mediterránea, se ha asociado con la reducción del riesgo de desarrollar Alzheimer (37). El mayor beneficio se obtiene del efecto antioxidante de los polifenoles presentes en el vino tinto. Sin

embargo, según los datos disponibles hasta el momento y dados los riesgos del consumo de alcohol, no se recomienda iniciar el consumo como medida preventiva (27).

Los factores de riesgo cardiovasculares, muy relacionados con los hábitos nutricionales y con un estilo de vida inadecuado, se relacionan de forma directa con el desarrollo de deterioro cognitivo y su evolución hacia la demencia (27,38). En el estudio PREDIMED se ha demostrado que los adultos con alto riesgo cardiovascular que seguían una dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra o frutos secos, tenían menor incidencia de eventos cardiovasculares y una mejor función cognitiva (6,16). Además de la alimentación, cuando hablamos de la dieta mediterránea, no debemos olvidarnos de la actividad física, la vida social, las actividades culinarias y el descanso adecuado, parámetros incluidos también en el estilo de vida mediterráneo (16).

En el caso de la dieta cetogénica, nórdica, vegetariana o vegana estricta, los resultados son aún escasos. Se necesitan estudios más amplios para confirmar los efectos positivos en personas con demencia y/o en su prevención (16).

Alrededor del 40% de las demencias podrían prevenirse o retrasarse modificando los factores de riesgo del estilo de vida (39). Una revisión sistemática demostró que hay un riesgo de hasta 2,44 veces mayor de padecer demencia en personas con sobrepeso y obesidad en la mediana edad (40). El sedentarismo y comer en exceso son factores de riesgo importantes en las enfermedades crónicas no transmisibles, entre la que se encuentra la demencia (16). La nutrición adecuada, junto con otros factores del estilo de vida, son claves para mantener la salud cognitiva y prevenir el deterioro cognitivo y su evolución hacia la demencia. Por ello, hoy en día las estrategias de prevención se centran en el control de riesgo vascular y metabólico y en la promoción de un estilo de vida saludable (dieta, actividad física y cognitiva, calidad de vida y socialización) (2,16).

Diversos compuestos fitoquímicos están siendo estudiados como potenciales agentes de prevención de enfermedades crónicas, como la demencia. Entre ellos, destaca el creciente interés por los polifenoles (41).

1.3. Polifenoles y sus efectos sobre la salud

1.3.1. Estructura química de los polifenoles

Los compuestos fenólicos son un grupo de metabolitos secundarios de las plantas, sintetizados a través de las rutas shikimato / fenilpropanoide y acetato / malonato. Los polifenoles se caracterizan porque en su estructura molecular hay uno o varios anillos fenólicos (42).

Las características fisicoquímicas de los polifenoles permiten que participen en las reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción, siendo esta capacidad antioxidante la responsable de muchos de sus efectos beneficiosos (43).

1.3.2. Clasificación de los polifenoles

Los polifenoles se clasifican en varias clases y subclases en función del número y estructura de los anillos fenólicos que presentan. Comúnmente se clasifican en cuatro grupos: flavonoides, ácidos fenólicos, lignanos y estilbenos (ver **figura 1**) (44).

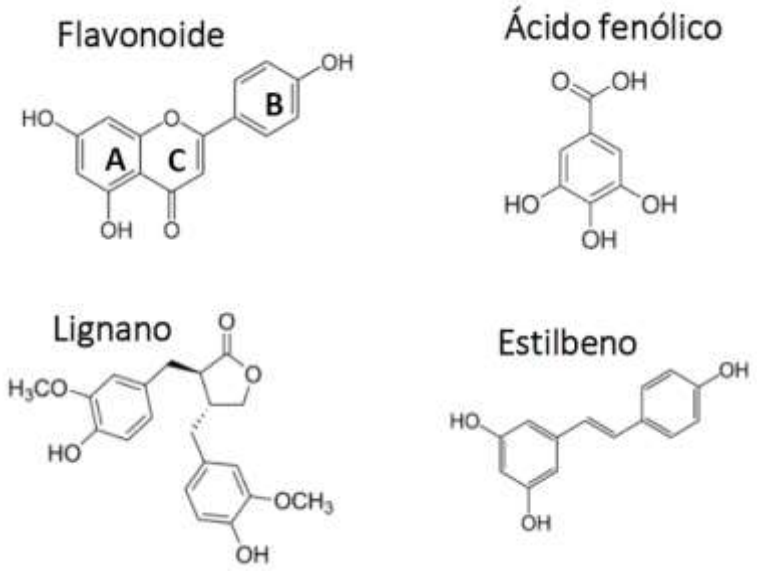


Figura 1. Estructura química de los polifenoles. Adaptación de «*Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2*» de *M. Lizzette, 2019, Rev RED CieN, 1 (3).*

- **Flavonoides**

Los flavonoides son uno de los grupos más grandes de polifenoles. La palabra flavonoides deriva del latín “flavus”, que significa “amarillo”. Albert Szent-Gyorgyi, al aislar una sustancia de la cáscara de un limón, la citrina, los descubrió y demostró que su consumo regulaba la permeabilidad de los capilares. Son la subclase de polifenoles más abundante en la familia vegetal. Son compuestos que comparten un esqueleto común de fenilpirano (C6-C3-C6), formado por dos anillos fenilo (A y B) unidos a través del anillo C de pirano heterocíclico. Existen varios subgrupos de flavonoides en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico y de la posición del anillo B: flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas, antocianidinas y flavanoles. Este grupo está ampliamente distribuido en nuestra alimentación, pero a pesar de la gran variedad, solamente algunos de ellos están en cantidades importantes en los alimentos. Estos incluyen compuestos derivados de antocianidinas (cianidina, delfinidina, malvidina), de flavan-3-ols (catequina, epicatequina, epigalocatequina), de flavonoles (quercetina, kaempferol, miricetina), de flavanonas (hesperetina, naringerina), de flavonas (apigenina, luteolina) y de chalconas (ver **figura 2**) (42).

Los flavonoides son claves en los sistemas de defensa de las plantas. Además, son pigmentos necesarios para el desarrollo fisiológico de los vegetales. Se ubican en la membrana del tilacoide de los cloroplastos (importantes en la síntesis de enzimas que participan en la pigmentación de los propios vegetales).

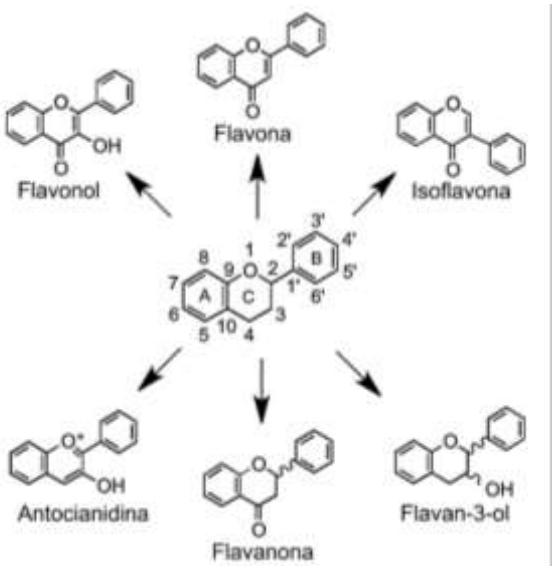


Figura 2. Estructura del esqueleto de los diferentes tipos de flavonoides. Adaptación de “Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Biovailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Disease” de D. del Rio, 2013, Antioxid Redox Signal, 18 (14), 1818-1892

Flavonoles

Poseen un grupo ceto en el Carbono C_4, una insaturación entre C_2 y C_3 y un grupo hidroxilo adicional en el C_3. La quercetina es la más representativa. Principalmente se localizan en las verduras y en las frutas. También son ricos en flavonoles el té y el vino. La composición de flavonoles en una planta puede variar entre especies, variedades y según las condiciones edafoclimáticas.

Flavonas

Posee un grupo ceto en el carbono C_4 y una insaturación entre C_2 y C_3. Las flavonas son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza y se encuentran en diferentes plantas, frutas y verduras. Algunas flavonas conocidas incluyen la luteolina, apigenina y tangeretina. Estos compuestos han sido objeto de investigación debido a sus potenciales propiedades antioxidantes y otros efectos biológicos beneficiosos para la salud. La presencia y cantidad de flavonas en las plantas puede depender de factores genéticos y ambientales. Alimentos ricos en flavonas son el perejil y el apio. Además, la piel de las frutas contiene flavonas polimetoxiladas.

Flavanonas

Son iguales que las flavonas, pero con el anillo C saturado. Algunas de las flavanonas más conocidas son la naringenina, la hesperidina y la eriodictiol. Se encuentran en los cítricos, los tomates y en algunas plantas aromáticas como la menta. Principalmente se encuentran en las partes sólidas de las frutas, por ello, la concentración es mucho mayor en la fruta que en los zumos. Las flavanonas han sido objeto de estudio debido a sus posibles efectos beneficiosos para la salud, incluyendo sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Además, se ha demostrado que algunas flavanonas tienen efectos protectores cardiovasculares y pueden ayudar a reducir el riesgo de ciertas enfermedades crónicas.

Isoflavonas

Posee grupos hidroxilos en C_7 y C_4 y un anillo bencénico lateral en C_8. Las isoflavonas se pueden unir a receptores de estrógenos y por eso se definen como fitoestrógenos. Principalmente se encuentran en la soja y sus derivados.

Antocianidinas

Se encuentran generalmente como heterósidos (antocianinas) con tres anillos de su estructura conjugados. Están distribuidos principalmente en las frutas, cereales y algunos vegetales. También en alimentos derivados de los mismos como el vino tinto. Son responsables de proporcionar una amplia gama de colores, rojo, azul, púrpura y negro entre otros, en diferentes plantas como las bayas, uvas, cerezas, arándanos y fresas.

Las antocianidinas son compuestos con potentes propiedades antioxidantes. Se ha demostrado que tienen efectos positivos en la protección contra el daño oxidativo y en la reducción del riesgo de ciertas enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer (45).

Flavanoles

Poseen un grupo hidroxilo en C3 y el anillo C saturado. El flavan-3-ol suele ser el más representativo en los alimentos. Pueden encontrarse en la naturaleza en forma de monómeros como las catequinas y los dímeros condensados entre sí, oligómeros en el caso de las procianidinas oligoméricas o como polímeros en el caso de procianidinas o taninos condensados. La epicatequina y la catequina se encuentran principalmente en la fruta. La catequina está presente también en el vino y en el chocolate y la galocatequina, la epigalocatequina y la epigalocatequina galato en el té principalmente.

- **Ácidos fenólicos**

Los ácidos fenólicos comparten la estructura básica de un grupo fenólico y un ácido carboxílico (C_6C_1). Representan el segundo grupo más abundante en la dieta. Los que mayoritariamente están en los alimentos son los derivados de los ácidos hidroxibenzoico e hidroxicinamico.

- **Lignanos**

Su estructura química está formada por dos grupos fenilo unidos por dos unidades de propano ($C_6C_3C_3C_6$). Los más comunes en los alimentos son el secoisolariciresinol y matairesinol.

- **Estilbenos**

Su estructura molecular son dos anillos fenólicos unidos por una unidad de etano ($C_6C_2C_6$). Se clasifican en dos grupos, los estilbenos monoméricos y los oligoméricos, y estos a su vez se pueden dividir en subgrupos. El subgrupo más amplio de los estilbenos oligoméricos es el resveratrol (44).

Como hemos ido describiendo hasta ahora, algunos polifenoles son específicos de algunos alimentos, como las isoflavonas características en la soja o las flavanonas en los cítricos. Sin embargo, y como norma general, los alimentos contienen una mezcla de polifenoles. El contenido total de polifenoles que contienen los alimentos está influenciado por la luz, el grado de madurez, la conservación, el clima y los factores agronómicos. Además, el método de preparación de los alimentos es clave. Por ejemplo, el contenido de polifenoles de las frutas y vegetales puede disminuir por el simple hecho de pelarlas, ya que muchos de los polifenoles se encuentran en la parte externa. Con la cocción podemos disminuir incluso hasta el 75% de polifenoles (43,46). Los polifenoles son, en parte también, responsables del color de los alimentos. Por ejemplo, las antocianinas son responsables de los pigmentos rosas, rojos, azules y violáceo de algunas frutas y hortalizas como lo son las fresas, moras, uvas o berenjenas. Las proantocianidinas, por su parte, son responsables del carácter astringente de las uvas, peras, arándanos o bayas. En la **Tabla 1** observamos la clasificación de los polifenoles con los alimentos que los contienen en mayor cantidad.

Tabla 1. Clasificación de los polifenoles de acuerdo a la base de datos Phenol-Explorer

Polifenoles		
Flavonoides	Flavonoles	Alcaparras, azafrán, orégano, cebolla morada, espinaca.
	Flavonas	Semilla de apio, menta seca, orégano, apio, harina de trigo integral.
	Flavanonas	Menta seca, orégano, jugo de toronja, jugo de naranja.
	Isoflavonas	Harina de soya, soya, tempeh de soya, leche o yogurt de soya.
	Antocianinas	Mora azul, zarzamora, cereza, aceituna negra, fresa, frambuesa.
	Flavanoles	Cacao en polvo, chocolate amargo, té negro/verde, manzana.
Ácidos fenólicos	Ácido hidroxibenzoicos	Castaña, clavo, jugo de granada, frambuesa, arándano.
	Ácido hidroxicinámicos	Menta seca, romero seco, menta fresca, tomillo, orégano.
Lignanos	Matairesinol	Ajonjolí, linaza, semilla de girasol, kale, pasas.
	Secoisolariciresinol	Linaza, anacardo (nuez de la India), kale, kiwi, cacahuete.
Estilbenos	Resveratrol	Vino tinto, arándano, grosella, fresa, pistache, cacahuete.

Adaptación de «*Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2*» *de M. Lizzette, 2019, Rev RED CieN, 1 (3).*

1.3.3. Consumo de polifenoles

Es difícil calcular correctamente el consumo de polifenoles, pero varios estudios han estimado la ingesta de polifenoles en diferentes poblaciones. El consumo medio de polifenoles varía entre las distintas poblaciones, relacionándose generalmente con factores sociodemográficos y con el estilo de vida. En los países europeos (Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Noruega, Grecia, Suecia y Países Bajos) el consumo de

polifenoles oscila entre 584 – 1786 mg / día, siendo el café, el té, los jugos de frutas, las frutas, las verduras y el vino las principales fuentes (44). En España, los datos del estudio PREDIMED indicaron que la ingesta media aproximada de polifenoles fue de 820 mg / día (443 mg de flavonoides y 304 mg de ácidos fenólicos) (47). Sin embargo, un estudio realizado recientemente en adultos mayores de la isla de Mallorca, mostró una ingesta media de 333 mg / día de polifenoles (48). Esta última cifra es similar a la ingesta dietética estimada del consumo de polifenoles en los adolescentes europeos, analizada en el estudio HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) (49). Los monómeros de flavan-3-ol, catequinas y sus formas condensadas (proantocianidinas) podrían ser los flavonoides más comunes consumidos en las dietas occidentales, seguidos de antocianinas y flavonoles (50).

La ingesta regular de alimentos ricos en polifenoles, especialmente flavonoides, podría contribuir a prevenir o disminuir la progresión de varias enfermedades neurológicas, incluida la Enfermedad de Alzheimer (51).

Los mecanismos debidos a los cuales los polifenoles llevan a cabo su actividad biológica, y que implica prevención y tratamiento de los trastornos cerebrales, están todavía bajo discusión, pero se cree que el consumo de compuestos de las familias de flavanoles y estilbenos, presentes en gran cantidad de alimentos de origen vegetal, como el té, el cacao, las uvas y el vino tinto (51–53) podrían mejorar la biodisponibilidad de óxido nítrico (52–54). Este compuesto produce un aumento de la vasodilatación y con ella la perfusión cerebral. También se ha especulado que la mejora en la función cognitiva podría deberse a mecanismos directos, que posiblemente contrarresten la neuroinflamación y el estrés oxidativo y a mecanismos indirectos que impliquen entre otros, la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro (55–57).

1.3.4. Biodisponibilidad de los polifenoles

La cantidad de polifenoles presentes en un alimento es importante, pero debemos ir más allá y conocer la cantidad de polifenoles biodisponibles que contiene ese alimento. La biodisponibilidad es la cantidad de nutrientes que se digieren, se absorben y se metabolizan a través de las rutas metabólicas para poder ser utilizados posteriormente por el organismo (43).

La biodisponibilidad de los polifenoles puede verse influenciada por múltiples factores:

- Forma química: la forma en la que se encuentran los polifenoles en los alimentos puede afectar a su biodisponibilidad. Algunos polifenoles pueden estar unidos a otras moléculas que dificultan su absorción.
- Interacción con otros polifenoles: la presencia de ciertos alimentos o componentes de la dieta puede aumentar o disminuir la absorción de los polifenoles. Por ejemplo, algunos polifenoles se absorben mejor en presencia de grasa.
- Procesamiento de alimentos: cocinar, moler o fermentar, puede cambiar la biodisponibilidad de los polifenoles al alterar su estructura química.
- Microbiota intestinal: la composición de la microbiota en el intestino también puede influir en la biodisponibilidad puesto que algunas bacterias pueden metabolizarlos de manera más efectiva que otras.
- Genética: las enzimas y los transportadores específicos varían entre las personas y afectan a su capacidad para metabolizar y absorber estos compuestos (43,58).

La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos como glucósidos, esteres o polímeros, formas difícilmente absorbibles por el cuerpo humano en su forma original. Concretamente, en el caso de los flavonoides, excepto los flavanoles, presentan formas glucosiladas. El mecanismo de acción no está claro, pero se cree que la mayoría de los glucósidos son resistentes a la hidrólisis ácida del estómago, llegando intactos al intestino. Una vez allí, son hidrolizados por enzimas intestinales como la β-glucosidasa y la lactasa-florizin hidrolasa, o son degradados por la microflora del colón antes de asimilarse. Durante el proceso de absorción, los polifenoles sufren diferentes modificaciones. Por ello, las formas que se encuentran en el plasma y en los tejidos son diferentes a las que se encuentran en el propio alimento (43,59).

Debemos destacar que la estructura química de los polifenoles, y no tanto su concentración, es determinante en la velocidad, el grado de absorción y la naturaleza de los metabolitos presentes en el plasma y en los tejidos diana. Se ha observado que al consumir alimentos o productos naturales con diversidad de polifenoles se pueden obtener mejores resultados que con los compuestos químicos naturales o farmacéuticos aislados (59).

De forma indirecta, la biodisponibilidad la podemos evaluar con el incremento de la capacidad antioxidante del plasma tras su consumo, teniendo en cuenta que la

concentración de polifenoles varía en función de su estructura química y su origen. Posteriormente, los polifenoles y derivados, se excretan por vía urinaria o biliar, pudiéndose relacionar la cantidad de metabolitos excretados en orina con la concentración máxima del plasma (43).

En general, se ha observado que la biodisponibilidad de los polifenoles es baja, lo que significa que se absorbe una pequeña parte de la cantidad ingerida. A pesar de ello, los polifenoles tienen efectos beneficiosos para la salud. Principalmente los polifenoles se encuentran en los tejidos donde se han metabolizado (hígado, estómago, intestino, riñón) pero también pueden concentrarse en tejidos diana como el tejido cerebral, pulmonar, cardiaco, pancreático y esplénico. Además, la combinación de diferentes alimentos ricos en polifenoles puede ayudar a aumentar la absorción y los beneficios para la salud (43,60). También debemos añadir que los polifenoles pueden interactuar con la microbiota intestinal y tener efectos locales en el tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad de los polifenoles es un proceso complejo y multifactorial. Su comprensión requiere un análisis detallado y específico para cada tipo de polifenol y alimento en particular. Además de ello, hay que tener en cuenta que los polifenoles más abundantes no siempre son los más activos en el organismo (43).

1.3.5. Mecanismo de acción de los polifenoles

El mecanismo de acción de los polifenoles incluye múltiples aspectos bioquímicos y fisiológicos.

- **Actividad antioxidante:** Tradicionalmente los polifenoles se han estudiado por su capacidad antioxidante al neutralizar los radicales libres en el organismo. Por ello, los polifenoles ayudan a prevenir el estrés oxidativo, un proceso relacionado con el envejecimiento y numerosas enfermedades crónicas como las enfermedades cardiacas, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. Los polifenoles combaten el estrés oxidativo al donar electrones a los radicales libres, estabilizándolos y evitando que dañen las células. Además, pueden generar otros antioxidantes como la vitamina C y E, aumentando así la capacidad antioxidante en el cuerpo. Por otro lado, debemos mencionar que los iones metálicos, como el

hierro y el cobre, son responsables de parte del estrés oxidativo. Los polifenoles son potentes quelantes de metales, ampliando así su neuroprotección (43,59,61).

- **Propiedades antiinflamatorias:** Muchos polifenoles muestran propiedades antiinflamatorias al inhibir vías de señalización proinflamatorias, regular citocinas inflamatorias, interaccionar con células inmunitarias y/o reducir el estrés oxidativo. Al inhibir las vías de señalización proinflamatorias disminuye la producción de moléculas inflamatorias en el cuerpo. Con la regulación de las citocinas los polifenoles pueden modular la producción y acción de citocinas inflamatorias, como el TNF-α y diferentes interleucinas, contribuyendo a un ambiente antiinflamatorio. Los polifenoles al interactuar con las células del sistema inmunológico, como los macrófagos y los linfocitos, reducen su respuesta inflamatoria excesiva. Por último, dado que los polifenoles son antioxidantes, su capacidad para reducir el estrés oxidativo también disminuye la inflamación, ya que el estrés oxidativo puede desencadenar respuestas inflamatorias (59,61,62).
- **Mejora de la función vascular:** Algunos mecanismos implicados en la mejora de la función vascular son la vasodilatación, la reducción del riesgo de trombosis y los ya mencionados anteriormente, la protección contra el estrés oxidativo y la reducción de la inflamación. Los polifenoles pueden estimular la liberación de óxido nítrico, molécula que relaja los músculos de las paredes de los vasos sanguíneos, provocando una vasodilatación, que a su vez reduce la presión arterial y mejora el flujo sanguíneo. Algunos polifenoles, como los flavonoides del cacao, pueden inhibir la agregación plaquetaria, disminuyendo el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en las arterias (61,63).
- **Modulan la microbiota intestinal:** Algunos polifenoles actúan como prebióticos, proporcionando nutrientes que fomentan el crecimiento y la actividad de las bacterias beneficiosas en el intestino. Además, algunos polifenoles tienen propiedades antimicrobianas que pueden reducir el crecimiento de bacterias patógenas para el intestino, contribuyendo así a la protección contra infecciones y problemas digestivos (61,64).
- **Interacción con enzimas y modulación de vías metabólicas:** Los polifenoles pueden influir en la actividad de diversas enzimas teniendo efectos en la regulación de procesos metabólicos. Algunos polifenoles, como el resveratrol, presente en las uvas, han demostrado inhibir enzimas que están implicadas en la proliferación celular y la formación de tumores. Además, ciertos polifenoles

pueden interactuar con enzimas digestivas, como las amilasas y lipasas, afectando a la descompensación y absorción de nutrientes en el tracto digestivo. Por ejemplo, algunos polifenoles reducen la absorción de carbohidratos y grasas, lo que podría ser relevante para el control de peso. Algunos polifenoles pueden interactuar directamente con factores de transcripción, que son proteínas que regulan la expresión de genes. Estas interacciones pueden activar o desactivar la transcripción de genes específicos, lo que afecta a la expresión génica. Por ejemplo, ciertos polifenoles pueden unirse a factores de transcripción y promover la expresión de genes relacionados con la defensa antioxidante y la respuesta inmunitaria. Por otra parte, los polifenoles pueden influir en diversas vías de señalización intracelular, como las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB) y las vías de señalización de MAP quinasas. Al hacerlo, pueden influir en la expresión génica relacionada con la inflamación, la apoptosis (muerte celular programada) y otros procesos biológicos (61).

1.3.6. Polifenoles y deterioro cognitivo

La concentración de polifenoles en el cerebro se cree que es baja (1nmol/g de tejido), pero suficiente para afectar a las vías neuronales, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica por difusión (59). El efecto neuroprotector directo de los flavonoides en la EA se relaciona con la mediación del glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK3β) y la quinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5) (59,65). De forma indirecta, el efecto neuroprotector de los polifenoles se realiza al modular la composición de la microbiota intestinal. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) se relacionan con el desarrollo y regeneración de las neuronas, además de favorecer la resistencia al daño neuronal. Existe una correlación positiva entre el rendimiento cognitivo y la concentración de BDNF en el cerebro. Por el contrario, una baja producción de BDNF se considera un posible factor patogénico en enfermedades cerebrales (59,66,67). Hay estudios que demuestran que los microbios intestinales pueden afectar directamente a la liberación de BDNF, dopamina, serotonina, ácido γ-aminobutírico (GABA), catecolaminas e histamina a nivel cerebral. Es decir, tener una microbiota sana puede aumentar los efectos antioxidantes y neuroprotectores. Dado que el eje cerebro-intestino es un sistema integral de comunicación de señales nerviosas, hormonales e inmunitarias entre el cerebro, la microbiota y el tracto intestinal, puede

afectar a las enfermedades relacionadas con el sistema nervioso (59,68). En las enfermedades neurodegenerativas es habitual utilizar como tratamiento los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) pero los propios flavonoides pueden inhibir la monoaminocidasa A y B (59,69). Se necesita más investigación para comprender completamente los mecanismos moleculares y actividades biológicas subyacentes al efecto protector de los polifenoles sobre el deterioro cognitivo.

La evidencia de estudios en animales, sobre todo roedores, identifica un impacto positivo en los resultados cognitivos tras suplementar la dieta con alimentos ricos en polifenoles. Los investigadores observaron principalmente mejoras en el aprendizaje, memoria de trabajo, memoria espacial y en la adquisición y retención de la memoria (70,71). Sin embargo, hay una falta de evidencia en lo que respecta a los seres humanos. Algunos trabajos han mostrado una asociación positiva entre la ingesta de polifenoles y la mejora en el rendimiento cognitivo (72–75) tanto en adultos sanos (72) como en adultos con deterioro cognitivo leve ya establecido (73). Simultáneamente también se observan mejoras cardiovasculares y metabólicas (72,73). Además, los polifenoles han demostrado aumentar la dopamina, la serotonina y la norepinefrina en el hipocampo y el cortex frontal, regiones cerebrales claves en la fisiopatología del estado de ánimo (59). No obstante, no todos los resultados muestran una clara mejoría (76,77). Probablemente la discrepancia de los resultados de algunos estudios se deba a la diversidad en cuanto al perfil fenólico de los complementos alimentarios, dosis del compuesto polifenólico y otros aspectos derivados del propio estudio como el tamaño de la muestra, el diseño metodológico, la duración, las variables de resultados y el momento establecido para determinar el efecto sobre el rendimiento cognitivo entre otros.

La mayoría de los datos observacionales sugieren que la ingesta moderada y regular de alimentos ricos en polifenoles, proporciona beneficios cognitivos. Sin embargo, un consumo excesivo de polifenoles podría reducir la biodisponibilidad de oligoelementos, vitaminas o ácido fólico, provocando alteraciones tiroideas (59,78). También, aunque de forma leve y poco frecuente, se ha relacionado con problemas gastrointestinales, cefalea, mareo y/o erupción cutánea (59,79).

Una de las actividades estudiadas de los compuestos polifenólicos dietéticos sobre la función inmunológica se relaciona con la modificación de la respuesta inflamatoria en los macrófagos. Estas células son clave al inicio de la respuesta inflamatoria al producir

mediadores proinflamatorios como las prostaglandinas E2, el TNF-α y las citocinas como la interleucina 6 (IL-6) (80). Un subestudio del ensayo PREDIMED asocia la ingesta de polifenoles con la disminución de los biomarcadores inflamatorios. Además, mejora la presión arterial y el perfil lipídico (81).

1.3.7. Uvas pasas y polifenoles

El consumo de uva es conocido desde el neolítico y el de la uva pasa desde la antigua Mesopotamia y en Egipto entorno al 5000 a.c. En los países donde no se realizaba la apicultura, como era el área geográfica de Mesopotamia, se utilizaban frutas como uvas pasas, higos o dátiles como endulzantes en multitud de recetas. Además de por su sabor, eran alimentos muy valorados por su fácil conservación y disponibilidad. Suponían un aporte energético alto, por lo que se consumían habitualmente en trabajos que requerían un esfuerzo físico alto.

La uva pertenece a la familia de las Vitáceas y al género Vitis (82). Las uvas son ricas en carbohidratos, especialmente en forma de azúcares naturales como la glucosa y la fructosa. No obstante, la cantidad de azúcares y la acidez, varía en función de la variedad y del estado de madurez de las uvas. También contienen fibra dietética y son una fuente importante de vitamina C, K y algunas vitaminas B, potasio y magnesio. En cuanto a la cantidad de polifenoles, la uva es una de las fuentes más ricas. Una ración de uvas de mesa sin pelar (200 g) podría proporcionar 72 mg de polifenoles (uvas Flame Seedless), incluyendo antocianinas (cianidina, malvidina, peonidina, petunidina y delfinidina), flavan-3-ols (catequinas, epicatequina, galocatequina y procianidinas B1, B2 y C1) y en menor cantidad ácidos fenólicos (ácido cafeoiltartárico, ácido p-cumaroitartárico), estilbenos (resveratrol) y flavonoles (especialmente rutinósido y glucósido de quercetina) (83). Esta diversidad de compuestos hace que las uvas, especialmente las tintas, sean excelentes candidatas para comprobar la implicación de los polifenoles de la dieta en la salud.

Los polifenoles se localizan principalmente en las pepitas y en la piel. Su propiedad antioxidante es la responsable fundamental de su capacidad vasodilatadora, vasoprotectora, antitrombótica, antiinflamatoria, antilipérmica, antiaterosclerosis y antiapoptóticas (43,84).

En el hollejo de la uva se encuentra una de las principales fuentes de resveratrol, el polifenol más importante dentro del grupo de los estilbenos. La cantidad de resveratrol depende entre otras cosas, del tipo de uva, la temperatura o incluso de la exposición a las radiaciones ultravioleta. Actualmente los estudios sobre el beneficio del resveratrol en el tratamiento del Alzheimer no tienen conclusiones definitivas (43). En la piel de las uvas también se encuentran las antocianinas, responsables del color, y se ha visto que ejercen funciones protectoras de los capilares de la retina. Un concepto que debemos tener presente es que los diferentes compuestos polifenólicos utilizados en la suplementación y el enriquecimiento pueden tener efectos sinérgicos con una dieta naturalmente rica con una mezcla de diferentes tipos de polifenoles (85). El perfil fenólico de las uvas pasas difiere ligeramente respecto al de las uvas debido a los procesos de hidrólisis y oxidación que se producen en las pasas.

1.3.8. Las uvas y sus efectos sobre la salud

La investigación clínica relacionada con los posibles beneficios para la salud de las pasas se ha intensificado durante los últimos 10 años. Gran parte de esta investigación se ha centrado en estudiar el efecto de las pasas con respecto a la glucosa y la insulina en sangre. Las uvas pasas son una fuente de fibra e hidratos de carbono, parte de ellos azúcares. A pesar de estos azúcares, poseen un índice glucémico bajo-moderado, porque la gran proporción de fibra que contienen, enlentece su digestión (86). Principalmente es fibra insoluble, que acelera el tránsito intestinal previniendo o revirtiendo el estreñimiento (87). Las uvas pasas inducen saciedad y ayudan a reducir la ingesta posterior de alimentos. Además, las uvas pasas contienen minerales, entre los que destacan el calcio, potasio, hierro y magnesio. La gran riqueza en fibra y potasio hace que también sean factores protectores de riesgo cardiovascular. La uva, al igual que otras frutas como la naranja y la manzana, es rica en pectina, una fibra soluble que aporta diversas funciones beneficiosas al organismo (87,88). En un estudio de intervención con ingesta de pasas durante 12 semanas se observa una reducción significativa de la presión arterial. También se han relacionado con una disminución en los valores de colesterol, lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y ácidos grasos oxidados en suero, así como de citoquinas proinflamatorias (89). Por lo tanto, las pasas podrían reducir significativamente el riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular. Por otro lado, se ha observado una

relación entre la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades cerebrales degenerativas, ya que éstas pueden causar deterioro cognitivo, neuropatía diabética y una pérdida cerebral, pudiendo evolucionar a una EA (59,90–92).

El zumo de uva Concord (CGJ) es el zumo de uva más consumido en Norteamérica. No obstante, un estudio mostró que la mayoría de zumos de uva comerciales tienen una composición polifenólica similar a la del CGJ (4,93). Son ricos en antocianinas, proantocianidinas, flavonoles y ácidos fenólicos (4). Pacientes con DCL tras consumir durante 12 semanas el CGJ, mostraron mejoras en el aprendizaje verbal y el recuerdo verbal y espacial (94). Este mismo estudio se realizó durante 16 semanas, y en este caso, a través de una resonancia magnética, se observó una actividad relativamente mayor en regiones anteriores y posteriores del hemisferio derecho en los sujetos que habían consumido el CGJ (95). En adultos jóvenes sanos se relacionó el consumo de zumo de uva con una mejora aguda en ciertos aspectos cognitivos y en el estado de ánimo (96).

Existe un interés reciente por desarrollar un extracto se semilla de uva (GSE) para prevenir o tratar enfermedades crónicas degenerativas, como la patología cardiovascular, el cáncer y las enfermedades neurológicas. Concretamente en la investigación de la EA, se ha demostrado que el GSE interfiere en la agregación de pépticos Aβ y desestabiliza de forma eficaz los agregados Aβ mal pleglados previamente de forma in vitro (4,97–99); además inhibe la agregación de la proteína tau in vitro (4,100). El GSE parece tener resultados prometedores, pero aún está en fase de investigación.

No se han encontrado trabajos en los que se haya estudiado directamente el efecto de las pasas en el deterioro cognitivo en personas mayores, pero hay bibliografía que demuestra beneficios cognitivos de los flavonoles, flavanoles y estilbenos, familias de polifenoles presentes en las uvas pasas. En estudios animales se observan mejoras en el aprendizaje, memoria de trabajo, memoria espacial y en la adquisición y retención de la memoria (71,72). En los seres humanos se ha demostrado una asociación positiva entre la ingesta de polifenoles y la mejora del nivel cognitivo (72–75) tanto en adultos sanos (72) como en adultos con deterioro cognitivo leve ya establecido (73). Es importante tener en cuenta que los efectos de los polifenoles en la salud pueden variar según la cantidad consumida, la biodisponibilidad y la interacción con otros componentes de la dieta.

Respecto a la influencia de los polifenoles en la calidad de vida, encontramos que el consumo diario de una bebida natural a base de cacao en polvo (rico en flavonoides)

mejoró la puntuación de la calidad de vida medida a través de la *escala EuroQol 5-D.* Concretamente, se observó una mejoría en los problemas de movilidad y el dolor/malestar (101). Sin embargo, otro ensayo clínico afirma que 10 g diarios de chocolate rico en cacao (99%) en mujeres postmenopáusicas, durante 6 meses, podría tener un leve impacto en la percepción de su salud, aunque sin modificar la calidad de vida relacionada con la salud (102). Centrándonos en las uvas, O'Connor y colaboradores demostraron que el consumo diario de uva durante 6 semanas (2 raciones de ¾ de una porción de uva) no influyó significativamente en la forma física ni en la capacidad de trabajo de adultos jóvenes (103). Sin embargo, no se ha encontrado bibliografía que evalúe directamente el consumo de uvas pasas con la calidad de vida.

Cada vez hay una mayor evidencia aportada mediante estudios epidemiológicos y de intervención en humanos con respecto a los efectos protectores de varios alimentos ricos en polifenoles contra varias enfermedades crónicas, incluida la neurodegeneración, pero son necesarios más trabajos para tener una evidencia científica más sólida.

II. Objetivos

Objetivos de la tesis doctoral

Objetivo general:

- Conocer el efecto de los polifenoles sobre el deterioro cognitivo en una población mayor de 70 años, tras añadir una intervención nutricional rica en polifenoles a su dieta habitual.

Objetivos específicos:

- Conocer el efecto de intervenciones nutricionales que incluyan alimentos o complementos ricos en flavanoles, flavonoles y estilbenos a la dieta habitual sobre el deterioro cognitivo.
- Seleccionar un alimento o complemento alimenticio en función de su composición polifenólica.
- Evaluar el efecto de una intervención basada en incluir en la dieta 50 g de uvas pasas diariamente durante 6 meses, en la mejora de los rendimientos cognitivos, la calidad de vida y las actividades funcionales en adultos mayores.
- Analizar el efecto de añadir diariamente 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga a la dieta habitual durante 6 meses, sobre los factores de riesgo cardiovascular y los marcadores de inflamación de una población mayor de 70 años sin deterioro cognitivo.

Objetivos del ensayo clínico

Objetivo general:

- Conocer el efecto de añadir diariamente 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga a la dieta habitual durante 6 meses, sobre el rendimiento cognitivo, factores de riesgo cardiovascular y los marcadores de inflamación de una población mayor de 70 años sin deterioro cognitivo.

Objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de una intervención basada en incluir diariamente en la dieta 50 g de uvas pasas durante 6 meses, en la mejora de los rendimientos cognitivos de una población mayor de 70 años sin deterioro cognitivo.

- Evaluar el efecto de la intervención basada en incluir diariamente en la dieta 50 g de uvas pasas durante 6 meses, sobre la calidad de vida y la autonomía en las actividades funcionales de la vida diaria.
- Evaluar el efecto de la intervención basada en incluir diariamente en la dieta 50 g de uvas pasas durante 6 meses sobre los cambios de diferentes marcadores de inflamación en la población mayor de 70 años.
- Evaluar el efecto de una intervención basada en incluir diariamente en la dieta 50 g de uvas pasas durante 6 meses en la modificación del peso, de la composición corporal, la presión arterial y glucemia de una población mayor de 70 años sin deterioro cognitivo.

III. Metodología

3.1. Diseño del ensayo clínico y ámbito de estudio

El diseño de este estudio es un ensayo clínico controlado y aleatorizado con dos grupos paralelos.

Este estudio se ha llevado a cabo en la Facultad de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Salamanca, en Salamanca, y en la Escuela Universitaria de Enfermería de Zamora, centro público adscrito a la Universidad de Salamanca y dependiente de Sacyl.

El periodo de estudio estuvo comprendido entre septiembre 2021 y abril 2023. El ensayo clínico se registró en clinicaltrials.gov perteneciente al US National Library of Medicine, cuyo número de registro es NCT04966455.

3.2. Participantes del estudio

3.2.1. Generalidades

Participaron las personas mayores de 70 años que cumplían los criterios de selección y firmaron el consentimiento informado una vez recibida la información sobre los objetivos y procedimientos del estudio.

3.2.2. Criterios de inclusión

En total, se incluyeron 80 personas de ambos sexos y mayores de 70 años, autónomos para asistir al centro donde se realiza el estudio y cuya puntuación en el test MMSE fue mayor o igual a 24 puntos (**Figura 3**).

3.2.3. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: patología aterosclerótica coronaria o cerebrovascular, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca grado II o superior, enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada o severa, enfermedad renal o hepática avanzada, enfermedad mental severa, enfermedad oncológica en tratamiento diagnosticada en los últimos 5 años o situación terminal, obesidad mórbida (Índice de Masa Corporal ≥ 40

kg/m^2), intolerancia y/o alergia a alguno de los componentes de las uvas ó cualquier otra circunstancia a criterio de los investigadores.

3.2.4. Selección de participantes

El reclutamiento se realizó en las consultas de dos centros de salud urbanos de Salamanca y Zamora, España, mediante muestreo consecutivo.

Desde los servicios de atención primaria de los centros de salud se seleccionaron 100 voluntarios, pero finalmente en el estudio participaron 80 (10 personas deciden no participar cuando la investigadora principal contacta telefónicamente con ellos para concertar la cita de la entrevista inicial, 1 persona acude a la entrevista inicial pero finalmente decide no participar, 1 persona obtiene menos de 24 puntos en el test MMSE, 3 personas están interesadas en el estudio pero no pueden desplazarse hasta la Facultad y con 5 personas es imposible contactar telefónicamente para concertar cita para la entrevista) (**Figura 3**).

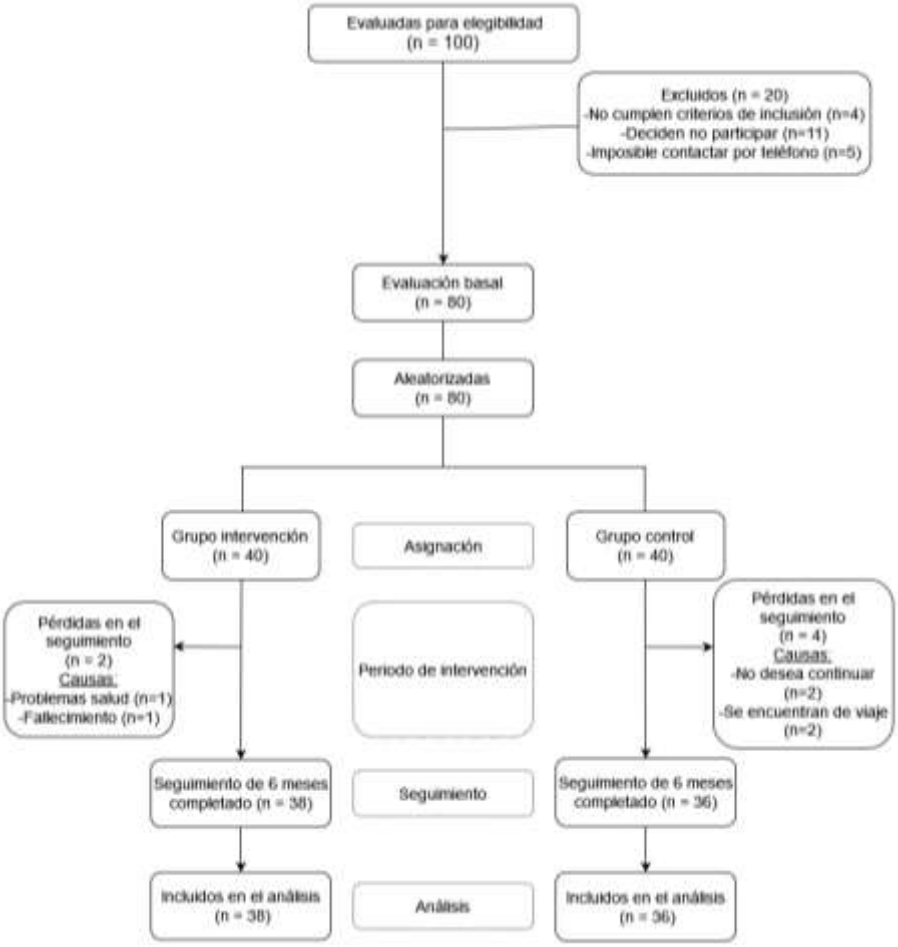


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio

3.3. Tamaño de la muestra

La estimación del tamaño de la muestra se ha realizado teniendo en cuenta la variable principal del estudio, el cambio en los rendimientos cognitivos (fluidez categorial). Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 40 sujetos en el grupo intervención y 40 en el grupo control para detectar una diferencia igual o superior a 2 puntos en dicha prueba de fluidez categorial. Se asume que la desviación estándar común es de 4,75 y un coeficiente de correlación entre la medida inicial y final de 0,8. Estas estimaciones se han realizado en función de datos contrastados en el estudio de García-Yu et al (105). Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

3.4. Procedimiento y aleatorización

Los participantes realizaron una visita inicial y una visita de seguimiento 6 meses después de la evaluación inicial (**Figura 3**). El grupo intervención realizó 5 visitas adicionales de reabastecimiento después de la visita inicial (mes 1, 2, 3, 4 y 5), en las que se le entregaron las uvas necesarias hasta la siguiente visita y el calendario de registro de ingesta de uvas del siguiente mes (**Anexo I**). Además, en estas visitas de reabastecimiento, los participantes entregaban el calendario con el registro de la ingesta de uvas realizado el mes anterior sin ningún otro procedimiento.

Tras la evaluación basal, los participantes fueron asignados aleatoriamente al grupo intervención (GI) (n=40) o al grupo control (GC) (n=40). La secuencia fue generada por un investigador independiente utilizando el programa Epidat 4.2 (Department of Health, Government of Galicia, Spain) con una razón de 1/1. Los participantes recibieron su número de asignación en función del orden de la visita inicial. Para garantizar que se mantuviera el cegamiento lo mejor posible, los participantes recibieron instrucciones de no revelar a qué tratamiento habían sido asignados aleatoriamente mientras eran entrevistados por el evaluador ciego.

Debido a las características de la intervención, no fue posible cegar a los participantes. Para minimizar la contaminación cruzada entre grupos, el investigador que realizaba las evaluaciones era distinto del que llevaba a cabo el reabastecimiento de uvas para el GI.

3.5. Intervención

- *Intervención común en ambos grupos:* todos los participantes (grupo control y grupo intervención), antes de que se realice la asignación aleatoria, recibieron un consejo breve dietético (3 min) orientado hacia el mantenimiento de una alimentación equilibrada (**Anexo II**).
- *Intervención específica en el grupo experimental:* se dieron instrucciones para la ingesta diaria, adicional a la dieta habitual, de 50 g de uvas pasas. La duración de esta intervención fue de 6 meses. La variedad de uvas pasas para el estudio ha sido seleccionada tras analizar el perfil fenólico de 5 tipos de uvas pasas (Corintio, Moscatel Argentina, Moscatel Málaga, Moscatel Chile y Sultanas). La uva pasa seleccionada para el estudio ha sido la uva Moscatel Málaga.

Figura 4. Uvas Moscatel Málaga utilizadas en la intervención

La composición de polifenoles por cada 100 g de pasas es 1,98 mg de ácidos hidroxicinamicos, 13,49 mg de flavanoles y 4,47 mg de flavonoles. Esto supone un total de 19,52 mg de polifenoles por cada 100 g de uva Moscatel Málaga. En la **tabla 2** podemos observar detalladamente la composición polifenólica de 50 g de Uvas Moscatel Málaga. El aporte nutricional diario de 50 g de uvas sería: 150 kcal; 0,25 g de grasa; 36 g de carbohidratos de los cuales 14 g son de azúcares; 1 g de proteínas y 0,02 g de sal. Los participantes de este grupo recibieron la cantidad de uvas pasas que necesitaron hasta la siguiente visita de reabastecimiento.

Tabla 2. Composición polifenólica de 50 g de Uvas Moscatel Málaga usadas durante la intervención.

Compuestos	Cantidad, mg/50g
Ácido cumárico	0,42
Ácido ferúlico	0,22
Ácido cafeico	0,36
Procianidina dímera	1,92
Catequina	0,22
Procianidina trímera	1,69
Procianidina trímera	1,03
Epicatequina	0,81
Procianidina dímera galoilada	0,86
Epigalocatequina galato	0,23
Quercetina	0,28
Quercetina glucosido	0,98
Quercetina metil glucosido	0,37
Kaempferol glucosido	0,37
Polifenoles totales	**9,76**

3.6. Estructura y planificación de las visitas

La investigadora principal contactó con los posibles candidatos reclutados en las consultas de los centros de salud para participar en el estudio y concertaron una entrevista en la que se le explicó a cada participante el objetivo del estudio y en los casos que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado (**Anexo III**). Cada participante realizó 2 visitas: una visita basal al inicio del estudio y antes de la aleatorización y otra visita a los 6 meses de la visita basal. La duración de cada visita fue aproximadamente de 90 minutos.

VISITA BASAL: Una vez revisado el cumplimiento de los criterios de selección en cada participante se realizó la recogida de datos iniciales, donde se incluyeron datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, uso de medicamentos y consumo de alcohol y tabaco. Se realizó una exploración física y se extrajo una muestra

de plasma para determinar diferentes datos bioquímicos del estudio. Además, se evaluó el rendimiento cognitivo, la actividad física, las actividades de la vida diaria y la calidad de vida. Se entregó y se explicó cómo realizar un registro dietético durante 3 días que posteriormente entregaron. Al finalizar la visita basal se procedió a la asignación aleatoria a uno de los dos grupos del estudio. A las personas incluidas en el grupo de intervención se les entregó la cantidad de uvas pasas necesarias para añadir a su dieta habitual durante un mes (50 g diarios). Para facilitar el registro del consumo de las pasas, a cada participante incluido en el grupo de intervención se le entregó un diario/calendario en el que anotaron la toma diaria de las pasas (día y hora) (**Anexo I**). El grupo de control no recibió ninguna cantidad de pasas.

VISITAS DE REABASTECIMIENTO. Sólo se realizaron en el grupo de intervención, con el único propósito del reabastecimiento de las pasas. Durante esas visitas se recogió el diario/calendario de ingesta de pasas del mes anterior y se entregó uno nuevo junto con las uvas pasas.

VISITAS DE EVALUACIÓN. Se llevaron a cabo a los 6 meses de la primera visita. Se recogieron las mismas variables que en la visita basal excepto los datos sociodemográficos, que en la visita de 6 meses no se recogieron de nuevo.

3.7. Variables de estudio

3.7.1. Variables clínicas y sociodemográficas

En la visita inicial se recogió información sobre variables clínicas y sociodemográficas. Estado civil, número de hijos, número de personas con las que convive, cuál fue su última profesión y hace cuántos años se jubiló, clase social y nivel más alto de escolarización completado, fueron variables recogidas exclusivamente en la visita inicial. Los antecedentes personales de dislipemia, hipertensión, depresión/ansiedad, covid, tratamiento farmacológico, consumo de tabaco y alcohol y antecedentes familiares de deterioro cognitivo, fueron datos preguntados tanto en la visita basal como en la visita de los 6 meses.

3.7.2. Variable rendimiento cognitivo

La variable principal del estudio es el rendimiento cognitivo medido por una batería de pruebas cognitivas:

- **Test Mini Mental State Examination (MMSE)** (106):

Con esta prueba se evaluó la orientación temporal y espacial, la capacidad de fijación, atención y cálculo, la memoria, la nominación, la repetición, la comprensión, la lectura, la escritura y el dibujo. La puntuación oscila entre 0 y 30 puntos, considerando que una puntuación mayor de 24 representa un rendimiento cognitivo normal.

- **Test de aprendizaje auditivo verbal del Rey** (107):

Esta prueba analizó la memoria de retención y evocación inmediata, el aprendizaje verbal y la capacidad de retención del sujeto después de una labor de interferencia no amnésica. Se utilizó la versión validada en castellano.

- **Fluidez verbal** (108):

Es una prueba de fluidez categórica en la que se le pide al participante que enumere animales durante un minuto.

- **Test de MoCA** (109):

Con esta batería cognitiva se evaluó memoria a corto plazo, capacidad visuoespacial, funciones ejecutivas, atención, concentración, memoria de trabajo, lenguaje y orientación temporoespacial. Se utilizó la versión validada en castellano. La puntuación total es de 30 puntos, siendo ≥ 26 puntos un indicador de normalidad. Si el sujeto tiene menos de 12 años de escolarización se añade un punto a la puntuación obtenida al realizar la prueba.

3.7.3. Otras variables

Las variables secundarias fueron la composición corporal, la presión arterial, la frecuencia cardiaca, los marcadores de inflamación y otros parámetros de relevancia clínica (glucemia, colesterol total, colesterol de la lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) y triglicéridos), el nivel de actividad física, la calidad de vida, las actividades de la vida diaria y la energía y composición nutricional de la dieta.

- **Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)** (110):

Prueba para determinar el nivel de actividad física. Se utilizó la versión corta que consta de 7 preguntas acerca de la frecuencia, duración e intensidad de la actividad (moderada e intensa) realizada durante los últimos 7 días. También evalúa el tiempo que camina y el tiempo que está sentada la persona en un día laboral.

- **Instrumento de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL) llamado WHOQOL-AGE** (111):

Prueba que evalúa la calidad de vida y que está adaptada especialmente a la población de edad avanzada. Esta versión corta tiene 13 de las 100 preguntas de la versión original y ha sido validada en poblaciones mayores de 50 años. Los resultados pueden oscilar entre 0 (menor calidad de vida) y 100 (mayor calidad de vida).

- **Cuestionario EuroQol 5-D** (112):

Se utilizó para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud, seleccionando una versión adaptada que ha sido validada para la población española. Este cuestionario analiza de forma descriptiva cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión) en una escala de tres posibles respuestas categorizadas del 1 al 3 (1 “No tengo problemas”, 2 “Tengo algunos problemas”, 3 “Tengo problemas extremos”. Además, los pacientes realizan la valoración de su estado de salud en una escala visual analógica.

- **Cuestionario de Actividad Funcional** (FAQ):

Fue diseñado por Pfeffer y está basado en un estudio previo del mismo autor (113,114). Evalúa la capacidad para realizar actividades sociales complejas, conocidas también como actividades instrumentales de la vida diaria. Son 11 ítems: manejar el dinero, hacer la compra, preparar el té o el café y apagar el aparato, preparar la comida, mantenerse al día de los acontecimientos de la comunidad, entender y discutir las noticias de la radio y la televisión, leer revistas y libros, recordar fechas importantes, manejar la medicación, viajar solo fuera del barrio, saludar a los amigos y salir solo con seguridad. Cada ítem puntúa entre 0 (normal) y 3 (dependiente).

- **Registro dietético durante 3 días (uno de ellos en fin de semana) para evaluar la dieta:**

A través del programa informático *"Alimentación y salud"* (Institute of Nutrition and Food Technology of the University of Granada, Spain) se estimó el gasto energético en reposo, necesidades calóricas diarias, ingesta calórica, hidratos de carbono, proteínas, lípidos, ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados y saturados, fibra, vitamina B6, vitamina B12, Vitamina D, ácido fólico, potasio, calcio, hierro y yodo. Además de las raciones de fruta y de hortaliza y verduras durante los 3 días.

- **Marcadores de inflamación:**

Se determinó la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 10 (IL-10), la proteína C reactiva (PCR), el TNF-α y el BDNF. Se utilizó la técnica ELISA (Thermo Fisher Scientific) para determinar los niveles séricos en muestras de suero obtenidas en las visitas. La sangre se recogió en tubos refrigerados que contenían EDTA, las muestras se centrifugaron a 2000 rpm a 4ºC. La muestra se separó en alícuotas de aproximadamente 0,5 ml para cada determinación y de esta forma evitar descongelaciones y congelaciones de la muestra y la posible degradación de las proteínas. Posteriormente se guardó a – 80ºC hasta la realización de los distintos análisis.

- **Indicadores de riesgo cardiovascular:**

Se midió la presión arterial y la frecuencia cardiaca (medidas con tensiómetro digital modelo M6 Omron) y las variables antropométricas (peso corporal con el medidor de composición corporal BF511 Omron, altura con un tallímetro portátil y perímetro de cadera y cintura con cinta métrica flexible).

- **Composición corporal:**

Se determinó mediante impedanciometría. El dispositivo que se utilizó fue el medidor de composición corporal BF511 Omron.

3.8. Procedimiento de recogida de datos y monitorización del estudio

Los datos de la evaluación inicial y de la visita de 6 meses fueron recogidos por una enfermera con formación específica. Cada participante del estudio fue identificado con un código único, que se correspondía con los datos recogidos en cada una de las visitas. Todas las mediciones se recopilaron en un cuaderno de recogida de datos (**Anexo IV**) y se guardaron en un lugar seguro de la Facultad. Se creó una base de datos con todos los valores recogidos, a la que solo podían acceder los investigadores del estudio.

3.9. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron según el protocolo del estudio (115). Se evaluó la normalidad mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en los que no se pudo asumir una distribución normal se utilizaron las correspondientes pruebas no paramétricas. El análisis descriptivo presenta los resultados de variables cualitativas con la n y el porcentaje (%), mientras que las variables cuantitativas se expresan con la media y la desviación estándar. Se utilizó el test chi cuadrado para analizar la asociación entre dos variables categóricas de dos o más categorías. Mediante la prueba t de Student (U de Mann Whitney) para muestras independientes, se compararon las medias entre dos grupos, evaluando el cambio dentro del mismo grupo con la t de Student para datos apareados (Test de Wilcoxon).

Los resultados de las variables principales (rendimientos cognitivos) y de las variables secundarias (calidad de vida y actividades funcionales) se analizaron por intención de tratar (incluye todos los sujetos que son aleatorizados de acuerdo con el grupo asignado). El efecto de la intervención sobre las variables evaluadas fue analizado con un análisis de la covarianza-ANCOVA, con un ajuste por aquellas variables que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en la evaluación inicial (tiempo trascurrido tras la jubilación). Se incluyó también en el modelo de análisis la variable “centro” debido a que el estudio se llevó a cabo en dos centros de salud diferentes.

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA), fijándose un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística.

3.10. Aspectos éticos y legales

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Salamanca (Código CEIm: PI 2020 10 578) (**Anexo V**). Los participantes, antes del inicio del estudio, fueron informados de los objetivos del proyecto y de los riesgos y beneficios que conllevan las exploraciones. Posteriormente, firmaron el consentimiento informado (**Anexo II**) de conformidad con la Declaración de Helsinki (116).

La confidencialidad de los datos de los participantes del estudio se garantizó en todo momento de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, en las condiciones que marca la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, de Protección de Datos (RGPD).

3.11. Fases de estudio y cronograma

Tabla 3. Fases del estudio.

Fases del estudio	
Elaboración del proyecto de Tesis Doctoral	Septiembre 2020
Trabajo de campo, recogida de datos	Septiembre 2021 – abril 2023
Análisis de resultados	Abril 2023 – julio 2023
Elaboración de publicaciones	Septiembre 2020 – abril 2023
Redacción de la memoria de Tesis Doctoral	Enero - octubre 2023
Presentación y defensa de la Tesis Doctoral	Diciembre 2023

IV. Resultados

antioxidants

Efecto de los complementos polifenólicos sobre la función cognitiva en ancianos: una revisión bibliográfica

María José Rodrigo-Gonzalo, Susana González-Manzano, Roberto Méndez-Sánchez, Celestino Santos-Buelga y José Ignacio Recio-Rodríguez

Antioxidants 2022; 11:1549

Los polifenoles han demostrado ser efectivos frente a muchas enfermedades crónicas. Estos compuestos podrían tener un efecto beneficioso a nivel cognitivo. El mecanismo exacto por el cual nos proporcionan efectos positivos a nivel cognitivo no se conoce con exactitud pero se cree que podrían contrarrestar la neuroinflamación. El objetivo de este estudio es conocer el efecto de intervenciones nutricionales que incluyan alimentos o complementos ricos en flavanoles, flavonoles y estilbenos a la dieta habitual sobre el deterioro cognitivo en personas mayores de 50 años. Se analizaron los ensayos clínicos publicados en Pubmed y Web of Science desde el 1 de marzo de 2010 hasta el 1 de marzo de 2020 de los cuáles se seleccionaron 14 artículos. Todos ellos mostraron alguna mejora tras la intervención. En intervenciones con flavanoles y estilbenos se han observado mejoras significativas tanto en pacientes sanos como en pacientes con deterioro cognitivo establecido. La mayoría de los estudios coinciden en que los mayores beneficios se encuentran con dosis altas y en los tratamientos con mayor duración. Los cambios fueron valorados fundamentalmente a través de pruebas cognitivas y en alguno de los estudios a través de las imágenes de la resonancia magnética (fMRI). La prueba utilizada para evaluar el efecto de la intervención es fundamental. En varios estudios también se han observado mejoras en los parámetros analíticos y en la presión arterial.

antioxidants

MDPI

Review

Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review

María José Rodrigo-Gonzalo [1,2], Susana González-Manzano [1,2,3,*,†], Roberto Mendez-Sánchez [2,3], Celestino Santos-Buelga [1] and Jose Ignacio Recio-Rodríguez [2,4,†]

1 Grupo de Investigación de Polifenoles (GIP-USAL), Universidad de Salamanca, E-37007 Salamanca, Spain
2 Facultad de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Salamanca, E-37007 Salamanca, Spain
3 Grupo de Fisioterapia, Recuperación Funcional y Ejercicio Terapéutico del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), E-37007 Salamanca, Spain
4 Unidad de Investigación en Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), E-37007 Salamanca, Spain
* Correspondence: susanagm@usal.es
† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Polyphenols have been shown to be effective against many chronic diseases. These compounds could have a beneficial effect at the cognitive level. The exact mechanism by which they provide positive effects at the cognitive level is not well known, but it is believed that they could counteract neuroinflammation. The objective of this study is to review nutritional interventions that include foods or supplements rich in flavanols, flavonols, or stilbenes to the usual diet on cognitive deterioration in people over 50 years of age. Clinical trials published in PubMed and Web of Science from 1 March 2010 to 1 March 2020 were explored, from which 14 studies were selected. All of them showed some improvement after the intervention. In interventions with flavanols and stilbenes, relevant improvements have been observed both in healthy patients and in patients with established cognitive impairment. Most studies agree that the greatest benefits are found with high doses and longer duration treatments. The changes were fundamentally assessed through cognitive tests, and in some of the studies, through magnetic resonance imaging (fMRI). The type of cognitive test used to assess the effect of the intervention was revealed to be critical. Several studies have also shown improvements in analytical parameters and blood pressure.

Keywords: flavonoids; flavanols; stilbenes; cognitive function; cognitive impairment and neurophysicological function

check for updates

Citation: Rodrigo-Gonzalo, M.J.; González-Manzano, S.; Mendez-Sánchez, R.; Santos-Buelga, C.; Recio-Rodríguez, J.I. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. *Antioxidants* **2022**, *11*, 1549. https://doi.org/10.3390/antiox11081549

Academic Editors: Małgorzata Elżbieta Zujko and Anna Maria Witkowska

Received: 11 July 2022
Accepted: 6 August 2022
Published: 10 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 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 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

The prevalence of neurodegenerative diseases and consequently mild cognitive impairment and dementia is increasing, especially in Western countries. There are currently an estimated 50 million people with dementia worldwide and that number is expected to reach 152 million by 2050 [1].

Thirty-five per cent of dementia cases are attributable to risk factors related to lifestyles that are potentially modifiable [2]. Nutrition influences brain structure, functional connectivity, and cognition, and may modulate the rate and extent of disease progression [3,4]. Various phytochemical compounds are being studied as potential agents for the prevention of chronic diseases, among them, the growing interest in polyphenols stands out [5].

Observational data suggest that moderate and regular intake of polyphenol-rich foods provides cognitive benefits. Evidence from animal studies, especially rodents, identifies a positive impact on cognitive outcomes after supplementing the diet with foods rich in polyphenols. The researchers primarily observed improvements in learning, working memory, spatial memory, and memory acquisition and retention [6,7]. However, there

is a lack of evidence when it comes to humans. Some studies have shown a positive association between the intake of polyphenols and the improvement in cognitive performance [8–11], both in healthy adults [8] and in adults with mild cognitive impairment already established [9]. Simultaneously, cardiovascular and metabolic improvements are also observed [8,9]. However, not all results show a clear improvement [12,13]. The discrepancy in the results of some studies might be due to the diversity in terms of the phenolic profile of the food supplements, the dose of the polyphenolic compounds, and other aspects derived from the study itself, such as the size of the sample, the methodological design, the duration, the outcome variables, and the time established to determine the effect on cognitive performance, among others.

The exact mechanisms through which polyphenols can influence the cognitive process remain unknown. The consumption of compounds from the flavanol and stilbene families, present in a diversity of plant-based foods, such as tea, cocoa, grapes, and red wine [14–16], could improve the bioavailability of nitric oxide. This compound produces an increase in vasodilation and subsequently in cerebral perfusion. It is also believed that the improvement in cognitive function could be due to direct mechanisms, possibly counteracting neuroinflammation and oxidative stress, and to indirect mechanisms involving, among others, the modulation of the microbiota-gut-brain axis [17–19].

The objective of this systematic review is to know the effect of nutritional interventions that include foods or supplements rich in flavanols, flavonols, or stilbenes to the usual diet on cognitive deterioration in people over 50 years of age.

2. Materials and Methods

2.1. Eligibility Criteria

This study has followed the recommendations stated in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The systematic review protocol has been registered in PROSPERO (registration ID number CRD42022345081).

Only randomized controlled trials have been considered in this review. Nutritional interventions that included foods or supplements rich in flavanols, flavonols, or stilbenes, and in which a cognitive impairment variable was also measured, were selected. The intervention could be either a single dose or a chronic one and the target population was adults over 50 years of age. Trials whose intervention was not primarily aimed at measuring variables of cognitive impairment were excluded. The language of the articles could be English or Spanish.

2.2. Information Sources and Search Terms

A review of articles was carried out in two databases, PubMed and Web of Science. Based on the research hypothesis, i.e., foods or supplements rich in polyphenolic compounds incorporated into the usual diet could prevent cognitive impairment in older people, a search was carried out specifying those polyphenols with greater importance in that deterioration according to the literature (flavanols, flavonols, and stilbenes). The terms used were "Catechins OR Flavanols", "Flavonols OR Quercetin OR Quercetine", "Resveratrol OR Stilbenes" and "cognitive impairment", "cognitive function", "cognitive task", "neuroinflammation", "cognitive impairment", "delayed memory", "cognitive performance", "neurophysicological function" OR "neurodegenerative disease". Studies published between 1 March 2010 and 1 March 2020 were examined. Additional studies were included from the review of the references cited in the selected publications. The final search strategy used to select the articles can be seen in Table 1.

2.3. Data Extraction

The studies were first examined by title, then by abstract and, finally, by reading the full text (Figure 1), verifying that they met all the inclusion criteria. The review was carried out separately by three investigators (SG/JR/MR).

Table 1. Search strategy.

Database	Combination	Results	Selection by Title	Duplicates	Selection by Abstract
Web of Science	(Catechins OR Flavanols) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR “neurodegenerative disease” OR neuroinflammation OR “neurophysicological function”)	11	11	0	5
	(Catechins OR Flavanols) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	16	16	10	1
PubMed	(Catechins OR Flavanols) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR neuroinflammation)	11	10	10	-
	(Catechins OR Flavanols) AND “neurodegenerative disease”	0	0	0	0
	(Catechins OR Flavanols) AND “neurophysicological function”	0	0	0	0
	(Catechins OR Flavanols) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	9	9	9	-
Web of Science	(Flavonols OR Quercetin OR Quercetine) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR “neurodegenerative disease” OR neuroinflammation OR “neurophysicological function”)	9	7	4	1
	(Flavonols OR Quercetin OR Quercetine) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	12	10	9	1
PubMed	(Flavonols OR Quercetin) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR neuroinflammation)	5	5	5	-
	(Flavonols OR Quercetin) AND (“neurodegenerative disease” OR “neurophysicological function”)	0	0	0	0
	(Flavonols OR Quercetin OR Quercetine) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	6	6	6	-
Web of Science	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR “neurodegenerative disease” OR neuroinflammation OR “neurophysicological function”)	18	10	2	4
	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	19	11	8	1

Table 1. *Cont.*

Database	Combination	Results	Selection by Title	Duplicates	Selection by Abstract
PubMed	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“cognitive impairment” OR “cognitive function” OR “cognitive task” OR neuroinflammation)	24	10	9	0
	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“neurophysicological function”)	0	0	0	0
	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“neurodegenerative disease”)	0	0	0	0
	(Resveratrol OR Stilbenes) AND (“cognitive impairment” OR “delayed memory” OR “cognitive performance”)	16	9	9	-
	Additional bibliography obtained from the articles		5	0	1

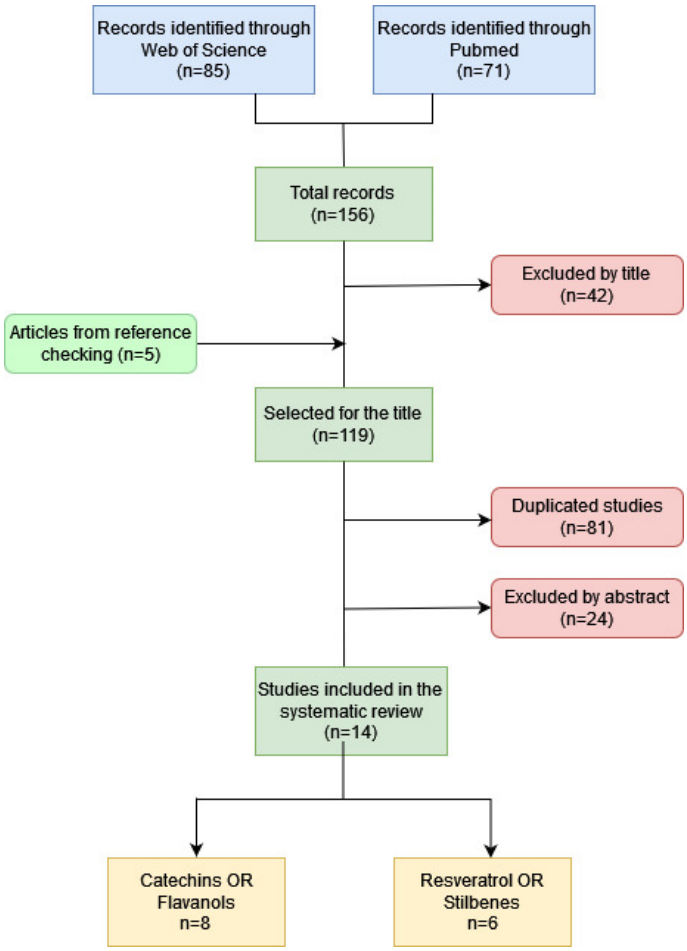


Figure 1. Study flow diagram: search strategy.

From the selected publications, two tables were elaborated in which the following quantitative and qualitative data were included: authors, year of publication, characteristics of the sample (sample size, age, and morbidities), description of the interventions (number of doses, time of follow-up, type and amount of supplements or food) and results of the cognitive variables. In addition, information was extracted on the objectives and main conclusions of each study (Tables 2 and 3).

Table 2. Characteristics of included studies.

Study	Number of Participants	Pathologies of the Participants	Selection Criteria	Follow-Up (Months)
Catechins/Flavanols				
Ide et al. (2016) [12]	33 (27 at the end) I: 17 (14) C: 16 (13) 29 women 4 men Mean age: 84.8 y	Yes -17 Alzheimer's -15 Insanity -1 Lewy body dementia	-Over 50 years. -Do not consume antioxidant stress supplements (vit E, C, A, and B-carotene). -MMSE (Japanese version) < 28 -No allergy to tea. -Without severe cardiac, respiratory, hepatic, or renal dysfunction or anemia.	12
Mastroiacovo et al. (2015) [8]	90 (86 at the end) -High intake: 30 (29) -Average intake: 30 (29) -Low intake: 30 (28) 37 women 53 men Median age: 69.6 y	No	-No smoking. -Do not consume supplements (vit C and E) and/or medications with antioxidants (statins and glitazones), or drugs that interfere with consciousness (benzodiazepines and antidepressants), or chocolate or cocoa. -MMSE $\geq$ 27 and geriatric depression scale < 11. -BMI $\leq$ 30 and no weight change ($\pm$10%) in the last 6 months. -No medical conditions (no cardiovascular disease, cerebrovascular event, neurological or thyroid disorders, or inflammatory diseases).	2
Brickman et al. (2014) [20]	37 -High intake + exercise: 8 -High intake + no exercise: 11 -Low intake + exercise: 9 -Low intake + no exercise: 9 28 women 9 men Median age: 57.8 y	No	-Do not consume dietary or herbal supplements. -No treatment with psychotropic drugs or current psychiatric disorder. -No diabetes Dx. -People who do not exercise regularly or do not exceed the American Heart Association standards for average physical fitness. -No contraindication to aerobic exercise. -Not lactose intolerant.	3
Desideri et al. (2012) [9]	90 -High intake: 30 -Intermediate: 30 -Low: 30 No differentiated data for women and men	Yes -Mild Cognitive Impairment	-Dx mild cognitive impairment according to Petersen criteria. -Do not smoke or take statins. -No Dx obesity (BMI > 30).	2

Table 2. *Cont.*

Study	Number of Participants	Pathologies of the Participants	Selection Criteria	Follow-Up (Months)
Krikorian et al. (2012) [21]	21 I: 10 C:11 - - - - - - - - - - - - - - - - - - 10 women 11 men Average age men: 76.9 y Median age women: 76 y	Yes -Mild Cognitive Impairment	-Dx mild cognitive impairment. -No Dx or suspected dementia, diabetes, kidney disease, liver disease, serious psychiatric conditions, and substance abuse.	4
Lee et al. (2017) [22]	10 I: 5 C:5 - - - - - - - - - - - - - - - - - - 5 women 5 men Average age 72.2 y	Yes -Mild Cognitive Impairment	-Cognitive deficit and/or personality change present for at least 6 months but without a diagnosis of Alzheimer's or other cause of dementia. Not have cognitive dysfunction that decreases the ability to perform daily activities. -No history of thyroid disease. -No auditory or motor deficit that prevents performing the tests. -No treatment for Alzheimer's or dementia-related medications. -CT/MRI if stroke, tumor, hemorrhage, ictal activity, or hydrocephalus is suspected.	6
Lamport et al. (2015) [23]	18 High intake: 9/9 Low intake: 9/9 - - - - - - - - - - - - - - - - - - 10 women 8 men Average age: 61 y	No	-No chronic drug use. No high alcohol consumption (15 units/week) or illegal substances. -No neurological symptoms, MMSE $\geq$ 26. -No current or recent disease (obesity, diabetes, cardiovascular disease, hypertension, stroke, gallbladder or gastrointestinal problems). -No language or hearing impairments. -No allergy or sensitivity to chocolate, dairy, nuts, or gluten.	1 day Crossover study Washout: 1 week
Pase et al. (2013) [24]	71 -High intake: 24 -Average intake: 25 -Placebo: 22 - - - - - - - - - - - - - - - - - - 47 women 24 men	No	-No smoking. -Do not consume vitamin supplements, herbal extracts or illicit drugs. -Not being pregnant or breastfeeding. -No heart disease, hypertension, anxiety, depression, psychiatric disorders or epilepsy, or any other health disorder that affects food metabolism, such as kidney, liver, or gastrointestinal disease.	1

Table 2. *Cont.*

Study	Number of Participants	Pathologies of the Participants	Selection Criteria	Follow-Up (Months)
Resveratrol/Stilbenes				
Witte et al. (2014) [25]	46 I: 23 -C:23 - - - - - - - - - - - - - - - - - - - 18 women 28 men Mean age group I: 64.8 y Mean age group C: 63.7 y	Yes -Overweight	-Not in treatment with antidepressants. -Do not consume a daily consumption of 50 g of alcohol, nor 10 cigarettes, nor 6 cups of coffee per day or more. -MMSE $\geq$ 26 points. -No serious medical, neurological, and psychiatric illnesses without treatment. -No Dx diabetes mellitus type 2. -Speak native German.	6 +1/2
Anton et al. (2018) [10]	32 -I (1000 mg): 10 -I (300 mg): 12 -C: 10 - - - - - - - - - - - - - - - - - - - Average age: 73.34 y	Yes -Overweight or obesity	-No smoking. -Do not consume anabolic drugs or anticholinesterase inhibitors or anticoagulants (the use of aspirin is allowed) or statins. Not on antidepressant treatment. -Not on active treatment for cancer, stroke (<6 months), peripheral vascular disease, coronary artery disease (myocardial infarction < 6 months), stage III or IV congestive heart failure, valvular heart disease, severe anemia, liver or kidney disease, diabetes, severe arthritis, limb fracture $\leq$ 6 months, or limb amputation. -Do not consume excessive alcohol (>2 drinks/day) or >1 glass of red wine or purple grape juice/week. -Not consuming or having consumed a dietary supplement containing resveratrol, quercetin, grape seed extract, ginko biloba, or *P. cuspidatum* in the previous 90 days. -No Dx dementia disease, severe psychiatric illness, or Parkinson's disease. -No deterioration in vision and hearing. -Sedentary (less than 120 min of physical activity of moderate intensity per week). -Self-reported ability to walk one mile. -CES-D $\leq$ 20. -MMSE > 24 points. -BMI: 25–34.9 kg/m^2. -Not a BP > 180/100 mmHg or a resting heart rate > 120 beats per minute. -Not having participated in another clinical trial or intake of an investigational product $\leq$ 30 days before the exam. -No contraindications for MRI.	3

Table 2. *Cont.*

Study	Number of Participants	Pathologies of the Participants	Selection Criteria	Follow-Up (Months)
Moran et al. (2018) [26]	51 (37 at the end) I: 26 (20) C:23 (17) - - - - - - - - - - - - - - - - - - - 19 women 18 men Average age: 75.14 y	No	-65 years or older. -Normal cognitive function (MMSE > 24). -Defined as "healthy" (free from disease). -Independent, mobile, and able to complete the test.	6
Wong et al. (2016) [27]	36 I (300 mg): 36/36 I (150 mg): 36/36 I (75 mg): 36/36 C: 36/36 - - - - - - - - - - - - - - - - - - - 10 postmenopausal women 26 men Average age: 68.47 y	Yes -Diabetes mellitus type 2	-Do not smoke or use nicotine therapy. -Not being on insulin or warfarin treatment. -No change in pre-existing medication or supplements during the intervention. -Not a modified MMSE (Australian version) <78/100. -No BP > 160/100 mmHg, no BMI > 40 mg/m^2. -With the ability to obtain satisfactory images of the MCA bilaterally by TCD. -No serious head injuries. -No Dx of dementia, severe depression, stroke or neurological conditions; nor kidney or liver disease.	1 dayCross study. Wash: 1 week
Evans et al. (2017) [11]	80 (72 at the end) postmenopausal women I: 37 Q:35 - - - - - - - - - - - - - - - - - - - Median age: 61.5 y	No	-No smoking. -Not on insulin, warfarin, or hormone replacement therapy in the last six months. -No suspicion of dementia, modified MMSE (Australian version) ≥78 points. -No history of breast or cervical cancer. -No Dx of cardiovascular, renal, hepatic disease, depression or disorders.	3 + 1/2
Kobe et al. (2017) [13]	40 I: 18 c:22 - - - - - - - - - - - - - - - - - - - 21 women 19 men Mean age group I: 65 y Average age group C: 69 y	Yes -Mild Cognitive Impairment (diagnosed according to May criteria 12 months before)	-No MMSE < 24 at initial visit. -No BMI < 18 kg/m^2 or >35 kg/m^2. -Be right-handed. -Speak German fluently. -No serious untreated medical, neurological, or psychiatric illnesses and brain pathologies identified on MRI.	6 + 1/2

The number in parentheses in the participant column corresponds to the number of participants at the end of the study. **Abbreviations:** BMI: Body Mass Index; BP: Blood Pressure; C: Control Group; CES-D: The Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CT: Tomography Scan; Dx: Diagnostic; I: Intervention Group; MMSE: Mini-Mental Status Examination; MRI: Magnetic Resonance Imaging; TCD: Transcranial Doppler; Tto: Treatment.

Table 3. Summary of included studies.

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
		Catechins/Flavanols	
Ide et al. (2016) [12]	-I: 2 g/day green tea (220.2 mg catechins) -C: placebo	-MMSE (Japanese version) -NPQ-I -Laboratory tests (MDA-LDL, TC, LDL, HDL, TG, FPG, HbA1c) (0–3-6–9–12 months)	-The levels of MDA-LDL, a marker of oxidative stress, were significantly lower in the green tea group. -No significant changes in the rest of the analytical parameters. -No significant changes in MMSE-J or NPI-Q scores.
Mastroiacovo et al. (2015) [8]	-I: HF drink (993 mg/day flavanol) -I: IF drink (520 mg/day flavanol) -I: LF drink (48 mg/day flavanol)	-MMSE -TMT A and B -VFT -BP -Laboratory tests (glucose, insulin, TC, LDL, HDL, TG, HOMA-IR index, 8-Iso-PGF) (0–2 months)	-Lower response time after the HF and IF drinks in the TMT tests. -Improvement in all treatments in the VFT test, but greater improvement after the HF drink. -Lower SBP and improvement in insulin resistance and fluid peroxidation after drinking HF and IF. -No change in MMSE score or DBP.
Brickman et al. (2014) [20]	-I: High intake (900 mg cocoa flavanols and 138 mg epicatechin daily) + aerobic exercise (1 h/day 4 days/week) -I: High intake + no aerobic exercise -I: Low intake (10 mg cocoa flavanols and 12 mg epicatechin daily) + aerobic exercise (1 h/day 4 days/week) -I: Low intake (10 mg cocoa flavanols and 12 mg epicatechin daily) + no aerobic exercise	-ModBent test -fMRI (0–3 months)	-An intervention with high flavanol content has a significant effect on ModBent performance (independent of exercise). Improvement of 630 ms with respect to those of the intervention with low content. -Changes in the ModBent and changes in the CBV images of the dentate gyrus are correlated. -Exercise has no significant effect on ModBent.

Table 3. *Cont.*

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
Desideri et al. (2012) [9]	-I: High intake (990 mg/day flavanols) -I: Intermediate intake (520 mg/day flavanols) -I: Low intake (45 mg/day flavanols)	-MMSE -TMT A and B -VFT -BP -Laboratory tests (glucose, insulin, TC, LDL, HDL, TG, HOMA-IR index, 8-Iso-PGF) (0–2 months)	-Lower response time after high intake drinks (−14.3 s and −29.2 s) and intermediate (−8 s and −22.8 s) in the TMT A and B tests, respectively. -Greater improvement in VFT in subjects with high drink intake (+8 words in 60 s) and medium (+5.1 words), and, to a lesser extent, in low intake (+1.2 words). -Lower insulin resistance in high (−1.6 mU/L) and medium (−0.9 mU/L) intake. -Lower glucose levels in high (−0.6 mmol/L) and medium (−0.5 mmol/L) intake. -BP: High intake (SBP −10 mmHg and DBP −4.8 mmHg), medium (SBP −8.2 mmHg and DBP −3.4 mmHg) and, to a lesser extent, low intake (SBP −1.4 mmHg and DBP −0.9 mmHg). -Total plasma levels of 8-iso-PGF2 decrease in high (−99.8 pg/L) and intermediate (−65.8 pg/L) intake. -No change in MMSE score. -No changes in insulin, total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides.
Krikorian et al. (2012) [21]	-I: Grape juice (425 mgl/L anthocyanins and 888 mg/L procyanidins) -C: Placebo * Daily dose by weight (6.3–7.8 mL/kg)	-GDS -RAVLT -CVLT -BP -Laboratory tests (glucose, insulin) -Anthropometric parameters (weight, height) -fMRI (0–4 months)	-CVLT without changes, but with a tendency to better performance in the placebo group (13.8 vs. 12.4) but fewer errors (7.16 vs. 5.03) and better ability to distinguish the elements learned in the intervention group. -Greater activation in the regions of the hemisphere (fMRI images) of the patients in the group consuming grape juice, in turn being associated with a vascular benefit. -No changes in analytical or anthropometric parameters. -No changes in the GDS.

Table 3. *Cont.*

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
Lee et al. (2017) [22]	-I: freeze-dried grape powder made from fresh California grapes -C: placebo * 72 g/day, equivalent to 3 standard servings of fresh grapes per day.	-ADAS-Cog -MMSE -HVLT -Benton visual retention test -ROFT Test -Boston Appointments Test -Fluency of FAC letters -Fluency of categories (naming animals) -Stroop test -TMT A and B -WCST -Symbol and digit speed (WAIS-III tasks) -MFQ -HDRS -fMRI (0–6 months)	-Improvements in attention/working memory according to the WAIS-III tasks in the intervention group. -Decline in the posterior cingulate and superior posterolateral temporal cortical regions in the placebo group while the intervention group did not observe said decline. -No significant changes in the rest of the tests.
Lamport et al. (2015) [23]	-High intake: 494 mg/day flavanols -Low intake: 23 mg/day flavanols	-CBF -fMRI (0–2 h)	-Better regional cerebral perfusion in the group that consumed the drink with high flavanol intake (in the anterior cingulate cortex and in the parietal lobe regions).
Pase et al. (2013) [24]	-I: High intake (500 mg/day cocoa flavanols) -I: Average intake (250 mg/day cocoa flavanols) -C: Placebo	-CDR -Bond-Lader Visual Analogue Scale (0–1 h-2.5 h-4 h-30 days)	-Greater calm and self-rated satisfaction after receiving 30 days of treatment with high dose of flavanols. -Mood did not change with acute treatment. -Cognitive performance did not vary at any of the measurement times.

Table 3. *Cont.*

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
		Resveratrol/Stilbenes	
Witte et al. (2014) [25]	-I: 200 mg resveratrol and 320 mg quercetin daily -C: Placebo	-AVLT -PANAS -Freiburger Physical Activity Questionnaire -BP -Laboratory tests (glucose, insulin, TC, LDL, HDL, TG, HbA1c, leptin, BDNF, IGF-1, TNF-, interleukin 6, hs-CRP) -Anthropometric parameters (biomedical impedance, weight, height) -Vascular markers (CMIT)-fMRI (0–6+1/2 months)	-Better delayed recall and recognition in the subjects of the intervention group. Learning ability significantly improved in both groups, but with a greater difference in the group that ingested resveratrol and quercetin. After the intervention, retention in the subjects was lower. * retention: number of correct words recalled after the fifth trial (maximum 15 words) subtracted from those recalled correctly after the 30 min delay (maximum 15 words). * delayed recall: number of words correctly recalled after the 30 min delay (maximum 15 words). * recognition: number of words correctly recognized minus false positives from a subsequent list of 45 words read aloud that included 15 correct words and 30 new ones (maximum 15). * learning capacity: sum of words correctly recalled during the five immediate learning trials (maximum score: 75 words). -Increased functional connectivity of the hippocampus in the frontal, parietal, and occipital areas. -Decrease in HB1ac (−0.13%) and DBP (−5.2 mmHg), and increase in leptin (+7.5 ng/mL). -No change in physical activity and mood.
Anton et al.(2018) [10]	-I: 1000 mg/day of resveratrol -I: 300 mg/day of resveratrol -C: placebo	-COWA. -Word Digits Forward and Backward and Digit Symbol Substitution Test (WAIS-IV tasks) -Eriksen flanking task- HVLT-R. -Change of tasks -TMT A and B (0–3 months)	-Better psychomotor speed in the TMT A test in the intervention group with 1000 mg/day of resveratrol compared with 300 mg/day of resveratrol (−10.59 s) and placebo (−8.79 s). -No significant changes in performance on tests of visual attention, working memory, verbal fluency, and semantic memory between treatment groups.

Table 3. *Cont.*

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
Moran et al. (2018) [26]	-I: multi-ingredient supplement (omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, 150 mg resveratrol and whey protein) -C: placebo	-TMT A and B -RAVLT -TUG -CFQ -Stroop test (CW version) -COWA -Digits of words forwards and backwards (WAIS-III task) (0–3-6 months)	-In the intervention group there was a shorter response time in the Stroop Test both at 3 and 6 months, compared with the placebo group. -No significant changes in the rest of the tests.
Wong et al.(2016) [27]	-I: 300 mg/day of resveratrol -I: 150 mg/day of resveratrol -I: 75 mg/day of resveratrol -C: placebo	-CVR (0–45/60 min–90/120 min after treatment). Four separate visits of 7 days were made	-Resveratrol consumption increased CVR in MCA with all 3 doses of resveratrol: mean change from placebo was 13.8 ± 3.5% at intake of 75 mg resveratrol, 8.9 ± 3.5% in the 150 mg resveratrol dose, and 13.7 ± 3.3% in the 300 mg resveratrol dose. -The 75 mg dose was the only effective one in PCA, 13.2 ± 4.5% compared to placebo.
Evans et al. (2017) [11]	-I: 150 mg/day of trans-resveratrol (2 capsules of 75 mg) C: placebo	-TMT A and B -RAVLT -Cambridge Semantic Memory Battery -BP and heart rate -TCD -CVR -Double Scope Task -POMS-V2 -CES-D (0–3 + 1/2 months)	-Significant improvements in the immediate RAVLT (+4.5 words), in categorical fluency (+3.2 words), and in the camel and cactus test (+2.8 correct answers). These improvements correlate with a 17% CVR increase. -Mood tended to improve in the intervention group but not significantly.

Table 3. *Cont.*

Study	Intervention	Cognitive Variable Measurement Tool and Measurement Frequency (Months)	Results
Kobe et al. (2017) [13]	-I: 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin daily -C: Placebo 1015 mg/day of olive oil	-RAVLT -PANAS -BDI -STAI X1 -Freiburger physical activity questionnaire -Analytical parameters (glucose, insulin, LDL, HDL, HbA1c and hs-CRP) -Anthropometric parameters (BMI and weight) -fMRI - 0–6 + 1/2 months	-No significant differences in memory performance between the intervention group and the placebo group. -HbA1c was significantly reduced (−0.15%) after resveratrol intervention. -Hippocampal volume is preserved, and functional connectivity at rest of the hippocampus improves in the intervention group.

ADAS-COG: Cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Rating Scale; BDI: Beck's Depression Inventory; BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor; BP: Blood Pressure; CBF: Cerebral Blood Flow; CBV: Cerebral Blood Volume; CDR: Cognitive Drug Research; CES-D: The Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CFQ: Cognitive Failures Questionnaire; CMIT: Carotid Intima Media Thickness; COWA: Controlled Oral Word Association Test; CVLT: California Verbal Learning Test-II; CVR: Cerebrovascular Responsiveness; DBP: Diastolic Blood Pressure; fMRI: magnetic resonance imaging; FPG: Fasting Plasma Glucose; GDS: Geriatric Depression Scale; HbA1c: Hemoglobin A1c; HDL: High Density lipoprotein cholesterol; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; HF: High Flavanol; HOMA-IR índice: [insulina sérica en ayunas (mU/L) x glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)]/22.5; hs-CRP: High Sensitive C Reactive Protein; HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised; IF: Intermediate Flavanol; IGF-1: Insulin Like Growth Factor 1; 8-Iso-PGF: 8-iso-prostaglandin F (índice de peroxidación lipídica relacionado con el estrés oxidativo); LDL: Low Density Lipoprotein Cholesterol; LF: Fow Flavanol; MCA: Middle Cerebral Arteries; MDA-LDL: Malondialdehyde-modified Low Density Lipoprotein;MFQ: Memory Function Questionnaire; MMSE: Mini Mental State Examination; MRS: Menopausal Rating Scale; NPI-Q: The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PCA: Posterior Cerebral Arteries; POMS-V2: Profile of Mood States; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; ROFC Test: Rey Ostereith Complex Figure Test; SPB: Systolic Blood Pressure; STAI X1: State Trait Anxiety Inventory; TC: Total Cholesterol; TCD: Transcranial Doppler; TG: triglycerides; TMT A y B: Trail Making Test A y B; TNF-: Tumor Necrosis Factor; TUG: Timed Up and Go; VFT: Verbal Fluency Test; WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale IV; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

2.4. Quality Evaluation

The validity of the trials included in this work was independently assessed by three authors, using the Cochrane Collaboration tool to assess risk of bias [28]. The following domains were included: selection bias (sequence generation and allocation concealment), performance bias (blinding of participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessors), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting of outcomes), and other biases. After this assessment, each study was scored as having low, unclear, or high risk of bias. In case of disagreement among the three evaluators, a consensus was reached by discussion (Table 4).

Table 4. Summary assessments of risk of bias of the studies included with the Cochrane Collaboration's tool.

	Generation of Random Sequences (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Participant and Staff Blinding (Performance Bias)	Blinding of the Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Bias)	Selective Reporting (Reporting Bias)
Ide et al. (2016)	+	?	?	?	+	+
Mastroiacovo et al. (2015)	?	?	+	?	+	+
Brickman et al. (2014)	?	?	−	?	+	+
Desideri et al. (2012)	?	+	+	+	+	+
Krikorian et al. (2012)	?	?	+	?	?	?
Lamport et al. (2015)	+	+	+	+	?	?
Witte et al. (2014)	?	?	+	?	+	?
Pase et al. (2013)	+	+	+	+	?	?
Anton et al. (2018)	+	?	?	?	?	?
Moran et al. (2018)	+	?	+	+	+	+
Lee et al. (2017)	?	?	+	+	+	?
Wong et al. (2016)	?	+	+	+	+	+
Evans et al. (2017)	−	+	+	+	+	+
Kobe et al. (2017)	+	+	?	?	+	?

(+) Low risk of bias (?) Risk of unclear bias (−) High risk of bias.

3. Results

3.1. Characteristics of Included Studies

The characteristics of the studies included in this review (participants, intervention, follow-up, and main findings) are shown in Tables 2 and 3.

The follow-up period varies in the different studies (Table 2). In one of the studies, follow-up is completed at one month [24], in others at two [8,9], three [10,11,20], four [21], or six months [13,22,25,26], and in one of them the last evaluation was carried out twelve months after the start of the intervention [12]. The number of evaluations carried out by the studies ranged from either two [8–11,13,20–23,25], three [26,27], or five evaluations [12,24].

The mean age of the participants was above 57 years in all the studies, except for three in which the datum is not reflected [9,24]. In one study, only women were included [11], and

in two other studies, the number of subjects of each sex was not specified [9,10]. Participants were usually from healthy populations, except for five studies involving patients with mild cognitive impairment [9,12,13,21,22]. The number of participants in each study ranged from 10 [22] to 90 individuals [8] (Table 2).

The type of polyphenols used in the intervention to later evaluate their influence on cognitive deterioration varied in the different studies. In eight of them, the intervention was carried out with compounds from the flavanol family [8,9,12,20–24], and in six, resveratrol was used, belonging to the stilbene family [10,11,13,25–27]. However, no randomized clinical trial was exclusively performed with compounds belonging to the flavonol family, and their influence on cognitive impairment was found. Two of the works found were conducted using compounds from the family of flavonols and stilbenes together; 200 mg of resveratrol (stilbene) and 320 or 350 mg of quercetin (flavonol) daily [13,25]. In some studies, the intervention was carried out with pure polyphenolic compounds [8–11,13,23,25,27], but in others green tea extracts [12], cocoa [20], grapes [21,22], or even multi-ingredient supplements [26] were employed (Table 3).

In studies where the same type of polyphenols were assessed, different intervention amounts were used [8,9,23]. In most studies, a placebo was also included [10–13,21,24–26].

In addition, one of the studies performed a double intervention, i.e., different amounts of the polyphenolic compound and performance of physical exercise or not [20]. In studies conducted with compounds from the flavanol family, the amount of pure compound in patients in the intervention group ranged from 23 mg [23] to 993 mg per day [8]. For the studies conducted with resveratrol and quercetin in mixture with resveratrol, the amount of pure compound ranged from 75 mg [27] to 1000 mg per day [10]. In the studies whose intervention was carried out with food extracts, the amounts ranged between 2 g/day of green tea [12] and 72 g/day of freeze-dried grapes [21] (Table 3).

All studies used validated cognitive tests as a measurement instrument. Among them, the Minimental State Examination (MMSE), the Trail Making Test (TMT), the Verbal Fluency Test (VFT), the Montreal Cognitive Assessment (MOCA), the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), the Wechsler Adult Intelligence Scale—III and IV (WAIS-III and WAIS IV), the Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), the Stroop test, the Modified-Benton (ModBent), the Hopkins Verbal Learning Test—revised (HVLT-R), the FAS Word Fluency (COWA), the Alzheimer disease assessment scale cognitive (ADAS-Cog test), the Benton Visual Retention Test, the Boston Naming Test, the Rey Osterrieth complex figure test (ROCF), the Wisconsin Cart Sorting Test (WCST), the Cambridge Semantic Memory Battery, and the Eriksen flanker task. Some of the studies also used imaging tests, such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) [13,20,21,25], Brain Computed Tomography [22], and cerebral blood flow analysis [11,23,27] to assess post-intervention changes (Table 3).

3.2. Effects of the Intervention with Flavanols

There are eight studies that were carried out with compounds from the flavanol family. In four of them, the population group was patients with mild cognitive impairment [9,12,21,22] and in the other four, the participants were healthy [8,20,23,24].

Several studies in which participants had cognitive impairment [9,12] concluded that there were no significant changes in Mini Mental State Examination (MMSE) scores after the intervention. This test evaluates temporal and spatial orientation, fixation, attention and calculation capacity, memory, nomination, repetition, compression, reading, writing, and drawing. However, in both cases, significant changes were observed, specifically after the intake of high (900 mg/day) and intermediate (520 mg/day) amounts of flavanols for eight weeks, when the Trail Making Test (TMT A and B) that evaluates attention, psychomotor speed, and cognitive flexibility, and the Verbal Fluency Test (VFT) that evaluates cognitive and verbal functions were used. The time to complete Trail Making Test A and Trail Making Test B was significantly shorter ($p \leq 0.05$) in participants who consumed high (38.10 ± 10.94 s and 104.10 ± 28.73 s, respectively) and intermediate amounts of flavanols (40.20 ± 11.35 s and 115.97 ± 28.35 s) compared with subjects taking 45 mg/day of flavanols

(52.60 ± 17.97 s and 139.23 ± 43.02 s). In the VFT, it was observed that the score was significantly better ($p \leq 0.05$) in the subjects who consumed a high amount of flavanols in relation to those who consumed a low amount (27.50 ± 6.75 vs. 22.30 ± 8.09 words for 60 s) [9].

Krikorian et al. (2012) observed that after ingestion for 16 weeks of 100% Concord grape juice (containing 425 mg/L of anthocyanins and 888 mg/L of procyanidins), at a daily dose depending on the body weight of the subject (range 6.3–7.8 mL/kg), no significant differences in performance existed on the California Verbal Learning Test-II (CVLT). This test assesses verbal memory and learning ability. However, a trend towards better performance was observed in the placebo group (13.8 vs. 12.4 in the placebo and intervention groups, respectively, $p = 0.09$), but the intervention group made fewer errors (7.16 vs. 5.03 errors in the placebo and intervention groups, respectively, $p = 0.04$). In the same study, through Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), greater activity was observed in certain regions of the hemisphere, associated with vascular benefit, in patients who had drank 100% Concord grape juice for 16 weeks compared with the control group [21]. Through the evaluation carried out with the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III), improvement in attention and working memory ($p = 0.04$) was shown after the intake of 72 g/day of freeze-dried grape powder for 6 months (total polyphenol content of 495 mg/100 g, catechin 23.9 mg/kg, epicatechin 23 mg/kg) [22].

It was also observed that subjects who took 72 g/day of freeze-dried grape powder for 6 months showed no decline in the metabolism of the right posterior cingulate cortex and left superior posterolateral temporal cortex. However, the group of participants who took a placebo did show a decline in metabolism (−4.04, $p = 0.01$, in the right posterior cortex and −3.06, $p = 0.04$, in the left superior posterolateral temporal cortex); these regions are affected in the early stages of Alzheimer's disease [22]. These data were obtained using standardized volume of interest (sVOI) methods and statistical parametric mapping (SPM) software performed through the analysis of a brain Positron Emission Tomography (PET) scan.

Through the Geriatric Depression Scale (GDS), used to assess the level of depressive symptoms, it was found that the intake of 100% Concord grape juice for eight weeks, in which 425 mg/L anthocyanins and 888 mg/L flavanols were given, at a daily dose depending on the subject's body weight (range 6.3–7.8 mL/kg), did not influence mood (5.7 vs. 6.9, $p = 0.36$) [21].

Different analytical parameters were analyzed in two studies [9,12]. In one of them, the analytical parameters were determined at the baseline evaluation and at two months from the start of supplement consumption [9], and in the other study, they were determined at the baseline evaluation and at three, six, nine, and twelve months from the start of the intervention [12]. Both observed improvements in some of the parameters analyzed. Lower insulin resistance and lower glucose levels in blood were determined after ingestion for eight weeks of a beverage containing 900 mg flavanols/day and 520 mg flavanols/day [9]. Ide et al. (2016) found a decrease in malondialdehyde-modified low-density lipoprotein, a marker of oxidative stress, after ingestion of 2 g/day of green tea (220.2 mg catechins) for twelve months [12]. However, in other analytical parameters, such as total cholesterol, c-LDL, c-HDL, or triglycerides, Ide et al. did not observe changes [12], as did Desideri et al. 2012 [9]. Lipid peroxidation (F2 isoprostanes) and blood pressure improved after ingestion for two months of a drink with 900 mg of flavanols/day and with 520 mg of flavanols/day. In both doses, the improvement was greater in systolic blood pressure [9].

All the studies in which the participants did not have previous cognitive pathologies [8,20,23,24] showed some benefit in the parameters analyzed after the intake of the flavanol supplement. In most cases [8,20,23], cognitive performance improved after the intervention. In the Trail Making Test (TMT A and B), the response time was significantly shorter after ingestion for 8 weeks of a daily drink with 993 mg of flavanols (TMT A −8.57 ± 0.38 s, and TMT B −16.50 ± 0.8 s, $p < 0.0001$) and with 520 mg (TMT A −6.67 ± 0.45 s, and TMT B −14.20 ± 0.49 s, $p < 0.0001$). This improvement was not seen with the daily 48 mg

flavanol drink (TMT A −0.77 ± 1.57, $p = 0.63$ and TMT B −1.10 ± 0.68, $p = 0.12$) [8]. In the Verbal Fluency Test (VFT), the performance improved after the ingestion of the three drinks with the different amounts of flavanols that were evaluated in the study (993 mg, 520 mg, and 48 mg), but there was greater improvement with the drink with 993 mg of flavanols (7.70 words ± 1.09, $p < 0.0001$) than with 520 mg (3.57 ± 1.23, $p = 0.007$) and with 48 mg (1.33 ± 0.45, $p = 0.01$) [8]. Through the tasks of the Modified-Benton (ModBent), in which perception, visual memory, and visuoconstructive abilities are evaluated, an improvement in cognitive performance of 630 ms was observed in patients with a high intake (900 mg) of flavanols and 138 mg of epicatechin daily for three months. The reaction time (RT) of ModBent in patients with high flavanol content was 2 ms, while for those with a low intake (10 mg) of flavanols and <2 mg of epicatechin, the reaction time was 2.6 ms ($p = 0.038$). This improvement in ModBent coincided with an increase in cerebral blood volume (CBV) of the dentate gyrus [20]. This improvement was also seen in the study by Lamport et al. (2015) with increased regional cerebral perfusion at two hours after acute ingestion of the high flavanol beverage, in this case 494 mg [23]. However, no differences were detected in MMSE test scores after intake of different amounts of flavanols (993 mg, 520 mg, or 48 mg) for eight weeks and their baseline [8]. Pass et al. (2013), through the Cognitive Drug Research (CDR), a cognitive battery that measures reaction time, numerical and spatial working memory, word and image memory, and recognition and episodic secondary memory, did not observe differences at the different evaluation times (baseline—1 h–2.5 h–4 h–30 days) after acute intake of 500 mg of flavanols, 250 mg, or placebo. There were also no changes in mood using the Bond and Lader Visual Analogue Scales self-assessment after acute treatment, but greater calmness was observed after thirty days of ingestion of 500 mg of flavanols (t: −2.36, $p < 0.05$) [24]. Brickman et al. (2014) also evaluated physical exercise, without finding an influence of this variable (exercise group RT: 2.35 ms, control group RT: 2.28 ms, $p = 0.815$) [20].

Regarding other clinical parameters, an improvement in insulin resistance and a decrease in blood pressure, glucose, and lipid peroxidation were observed after daily intake of a drink with 993 mg and 520 mg of flavanols for eight weeks (8).

3.3. Effects of Intervention with Stilbenes

Of the six studies with stilbenes, four of them using resveratrol and two using flavonol (quercetin) with an admixture of resveratrol, one of them included participants with cognitive pathology [13] and five of them included participants considered healthy [10,11,25–27].

The study with participants with cognitive impairment [13] showed the following results: after a daily intake of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin for twenty-six weeks and through the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), no effect was found in the evaluation. The RAVLT provides information on immediate or short-term memory, final acquisition level, delayed recall, and long-term memory. However, through Magnetic Resonance Imaging (NMR), they observed that after the intervention, the volume of the hippocampus was preserved and at rest the functional connectivity of the hippocampus improved, which did not occur in the placebo group of the study. Indeed, a 4.2% decrease in left hippocampal volume was shown in the placebo group [13].

All the five studies in which the participants were healthy subjects [10,11,25–27] showed improvements after taking resveratrol. After a daily intake for twenty-six weeks of 200 mg of resveratrol and 320 mg of quercetin, divided into four capsules per day, greater "delayed recall" and "recognition" of words (+1.8 words, $p = 0.01$, and +1.6 words, $p = 0.02$, respectively) was measured through the RAVLT. "Delayed recall" is understood as the number of words correctly recalled after a 30 min delay (maximum 15 words), and "recognition" as the number of words correctly recognized, minus false positives, from a subsequent list of 45 words read aloud that comprise the 15 correct words and another 30 that are not correct (maximum 15). Learning ability (the sum of words correctly recalled during the five immediate learning trials, maximum score 75 words) improved significantly in both groups, but with a greater difference in the intervention group than in the placebo

group (+5.3 words, $p = 0.02$, and + 4.5 words, $p = 0.06$, respectively). However, "word retention" in the intervention group, after a daily intake of 200 mg of resveratrol and 320 mg of quercetin for twenty-six weeks, was significantly lower than in the baseline interview (−0.9, $p = 0.04$). "Word retention" is the number of correct words recalled after the fifth trial (maximum 15 words) subtracted from those correctly recalled after the 30 min delay (maximum 15 words) [25].

After ingestion of 1000 mg/day of resveratrol for 90 days, the Trail Making Test (TMT A) showed greater psychomotor speed (8.79 s and 10.59 s less to complete the test than after consuming placebo or after consuming 300 mg/day of resveratrol, respectively, $p = 0.02$) [10]. Multi-ingredient supplementation (omega 3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, 150 mg of resveratrol, and whey protein) for six months showed a reduction in the response time to complete tasks, and better performance in the Stroop test at six months [26]. In addition, after acute intake of 75 mg, 150 mg, or 300 mg of resveratrol, the cerebral vasodilator response (CVR) in the Middle Cerebral Arteries (MCA) increased, measured at 45–60 min and 90–120 min post treatment. The improvement compared with the placebo group was 13.8 ± 3.5% in the intake of 75 mg of resveratrol ($p = 0.001$), 8.9 ± 3.5% in the intake of 150 mg of resveratrol ($p = 0.02$), and 13.7 ± 3.3% in the 300 mg of resveratrol ($p < 0.001$). In the Posterior Cerebral Arteries (PCA), only the 75mg dose of resveratrol was effective, 13.2 ± 4.5% ($p = 0.02$) [27]. Evans et al. (2017) reported that a 17% increase in CVR correlated with significant improvements in cognitive performance, significant improvements in the immediate RAVLT (+4.5 ± 1.3 words, $p = 0.02$), in categorical fluency (+3.2 ± 1.7 words, $p = 0.02$), and in the camel and cactus test (+2.9 ± 1.5 correct answers, $p = 0.01$). These improvements correlated with increased CVR (11). Witte et al. (2014) also demonstrated an increase in functional connectivity of the hippocampus in the frontal, parietal, and occipital areas after daily intake of 200 mg resveratrol and 320 mg quercetin for twenty-six weeks compared with the placebo group ($p < 0.05$) [25].

On the other hand, no significant changes in performance on tests of visual attention, working memory, verbal fluency, and semantic memory were observed between the 1000 mg resveratrol, 300 mg resveratrol, or placebo intervention over 90 days [10]. Kobe et al. (2017) showed that glycosylated hemoglobin (HbA1c) was significantly reduced after ingestion of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin for twenty-six weeks [13].

4. Discussion

4.1. Main Findings

In general, the regular intake of foods rich in polyphenols is related to cognitive, cardiovascular, and metabolic benefits. The present work tries to ascertain if interventions with foods or food supplements rich in flavonols, flavanols, and stilbenes improve cognitive capacity in people over 50 years of age. All the studies analyzed showed some improvement in health indicators after supplementation with flavanols or stilbenes. However, not all of them concluded a greater cognitive capacity [12,24]. No relevant articles related to the influence of flavonols on cognitive deterioration were found in the specific search run for them, although some of the studies analyzed did contain them in combination with other polyphenols.

Cognitive performance improved with supplementation of flavanols, stilbenes, and a mixture of stilbenes plus flavonols. It was observed that the "attention" measured by different tests (TMT A and B and WAIS III) improved both with flavanol [8,9,22] and with stilbene supplements [10]. This benefit was found both in patients with and without cognitive pathology. The "memory" was evaluated in different ways: after supplementation with flavonoids and/or stilbenes, visual memory, evaluated with the ModBent Test, improved in patients without cognitive pathology [20], and working memory, evaluated with the WAIS III, also significantly improved in patients with cognitive pathology [22]. However, working memory, assessed with the CDR test [24], and verbal memory, assessed with the CVLT test [21], showed no change after flavonoid supplementation, respectively. The difference in results depending on the type of memory analyzed, in addition to the fact that the polyphe-

nolic supplement affected each of the memory types differently, might be due to the type of polyphenols used in each study; in the studies where improvements were found, flavanols were used together with other compounds belonging to other families of flavonoids [21,22], while in the studies in which no such benefit was found, the supplement only consisted of flavanols [24]. On the other hand, attention and immediate memory are parameters also evaluated in the MMSE [8,9,12], but in this case, no significant difference was observed in the total score of the test after the flavanol or stilbene supplements. Perhaps if the test scores were broken down into the different parameters evaluated, some differences could have been found. Psychomotor speed, assessed with TMT A and B, improved with both flavanol and stilbene supplementation, and both in patients with and without cognitive pathology. Delayed recall and word recognition, after supplementation with stilbenes and flavonoids, improved in patients without cognitive impairment (supplementation of 200 mg resveratrol and 320 mg quercetin) [25], but no differences were observed in patients with cognitive pathology (after the supplementation of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin) [13]. These differences could be due to the fact that similar interventions have different effects, depending on whether one has a cognitive pathology or not.

The choice of the cognitive test to assess post-intervention changes is key. In all studies using the Trail Making Test (TMT A and B) [8–10] and the Verbal Fluency Test (VFT) [8,9], cognitive improvements at the higher doses used in the intervention were found. However, in all the studies that used the MMSE Test [8,9,12,22], no significant post-intervention changes were observed. Through the Modified-Benton (ModBent) tasks, the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III), and the Stroop tests, cognitive improvements were also observed after the intervention [20,22,26]. With the Rey Auditory Verbal Learning Test, in the study in which subjects with cognitive pathology participated, no changes were observed after the daily intake of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin for twenty-six weeks [13]. However, significant changes, with greater retention of words, were determined in patients without cognitive pathology who took 200 mg of resveratrol and 320 mg of quercetin daily for twenty-six weeks [25]. Therefore, each cognitive test evaluates specific cognitive functions, and depending on which one is employed, the results will be different, since each type of polyphenol could have a specific impact on each of the functions. The measure of dispersion of the results of a test is also important; indeed, the precision of the test is a very important factor to take into account when selecting a cognitive test. Through imaging tests, all studies showed a greater cerebral vasodilator response and greater connectivity, which is related to better cognitive capacity [13,20–23,27].

If the evolution of the analytical parameters is considered, some metabolic improvement was found in all the studies measuring them [8,9,13]. Reductions in blood glucose, insulin resistance, and lipid peroxidation were improvements observed in patients who added a flavanol supplement to their diet, both with and without cognitive pathology [8,9]. However, the level of low-density lipoprotein (LDL) decreased after the intake of 2 g/day of green tea (220.2 mg of catechins) for twelve months [12], but not after the intake of 900 mg, 520 mg, or 45 mg of flavanols for eight weeks [9]. Perhaps this discrepancy between the two studies in terms of LDL cholesterol may be influenced by the type of polyphenolic compound used in the intervention and by the time of duration of the intervention. Flavanols derived from epicatechin (monomers, dimers, and trimers) are found in cocoa, while flavanols derived from gallocatechins (e.g., epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epigallocatechin, gallocatechin, and gallocatechin gallate) predominate in tea. This latter group possess one hydroxyl more than epicatechin and can also be esterified with gallic acid, which could influence their activity. It must also be noted that both the amount of polyphenol consumed and the duration of the intervention were different in the two studies (two months vs. twelve months). Therefore, the time at which the analysis is performed can also influence the results. On the other hand, a decrease in glycosylated hemoglobin was observed after daily intake of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin for twenty-six weeks in patients with cognitive pathology [13].

Blood pressure was analyzed in two studies. In both, their value decreased after the intervention with the highest doses of the intervention with flavanols [8,9]. Both studies observed greater improvement in SBP with very similar flavanol values.

4.2. Strengths and Limitations

In general, the studies analyzed in this review do not provide detailed information on the participants, level of education, and socioeconomic status, which could also have an influence on the results. In addition, this hinders reproducibility and proper assessment of the rigor of study design and execution.

Another important limitation of the studies is their short follow-up period. Only in one of them, the last evaluation was carried out twelve months after the start of the intervention [12], and in the rest of the studies, shorter follow-up periods were considered, which limits information on how long the improvements are maintained (i.e., long-term effects).

Furthermore, some studies have a small sample size, resulting in low statistical power and making it difficult to demonstrate the efficacy of the interventions performed.

Finally, in this review, only articles published in English or Spanish were considered and no unpublished literature was sought, nor publications not collected in PubMed and Web of Science, so potentially interesting studies could have been omitted.

4.3. Comparison with Other Reviews

There are several reviews on polyphenols and chronic diseases, however, not so many related to the influence of cognitive decline and polyphenols. Most beneficial effects are seen with the higher amounts of polyphenol used in the intervention groups [29,30]. Furthermore, the intake of certain classes of polyphenols, rather than total polyphenols, seems to be a key factor in reducing the incidence of various chronic diseases. In particular, distinct studies reported positive results after the intake of flavonols, flavones, flavanones, isoflavones, anthocyanidins, and/or proanthocyanidins, especially in diseases such as diabetes, heart disease, and kidney failure, and in respiratory and immune function, as well as in the prevention/delay of cognitive decline, brittleness, or bone fractures [29,31].

Various investigations point to the Mediterranean diet as a protective factor against cognitive deterioration, associated with a high consumption of vegetables, fruits, nuts, and olive oil, which are rich sources of polyphenolic compounds [32–35]. Other reviews also conclude that flavonoids, present in fruits, cocoa, wine, tea, and beans, may be related to better cognitive evolution [36]. Another piece of information in common is regarding the MMSE Test as a tool with limitations to be used in research [32]. As concluded by Lamport et al. (2021), a positive association between the consumption of polyphenols and cognitive capacity can be observed, but not definitively confirmed, owing to the methodological heterogeneity in the clinical trials carried out [37].

5. Conclusions

Dietary supplementation with flavanols or stilbenes has been related with improved attention, psychomotor speed, delayed recall, and word recognition. The synergistic action of different types of flavonoids has proven to be meaningful to improve visual memory in patients without cognitive pathology and working memory in patients with cognitive pathology. No significant changes have been observed in working and verbal memory after the interventions.

It can be concluded that, in all the studies analyzed, some improvement in health after the intervention with flavanols, stilbenes, and flavonoids has been found. In general, more positive results are observed in studies in which a greater amount of polyphenols is consumed. The duration of the intervention and the period in which the evaluation is carried out also have an influence; the longer the intervention period, the more positive results are generally observed.

Despite the findings made, further research is necessary to be able to define more specific recommendations on the intake of these components, in terms of quantity and

type of polyphenol, as well as to elucidate the mechanism of action behind their activity in humans.

Author Contributions: Conceptualization, M.J.R.-G., S.G.-M. and J.I.R.-R.; methodology, M.J.R.-G., S.G.-M. and J.I.R.-R.; writing original draft preparation, M.J.R.-G., S.G.-M. and J.I.R.-R.; writing—review and editing M.J.R.-G., S.G.-M., R.M.-S., C.S.-B. and J.I.R.-R.; supervision, M.J.R.-G., S.G.-M., R.M.-S., C.S.-B. and J.I.R.-R.; project financial IP, R.M.-S. and C.S.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The financial support by Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 2381/A/21), Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2019-106167RB-I00) and Junta de Castilla y León (SA093P20 and CLU-2018-04) is acknowledged.

Acknowledgments: Thanks are given to the following institutions: Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, Ministerio de Ciencia e Innovación, Junta de Castilla y León and Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Alzheimer's Disease International. *Informe Mundial Sobre el Alzheimer 2019: Actitudes Hacia la Demencia*; Alzheimer's Disease International: London, UK, 2019.
2. Livingston, G.; Sommerlad, A.; Orgeta, V.; Costafreda, S.G.; Huntley, J.; Ames, D.; Ballard, C.; Banerjee, S.; Burns, A.; Cohen-Mansfield, J. Dementia prevention, intervention and care. *Lancet* **2007**, *390*, 2673–2734. [CrossRef]
3. Gustafson, D.R.; Clare Morris, M.; Scarmeas, N.; Shah, R.C.; Sijben, J.; Yaffe, K.; Zhu, X. New perspectives on Alzheimer's disease and nutrition. *J. Alzheim. Dis.* **2015**, *46*, 1111–1127. [CrossRef] [PubMed]
4. Huhn, S.; Kharabian Masouleh, S.; Stumvoll, M.; Villringer, A.; Witte, A.V. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Front. Aging Neurosci.* **2015**, *7*, 132. [CrossRef] [PubMed]
5. Hill, E.; Goodwill, M.A.; Gorelik, A.; Szoeke, C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* **2018**, *76*, 45–52. [CrossRef]
6. Del Rio, D.; Rodriguez-Mateos, A.; Spencer, J.P.; Tognolini, M.; Borges, G.; Crozier, A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid. Redox Signal.* **2013**, *18*, 1818–1892. [CrossRef]
7. Kim, J.; Shim, J.; Lee, C.Y.; Lee, K.W.; Lee, H.J. Cocoa phytochemicals: Recent advances in molecular mechanisms on health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *54*, 1458–1472. [CrossRef]
8. Mastroiacovo, D.; Kwik-Uribe, C.; Grassi, D.; Necozione, S.; Raffaele, A.; Pistacchio, L.; Desideri, G. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: The Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2015**, *101*, 538–548. [CrossRef]
9. Desideri, G.; Kwik-Uribe, C.; Grassi, D.; Necozione, S.; Ghiadoni, L.; Mastroiacovo, D.; Ferri, C. 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. [CrossRef]
10. Anton, S.D.; Ebner, N.; Dzierzewski, J.M.; Zlatar, Z.Z.; Gurka, M.J.; Dotson, V.M.; Manini, T.M. Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: A pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* **2018**, *24*, 725–732. [CrossRef]
11. Evans, H.M.; Howe, P.R.; Wong, R.H. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* **2017**, *9*, 27. [CrossRef]
12. Ide, K.; Yamada, H.; Takuma, N.; Kawasaki, Y.; Harada, S.; Nakase, J.; Sagesaka, Y.M. Effects of green tea consumption on cognitive dysfunction in an elderly population: A randomized placebo-controlled study. *Nutr. J.* **2016**, *15*, 49. [CrossRef]
13. Köbe, T.; Witte, A.V.; Schnelle, A.; Tesky, V.A.; Pantel, J.; Schuchardt, J.P.; Flöel, A. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 105. [CrossRef] [PubMed]
14. Kuriyama, S.; Hozaka, A.; Ohmori, K.; Shimazu, T.; Matsui, T.; Ebihara, S.; Awata, S.; Nagatomi, R.; Arai, H.; Tsuji, I. Green tea consumption and cognitive function: A cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, 355–361. [CrossRef] [PubMed]
15. Atmaca, N.; Atmaca, H.T.; Kanici, A.; Anteplioglu, T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol.* **2014**, *70*, 191–197. [CrossRef] [PubMed]
16. Guo, R.; Li, W.; Liu, B.; Li, S.; Zhang, B.; Xu, Y. Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose-induced oxidative stress and cell proliferation in vitro. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* **2014**, *20*, 82–92. [PubMed]
17. Kennedy, D.O. Polyphenols and the human Brain: Plant "secondary metabolite" ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* **2014**, *5*, 515–533. [CrossRef] [PubMed]

18. Sandhu, K.V.; Sherwin, E.; Schellekens, H.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* **2017**, *179*, 223–244. [CrossRef] [PubMed]
19. Spencer, J.P. Flavonoids and brain health: Multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr.* **2009**, *4*, 243–250. [CrossRef]
20. Brickman, A.M.; Khan, U.A.; Provenzano, F.A.; Yeung, L.K.; Suzuki, W.; Schroeter, H.; Small, S.A. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat. Neurosci.* **2014**, *17*, 1798–1803. [CrossRef] [PubMed]
21. Krikorian, R.; Boespflug, E.L.; Fleck, D.E.; Stein, A.L.; Wightman, J.D.; Shidler, M.D.; Sadat-Hossieny, S. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5736–5742. [CrossRef] [PubMed]
22. Lee, J.; Torosyan, N.; Silverman, D.H. Examining the impact of grape consumption on bran metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. *Exp. Gerontol.* **2017**, *87*, 121–128. [CrossRef]
23. Lamport, D.J.; Pal, D.; Moutsiana, C.; Field, D.T.; Williams, C.M.; Spencer, J.P.; Butler, L.T. The effect of flavanol-rich cocoa on cerebral perfusion in healthy older adults during conscious resting state: A placebo controlled, crossover, acute trial. *J. Psychopharmacol.* **2015**, *232*, 3227–3234. [CrossRef]
24. Pase, M.P.; Scholey, A.B.; Pipingas, A.; Kras, M.; Nolidin, K.; Gibbs, A.; Stough, C. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Psychopharmacol.* **2013**, *27*, 451–458. [CrossRef]
25. Witte, A.V.; Kerti, L.; Margulies, D.S.; Flöel, A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci.* **2014**, *34*, 7862–7870. [CrossRef]
26. Moran, C.; Scotto di Palumbo, A.; Bramham, J.; Moran, A.; Rooney, B.; De Vito, G.; Egan, B. Effects of a six-month multi-ingredient nutrition supplement intervention of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, resveratrol, and whey protein on cognitive function in older adults: A randomised, double-blind, controlled trial. *JPAD J. Prev. Alzheim.* **2018**, *5*, 175–183. [CrossRef]
27. Wong, R.H.X.; Nealon, R.S.; Scholey, A.; Howe, P.R.C. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2016**, *26*, 393–399. [CrossRef]
28. Higgins, J.P.T.; Green, S. (Eds.) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011. Available online: www.cochrane-handbook.org (accessed on 3 November 2021).
29. Del Bo', C.; Bernardi, S.; Marino, M.; Porrini, M.; Tucci, M.; Guglielmetti, S.; Cherubini, A.; Carrieri, B.; Kirkup, B.; Kroon, P.; et al. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is There Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern? *Nutrients* **2019**, *11*, 1355.
30. Ammar, A.; Trabelsi, K.; Müller, P.; Bouaziz, B.; Boukhris, O.; Glenn, J.M.; Bott, N.; Driss, T.; Chtourou, H.; Müller, N.; et al. The Effect of (Poly)phenol-Rich Interventions on Cognitive Functions and Neuroprotective Measures in Healthy Aging Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 835. [CrossRef]
31. Cheng, N.; Bell, L.; Lamport, D.J.; Williams, C.M. Dietary Flavonoids and Human Cognition: A Meta-Analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* **2022**, *25*, e2100976. [CrossRef]
32. Hernando, S.; Gartziandia, O.; Herran, E.; Pedraz, J.L.; Igartua, M.; Hernandez, R.M. Advances in nanomedicine for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nanomedicine* **2016**, *11*, 1267–1285. [CrossRef]
33. Moore, K.; Hughes, C.F.; Ward, M.; Hoey, L.; McNulty, H. Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. *Proc. Nutr. Soc.* **2018**, *77*, 152–163. [CrossRef]
34. McGrattan, A.M.; McGuinness, B.; McKinley, M.C.; Kee, F.; Passmore, P.; Woodside, J.V.; McEvoy, C.T. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr. Nutr. Rep.* **2019**, *8*, 53–65. [CrossRef]
35. Siervo, M.; Shannon, O.M.; Llewellyn, D.J.; Stephan, B.C.; Fontana, L. Mediterranean diet and cognitive function: From methodology to mechanisms of action. *Free Radic. Biol. Med.* **2021**, *176*, 105–117. [CrossRef]
36. Meeusen, R. Exercise, nutrition and the brain. *Sports Med.* **2014**, *44*, S47–S56. [CrossRef]
37. Lamport, D.J.; Williams, C.M. Polyphenols and Cognition In Humans: An Overview of Current Evidence from Recent Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Brain Plast.* **2021**, *6*, 139–153. [CrossRef]

Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos: Protocolo del estudio.

María J. Rodrigo-Gonzalo, José I. Recio-Rodríguez, Roberto Méndez-Sánchez, María C. Pablos-Hernández, Alfonso González-Ramírez, Jesús González-Sánchez, María J. Fermoso-Palmero, Ana S. Puente-González, María C. Sánchez-Sánchez, Fausto J. Barbero-Iglesias, María I. Rihuete-Galve y Susana González-Manzano

BMC Geriatric 2023; 23:182

Antecedentes: Los polifenoles han demostrado ser efectivos frente a muchas enfermedades crónicas, entre ellas las enfermedades neurodegenerativas. Concretamente el consumo de uvas pasas, al ser un alimento rico en polifenoles, se le han atribuido beneficios neuroprotectores. Por ello, nuestro objetivo principal es evaluar el efecto de incluir en la dieta 50 g de uvas pasas diariamente durante 6 meses, en la mejora del rendimiento cognitivo, factores de riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación de una población de adultos mayores sin deterioro cognitivo.

Método: *Diseño e intervención:* Ensayo clínico controlado y aleatorizado de dos grupos paralelos. Cada sujeto incluido en el estudio será asignado de manera aleatoria a uno de los dos grupos de estudio: grupo control (sin suplemento), grupo intervención (50 g de uvas pasas diariamente durante 6 meses).

Población de estudio: Los participantes serán seleccionados por muestreo consecutivo en las consultas de Atención Primaria de centros de salud urbanos de Salamanca y de Zamora (España), teniendo en cuenta los criterios de selección.

Variables del estudio: Se realizarán dos visitas, basal y a los 6 meses. En ellas se evaluará el rendimiento cognitivo (test Mini-Mental State Examination, test de aprendizaje auditivo verbal del rey, fluidez verbal y test de MoCA). También se analizará el nivel de actividad física, calidad de vida, actividades de la vida diaria, composición energética y nutricional de la dieta, composición corporal, presión arterial, frecuencia cardiaca, marcadores de inflamación y otros analíticos de relevancia clínica (glucemia, colesterol

total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos). Además, se recogerán datos sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, uso de medicamentos y consumo de alcohol y tabaco.

Discusión: En este proyecto, se pretende contribuir a minimizar los problemas derivados del deterioro cognitivo en personas mayores.

Rodrigo-Gonzalo *et al. BMC Geriatrics* (2023) 23:182
https://doi.org/10.1186/s12877-023-03882-6

BMC Geriatrics

STUDY PROTOCOL

Open Access

Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial

María J. Rodrigo-Gonzalo[1,2], José I. Recio-Rodríguez[2,3*†], Roberto Méndez-Sánchez[2,4], María C. Pablos-Hernández[5], Alfonso González-Ramírez[5], Jesús González-Sánchez[2,3], María J. Fermoso-Palmero[6], Ana S. Puente-González[2,4], María C. Sánchez-Sánchez[2,4], Fausto J. Barbero-Iglesias[2,4], María I. Rihuete-Galve[5] and Susana González-Manzano[1,2,4†]

Abstract

Background Polyphenols have been shown to be effective against many chronic diseases, including neurodegenerative diseases. Specifically, the consumption of raisins, being a food rich in polyphenols, has been attributed with neuroprotective benefits. Therefore, our main objective is to evaluate the effect of including 50 g of raisins in the diet daily for 6 months, on the improvement of cognitive performance, cardiovascular risk factors and markers of inflammation in a population of older adults without cognitive impairment.

Methods Design and intervention: This study will be a randomized controlled clinical trial of two parallel groups. Each subject included in the study will be randomly assigned to one of two study groups: control group (no supplement), intervention group (50 g of raisins daily during 6 months).

Study population: The participants will be selected by consecutive sampling in the Primary Care consultations of urban health centers in Salamanca and Zamora (Spain), taking into account the selection criteria.

Study variables: Two visits will be made, baseline and at 6 months. Cognitive performance will be evaluated (Mini-Mental State Examination test, Rey Auditory Verbal Learning Test, verbal fluency and montreal cognitive assessment (Moca)). It will also be analyzed the level of physical activity, quality of life, activities of daily living, energy and nutritional composition of the diet, body composition, blood pressure, heart rate, markers of inflammation and other laboratory tests of clinical relevance (glycaemia, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides). In addition, sociodemographic data, personal and family history, medication use and alcohol and tobacco consumption will be collected.

Discussion In this project, it is intended to contribute to minimize the problems derived from cognitive deterioration in older people.

† José I. Recio-Rodríguez and Susana González-Manzano contributed equally to this work.

*Correspondence:
José I. Recio-Rodríguez
donrecio@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Trial registration ClincalTrials.gov Identifier: NCT04966455 Registration date: July 1, 2021.
Keywords Cognitive performance, Polyphenols, Raisins, Older adults

Background

According to the World Health Organziation, between 2015 and 2050 the world population over 60 years of age will increase from 900 million to 2 billion, which represents an increase of 12 to 22% [1]. Due to the increase in longevity, the prevalence of neurodegenerative diseases and consequently cognitive impairment and dementia, are increasing exponentially in recent years.

Dementia is not part of normal aging, it is a disease that involves the deterioration of memory, intellect, behavior and the ability to perform activities of daily living. It is one of the main causes of disability and dependency among the elderly, being overwhelming both for those who suffer from it and for their caregivers and relatives. It is estimated that between 5 and 8% of the population over 60 years of age will suffer from dementia at some point in time [2]. The increasing incidence of the disease and the lack of curative pharmacological treatments justify the demand for prevention strategies.

Evidence suggests that certain diets are associated with a lower incidence of neurodegenerative diseases, so maintaining a healthy diet may impact many risk factors for cognitive decline. A model to follow seems to be the Mediterranean diet [3]. The Mediterranean dietary pattern includes as distinctive characteristics, a daily consumption of vegetables, fruits, whole grains and healthy fats; the moderate intake of red wine and the use of extra virgin olive oil; all of them foods with a high content of phenolic compounds.

Phenolic compounds are a group of secondary plant metabolites, synthesized through the shikimate/phenylpropanoid and acetate/malonate pathways, characterized by having a structure with at least one phenol unit. Based on their chemical structures, they can be divided into different subgroups, such as phenolic acids, flavonoids, tannins, coumarins, lignans, quinones, stilbenes, and curcuminoids. Among them, flavonoids constitute one of the largest groups and are widely distributed in the human diet. Despite the great variety of existing flavonoids, their wide distribution and the important variations in their content, it is considered that only a limited number of these compounds are present in significant amounts in the foods that are commonly consumed in the diet. These include compounds derived from three anthocyanidins (cyanidin, delphinidin, malvidin), three flavan-3-ols (catechin, epicatechin, epigallocatechin), three flavonols (quercetin, kaempferol, myricetin), two flavanones (hesperetin, naringerin), two flavones (apigenin, luteolin) and three chalcones [4].

During the last decade, there has been a growing interest in the possible cognitive benefits of consuming various subclasses of polyphenols, such as the flavanol and stilben family. These are present in a large number of plant-based foods, such as tea, cocoa, grapes, and red wine [5–7]. One concept to keep in mind is that polyphenol extracts used in supplementation and fortification may lack the synergistic effects on the health benefits of a diet naturally rich in polyphenols [8].

The mechanisms exerted by food polyphenols in their biological activity for the prevention and treatment of brain disorders are still under discussion, but it is believed that they may be due to direct mechanisms, possibly counteracting neuroinflammation and oxidative stress, thus improving the memory and/or cognitive function, or they may be due to indirect mechanisms that involve, among others, the modulation of the microbiota-gut-brain axis [9–11].

Neuroprotective benefits have been attributed to moderate consumption of grape polyphenols [12]. In fact, grapes are one of the richest sources of polyphenols. A serving of unpeeled grapes (200 g) could provide up to 72 mg of total phenols (Flame Seedless), including anthocyanins (cyanidin, malvidin, peonidin, petunidin, and delphinidin), the main phenolic compounds in red grapes; flavan-3-ols (catechin, epicatechin, procyanidins B1, B2 and C1, and gallocatechin), which are the most abundant phenolics in white varieties, and to a lesser extent derivatives of hydroxybenzoic and hydroxycinnamic acids, stilbenes (resveratrol) and flavonols (especially rutinoside and quercetin glycoside) present in both red and white grapes [13]. This diversity of compounds makes grapes, and especially red grapes, excellent candidates for testing the role of dietary polyphenols in health.

The consumption of raisins dates back to prehistoric times, in which the grapes were dried for storage and transport, and there is evidence of the early use of raisins as a food. In the Mediterranean region it has been a frequently consumed food and is one of the dry fruits that characterize the Mediterranean diet [14]. The phenolic profile of raisins differs from that of grapes, due to hydrolysis and oxidation processes that occur in these compounds.

Clinical research related to the possible health benefits of raisins has intensified over the past 10 years. Raisins have been reported to have a low to moderate glycemic index and a low insulin index [15]. In an intervention study with raisin ingestion for 12 weeks, a significant reduction in blood pressure and increased satiety was observed, through leptin and ghrelin, which have been related to a reduction in cholesterol values, from low density lipoproteins, triglycerides and oxidized fatty acids in serum, as well as proinflammatory cytokines [16]. Therefore, raisins could have an effect in significantly reducing the risk of developing diabetes or cardiovascular disease. However, no studies have been found in which the effect of raisins on cognitive impairment in older people has been studied. More research is required to establish the effects at the cognitive level and the molecular mechanisms by which these effects would occur.

Methods/design

Objectives

According to the background, the main objective of this study is to evaluate the effect of an intervention based on including 50 g of raisins in the diet daily for 6 months, on the improvement of cognitive performance, cardiovascular risk factors and markers of inflammation in a population of older adults without cognitive impairment.

Design

This study will be a randomized controlled clinical trial of two parallel groups. Each subject included in the study will be randomly assigned to one of two study groups: control group (no supplement), intervention group (50 g of raisins daily). The duration of the intervention will be 6 months. Detailed in Fig. 1.

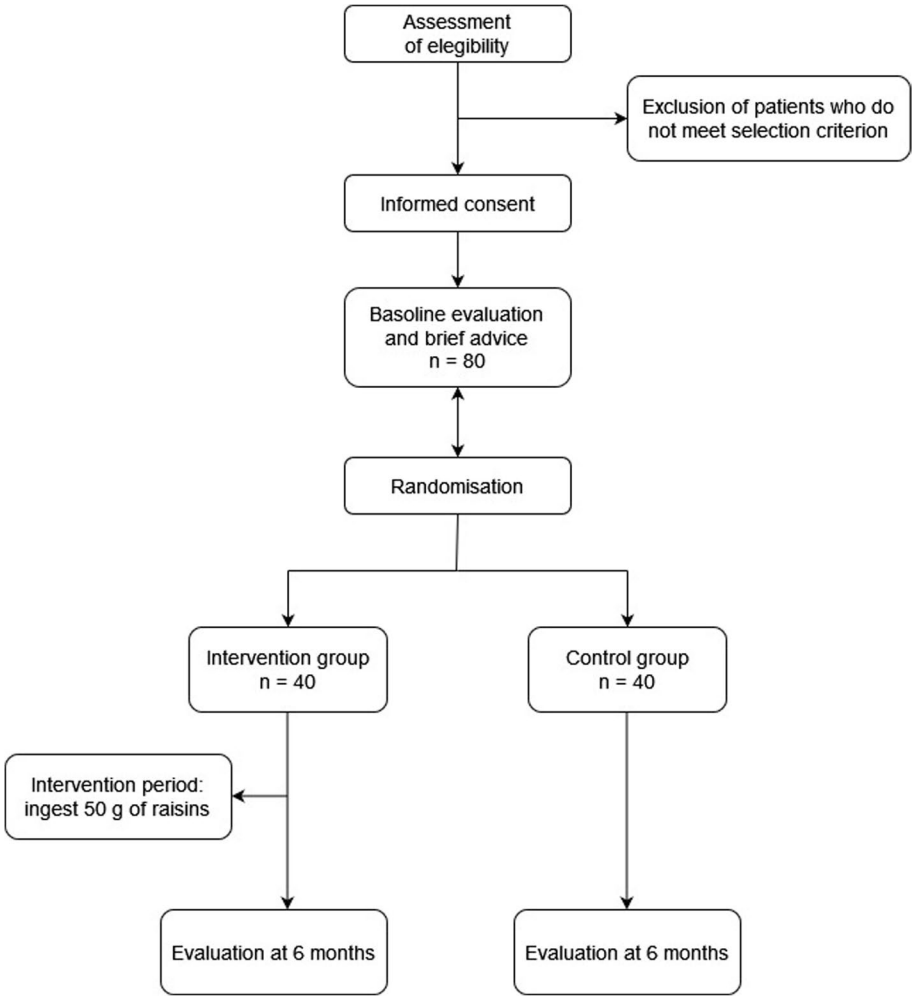


Fig. 1 Study flow-diagram

Study population

The participants will be selected by consecutive sampling, in the Primary Care consultations of urban health centers in Salamanca and Zamora (Spain). Each Primary Care team (doctor or nurse), taking into account the inclusion and exclusion criteria, will propose the patients to participate in the study. In case they are interested in participating, they will collect their personal data and deliver it to the main researcher. Previously, the main researcher will give a clinical session with the Primary Care team to explain the characteristics of the research study. The study population will include a sample of 80 people.

Inclusion criteria

People of both sexes over 70 years of age, Mini Mental State Examination (MMSE) score greater than or equal to 24 points, autonomous to attend the center where the study is carried out and sign the informed consent.

Exclusion criteria

Coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease, diabetes mellitus, heart failure grade II or higher, moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease, advanced kidney or liver disease, severe mental illness, oncological disease under treatment diagnosed in the last 5 years or terminal condition, morbid obesity (BMI $\geq$ 40 kg/m2), intolerance and/or allergy to any of the components of grapes or any other circumstance at the discretion of the researchers.

Sample size

The sample size was estimated taking into account the main variable of the study, the change in cognitive performance (categorical fluency). Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral contrast, 40 subjects in the intervention group and 40 in the control group are needed to detect a difference equal to or greater than 2 points in the categorical fluency test. The common standard deviation is assumed to be 4.75 and a correlation coefficient between the initial and final measurement of 0.8. These estimates have been made based on contrasted data in the study by Garcia-Yu et al. [17]. Losses to follow-up of 10% have been estimated.

Recruitment

The assignment of participants to the intervention group (IG) or control group (CG). The allocation sequence will be generated by an independent researcher using the Epidat 4.2 program (Department of Health, Government of Galicia, Spain), with a ratio of 1/1. The assignment will remain hidden until the participants are assigned to each group.

Study variables

The main variable of the study will be the cognitive performance measured by several tests. The secondary variables will be body composition, blood pressure, heart rate, level of physical activity, quality of life, activities of daily living, energy and nutritional composition of the diet, markers of inflammation and other laboratory tests. clinical relevance.

Methods used in the evaluation of cognitive performance

Mini Mental State Examination (MMSE) [18]

This test will evaluate temporal and spatial orientation, fixation, attention and calculation capacity, memory, nomination, repetition, comprehension, reading, writing and the drawing. The score ranges between 0 and 30 points, considering that a score greater than 24 represents normal cognitive performance.

Rey Auditory Verbal Learning Test [19]

This test analyzes memory retention and immediate recall, verbal learning of a list of words, and the subject's retention capacity after a non-amnestic interference task. The validated version in Spanish will be used.

Verbal fluency [20]

It is a categorical fluency test in which the participant is asked to list animals for one minute.

Montreal cognitive assessment (Moca) [21]

With this cognitive battery, short-term memory, visuospatial capacity, executive functions, attention, concentration, working memory, language and temporal-spatial orientation will be evaluated. The validated version in Spanish will be used. The total score is 30 points, with $\geq$ 26 points being an indicator of normality. If the subject has less than 12 years of schooling, a point will be added to the score obtained when taking the test.

Methods used in the evaluation of secondary variables

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [22]

The short version will be used, which consists of 7 questions about the frequency, duration and intensity of the activity (moderate and intense) carried out during the last 7 days. It also evaluates the time spent walking and the time spent sitting.

Quality of life instrument of the World Health Organization (WHOQOL) called WHOQOL-AGE [23]

Which has been specially adapted to the elderly population. This short version has 13 of the 100 questions of the original version and has been validated in populations older than 50 years. Results can range from 0 (lowest quality of life) to 100 (highest quality of life).

EuroQol 5-D Questionnaire [24]

It will be used to assess health-related quality of life. We will use an adapted version of this questionnaire that has been validated for the Spanish population. This questionnaire consists of three elements: the assessment of the individual's health status in severity levels by dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression), the assessment of their health status on a visual analog scale and, finally, an index of social values obtained for each state of health generated by the instrument.

Functional Activity Questionnaire (FAQ)

It was designed by Pfeffer and is based on a previous study by the same autor [25, 26]. Assesses the ability to perform complex social activities, also known as instrumental activities of daily living. There are 11 items: managing money, shopping, making tea or coffee and turning off the appliance, preparing food, keeping abreast of community events, understanding and discussing radio and television news, reading magazines and books, remembering important dates, managing medication, traveling alone outside the neighborhood, greeting friends, and going out alone safely. Each item scores between 0 (normal) and 3 (totally dependent).

Dietary record for 3 days (one of them on the weekend) to know the individual intake [27]

Participants should write down the food and drinks eaten on each day, being as precise as possible. To facilitate said registration, a visual guide of food rations will be delivered and explained. Through the computer program "Food and health" (Institute of Nutrition and Food Technology of the University of Granada, Spain) the energy expenditure at rest, daily caloric needs, caloric intake, carbohydrates, proteins, lipids, fatty acids monounsaturated, polyunsaturated and saturated, fiber, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, folic acid, potassium, calcium, iron and iodine will be estimated. In addition to the portions of fruit and vegetables and vegetables during the 3 days.

Markers of inflammation

Interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1), interleukin 10 (IL-10), C-reactive protein and tumor necrosis factor (TNF-α) will be determined. (Thermo Fisher Scientific, 88–7066-88, 88–7261-22, 88–7106-22, KHA0031, KHC3011 respectively). The ELISA technique will be used to determine serum levels in serum samples obtained at visits. The blood will be collected in refrigerated tubes containing EDTA and the samples will be centrifuged at 2000 rpm at 4ºC. The sample will be separated into aliquots of approximately 0.5 ml for each determination in order to avoid thawing, freezing and the possible degradation of the sample proteins. Subsequently, they will be stored at -80ºC until the test is carried out.

Indicators of cardiovascular risk

Blood pressure and heart rate will be measured with the digital blood pressure monitor model M6 Omron Comfort (Omron Healthcare, Co., Ltd. Japan) validated according to the protocol of the European Society of Hypertension [28]. Anthropometric variables will also be measured, body weight with the clinically validated Omron BF511 body composition meter [29], height with the Seca 213 portable stadiometer with integrated leveler, and hip and waist circumference with a flexible tape measure.

Intervention

Common intervention in both groups

All participants (control and intervention), before random assignment is made, and after the baseline visit, will receive brief nutritional advice (3 min) from one of the principal investigators, aimed at maintaining a balanced diet.

Specific intervention in the experimental group

Instructions will be given for the daily intake, in addition to the usual diet, of 50 g of raisins. The duration of this intervention will be 6 months. The variety of raisins for the study has been selected after analyzing the phenolic profile of 5 types of raisins (Corintio, Moscatel Argentina, Moscatel Málaga, Moscatel Chile and Sultanas). The raisin grape selected for the study was the Moscatel Málaga grape. The composition of polyphenols per 100 g of raisins is 1.98 mg of hydroxycinnamic acids, 13.49 mg of flavanols and 4.47 mg of flavonols. This represents a total of 19.47 mg of polyphenols per 100 g of Moscatel Málaga grape. The daily nutritional contribution of 50 g of grapes would be: 150 kcal; 0.25 g fat; 36 g of carbohydrates of which 14 g are from sugars; 1 g protein; 0.02 g of salt). Participants in this group will receive as many raisins as they need until the next replenishment visit.

Structure and planning of visits

The principal investigators will contact the possible candidates recruited in the consultations of the health

centers to participate in the study, and will arrange an interview in which the objective of the study will be explained to each participant, inviting them to sign the informed consent in case that they agree to participate. Each participant will have 2 visits: a baseline visit at the beginning of the study and another visit 6 months after the baseline visit. The duration of each visit will be approximately 90 min.

Baseline visit

Once the fulfillment of the selection criteria in each participant has been reviewed, the initial data will be collected, which will include sociodemographic data, personal and family history, use of medications and consumption of alcohol and tobacco. A physical examination will be performed and a plasma sample will be drawn to determine the laboratory data for the study. In addition, cognitive performance, physical activity, activities of daily living and quality of life will be evaluated. They will be given and explained how to make a dietary record for 3 days that they will later deliver. At the end of the baseline visit, random assignment will be made to one of the two study groups. People included in the intervention group will be given the amount of raisins that they will add to their usual diet for a month (1500 g per month). To facilitate the recording of the consumption of the raisins, each participant included in the intervention group will be given a diary/calendar in which they will write down the daily intake of the raisins (day and time). The control group will not receive any amount of raisins.

Resupply visits

They will only be performed in the intervention group, for the sole purpose of replenishing the raisins. During these visits, the raisin intake diary/calendar for the previous month will be collected and a new one will be delivered along with the corresponding raisins. This task will be carried out by a researcher who is not involved in the initial and 6-month interviews.

Evaluation visits at 6-months

They will be carried out 6 months after the first visit. The same variables will be collected as in the baseline visit except for sociodemographic data, already collected in the first visit.

Statistic analysis

The results will be expressed as the mean ± standard deviation in quantitative variables or by frequency distribution in the case of qualitative variables. Normality will be evaluated using the Kolmogorov–Smirnov Test. In cases where a normal distribution cannot be assumed, the corresponding non-parametric tests will be used. The chi square test will be used to analyze the association between independent qualitative variables and the McNemar test for paired samples. Using the Student's t-test (Mann–Whitney U) for independent samples, the means between two groups will be compared, evaluating the change within the same group with the Student's t-test for paired data (Wilcoxon's test). The relationship between quantitative variables will be analyzed using Pearson's correlation coefficient (Spearman's correlation coefficient). A multivariate analysis will be carried out using different multiple linear and logistic regression models to analyze the effect of adding 50 g of raisins to the usual diet on the improvement of cognitive performance, on the modification of weight and body composition, blood pressure, glycaemia, in the improvement of the quality of life and changes in the markers of inflammation.

In all cases, it will be adjusted taking into account the variables that may influence the result, such as sociodemographic variables, those related to lifestyles (physical activity and diet, smoking status), drug use, the presence of comorbidity or the basal BMI, among others. For bilateral hypothesis tests, an alpha risk of 0.05 is set as the limit of statistical significance. The statistical program will be SPSS, v.26.0.

Discussion

The aging of the population can be considered a success for public health policies and socioeconomic development, but it also constitutes a challenge for society, which has to achieve an adequate functional capacity for this group of people with different actions. In Spain, the population pyramid continues its aging process, with a progressive increase in the proportion of people over 65 years of age. Neurodegenerative diseases are very common in the group of older people. There is no doubt about the physical, psychological and social impact it has on both the patient and their families. In addition to the social, economic and health cost that these diseases entail.

In this project, it is intended to contribute, with preventive strategies, to minimize the problems derived from cognitive deterioration in older people.

One of the most important environmental factors in the prevention of chronic diseases is adherence to a balanced diet from the beginning of life. According to scientific evidence, following adequate dietary patterns can have a great impact on the prevention and/or delay of neurodegenerative diseases. This accumulated knowledge could contribute to changing and improving the standards or criteria for planning and

evaluating balanced diets, and recommending them at a healthcare level, potentially benefiting millions of people. The challenge would be to establish dietary strategies (intake of polyphenols, among others) to prevent or delay cognitive decline and thus improve the quality of life and well-being of the population. Our proposal is expected to contribute to elucidating the role of polyphenols in the relationship between diet and health.

The research group plans to publish the results of this project in high-impact international journals of different specialties with the intention of guaranteeing maximum visibility. A first publication of the primary results will be made and then another publication with the secondary results. In addition, the results will be disseminated on social networks and other media. It is intended to link the project with the completion of a Doctoral Thesis by compendium of articles.

The study follows all the CONSORT recommendations, but due to the nature of the intervention, the participating subjects will not be blind to the intervention.

Abbreviations

CG	Control group
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
FAQ	Functional Activity Questionnaire
HDL cholesterol	High-density lipoprotein colesterol
IG	Intervention group
IL	Interleukin
BMI	Body Mass Index
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
LDL cholesterol	Low-density lipoprotein colesterol
MMSE	Mini Mental State Examination test
TNF	Tumor necrosis factor
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life Instrument
WHOQOL-AGE	World Health Organization quality of life instrument adapted to the elderly

Acknowledgements
The research team wishes to express its gratitude to all the patients who will participate in the study, to all the professionals who contribute in some way to the development of this study and to the University of Salamanca for providing the spaces for the development of the project.

Authors' contributions
MJRG, JIR, and SGM drafted the manuscript. RMS, MCPH, AGR, JGS, MJFP, ASPG, MCSS, FJBI and MIRG are actively involved in the study. All authors read and approved the final manuscript.

Funding
This study has been funded by the Regional Health Management of Castilla y León (Sacyl) with file number GRS 2381/A/21 as a research project in biomedicine, health management and socio-health care for its development in the year 2022. It has been subjected to peer review by the funder organization. The funder will not be part of the analysis of results or the decision to publish them.

Availability of data and materials
The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate
The study has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca (CEIm Code: PI 2020 10 578). The participants, before the start of the study, will be informed of the objectives of the project and the risks and benefits of the explorations that will be carried out; Subsequently, they must sign the informed consent. During the study, the recommendations of the Declaration of Helsinki [30] will be followed. In the same way, the confidentiality of the subjects included in the study will be guaranteed at all times, in accordance with the provisions of Organic Law 3/2018, of December 5, on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights, under the conditions established by Law 14/2007, of July 3, on biomedical research and Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council, of April 27, 2016, on Data Protection (RGPD).

Consent for publication
Not applicable.

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Author details
[1]Grupo de Investigación de Polifenoles, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain. [2]Facultad de Enfermería Y Fisioterapia, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain. [3]Unidad de Investigación en Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria Y Promoción de La Salud (RICAPPS), 37007 Salamanca, Spain. [4]Grupo de Fisioterapia, recuperación funcional y ejercicio terapéutico del, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), 37007 Salamanca, Spain. [5]Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, 37007 Salmanca, Spain. [6]Escuela de Enfermería de Zamora, Universidad de Salamanca, 49022 Zamora, Spain.

Received: 7 October 2022 Accepted: 9 March 2023
Published online: 29 March 2023

References

1. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el envejecimiento y la salud. 2017 [cited 2020 Mar 22]. Available from: https://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/
2. Organización Mundial de la Salud. Demencia. 2019 [cited 2020 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia
3. Hill E, Goodwill MA, Gorelik A, Szoeke C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and metaanalysis. Neurobiol Aging. 2018;
4. Beecher GR. Antioxidant Food Supplements in Human Health. Academic Press. Packer L, Hiramatsu M, Yoshikawa T, editors. San Diego; 1999. 269–281 p.
5. Kuriyama S, Hozaka A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. Am J Clin Nutr. 2006;83:355–61.
6. Atmaca N, Atmaca HT, Kanici A, Anteplioglu T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. Food Chem Toxicol. 2014;70:191–7.
7. Guo R, Li W, Liu B, Li S, Zhang B, Xu Y. Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose-induced oxidative stress and cell proliferation in vitro. Med Sci Monit Basic Res. 2014;20:82–92.
8. Mazzanti G, di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. Arch Toxicol. 2015;89(8):1175–91.
9. Kennedy DO. Polyphenols and the human Brain: Plant "secondary metabolite" ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. Advances in Nutrition: An International Review Journal. 2014;5:515–33.
10. Sandhu K v, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. Transl Res. 2017;179:223–44.

11. Spencer JP. Flavonoids and brain health: Multiple effects underpinned by common mechanisms. Genes Nutr. 2009;4:243–50.
12. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. Front Nutr. 2016;12:3–31.
13. Cantos E, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC-DAD-MS-MS. J Agric Food Chem. 2002;50:5691–6.
14. Williamson G, Carughi A. Polyphenol content and health benefits of raisins. Nutr Res. 2010;30(8):511–9.
15. Bays H, Schmitz K, Christian A, Ritchey M, Anderson J. Raisins and glucose: a randomized, controlled trial. Diabetes. 2012;61:A580–1.
16. N das Undurti. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. Lipids Health Dis. 2008;7:1–18.
17. García I, García L, Gómez MA, Rodríguez E, Agudo C, González J, et al. Effects of Cocoa-Rich Chocolate on Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2020;12(6):1758–74.
18. López Miquel J, Martí AG. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Revista Espanola de Medicina Legal. 2011;37(3):122–7.
19. Galdona N, Buiza C, Etxeberria I, Urdoneta E, González MF, Etxaniz A. Validación de la prueba de aprendizaje verbal-auditivo de rey (AVLT) al castellano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42:64–198.
20. Goodglass H, Kaplan E. Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. Spain: Panamericana; 1986.
21. Lozano M, Hernández M, Turró O, Pericot I, López S, Vilalta J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares Real Invest Demenc. 2009;43:4–11.
22. Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). Rev Enferm Trab. 2017;7(11):49–54.
23. Caballero FF, Miret M, Power M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, et al. Validation of an instrument to evaluate quality of life in the aging population: WHOQOL-AGE. Health Qual Life Outcomes. 2013 Oct 23;11(1).
24. Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. Qual Life Res. 1998;7(4):311–22.
25. Olazaran J, Mouronte P, Bermejo F. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. Neurologia. 2005;20(8):395–401.
26. Pfeffer R, Kurosaki T, Harrah C, Chance J, Filos SJ. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982;37(3):323–9.
27. Ortega RM, Pérez-Rodrigo C, López-Sobaler AM. Métodos de evaluación de la ingesta actual: registro o diario diétetico. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2015;21:34–41.
28. Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, Youssef A, Chahine MN, Ibanez I, et al. Validation of four devices: Omron M6 Comfort, Omron HEM-7420, Withings BP-800, and Polygreen KP-7670 for home blood pressure measurement according to the European society of hypertension international protocol. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:33–44.
29. Bosy-Westphal A, Later W, Hitze B, Sato T, Kossel E, Glüer CC, et al. Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. Obes Facts. 2008;1(6):319–24.
30. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Vol. 310, JAMA. American Medical Association; 2013. p. 2191–4.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

Características generales de la población de estudio

La población del estudio estaba formada por 80 participantes (GI = 40, GC = 40), el 66.3% eran mujeres, con una edad media de 76.7 (DE 4.6) años. El 61.3% de los participantes estaban casados, siendo el número de cohabitantes en la casa de 1.9 ± 0.7, incluido el participante. El 46.3% había terminado los estudios primarios, mientras que el 23.8% había finalizado estudios universitarios. En cuanto al nivel de actividad física, el 33.8% mantenía una actividad vigorosa, el 58.8% moderada y el 7.5% eran sedentarios. Hubo una diferencia en cuanto al tiempo que había transcurrido desde su jubilación, GI 11.3 ± 5.4 años y GC 14.5 ± 6.4 años, p = 0.037 (ver **Tabla 4**). La adherencia media a la intervención fue el 89.4% ± 21.1, siendo el máximo el 100% (180 días).

Tabla 4. Características generales de la población de estudio

	Grupo intervención (*n* = 40)	Grupo control (*n* = 40)	*p* valor
Edad (años)	76.3 (4.6)	77.0 (4.6)	0.511
Mujeres (n, %)	30 (75.0 %)	23 (57.5 %)	0.098
Estado civil (n, %)			0.775
Soltero	1 (2.5 %)	2 (5.0 %)	
Casado	23 (57.5 %)	26 (65.0 %)	
Viudo	13 (32.5 %)	10 (25.0 %)	
Separado o divorciado	3 (7.5 %)	2 (5.0 %)	
Número de convivientes	1.7 (0.5)	2.0 (0.9)	0.087
Nivel de estudios (n, %)			0.124
Estudios universitarios	12 (30.0 %)	7 (17.5 %)	
Secundaria/Bachillerato	14 (35.0 %)	10 (25.0 %)	
Estudios primarios	14 (35.0 %)	23 (57.5 %)	
Ninguno	0 (0 %)	0 (0 %)	
Número de hijos	2.1 (1.1)	2.7 (2.1)	0.108
Tiempo de jubilación (años)*	11.3 (5.4)	14.5 (6.4)	0.037
Nivel de actividad física			0.221
Sedentario	5 (12.5 %)	1 (2.5 %)	
Moderadamente activo	23 (57.5 %)	24 (60.0 %)	
Vigorosamente activo	12 (30.0 %)	15 (37.5 %)	
Adherencia a la intervención, %	89.4 (21.1)		

Las variables categóricas se expresan como n (%) y las variables continuas como media ± desviación estándar.
Nivel de actividad física según los criterios establecidos por el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ).
*Diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05).

nutrients

Efectos de un suplemento de uvas pasas sobre el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y las actividades funcionales en adultos mayores sanos. Ensayo clínico aleatorizado.

María José Rodrigo-Gonzalo, Susana González-Manzano, María Carmen Pablos-Hernández, Roberto Méndez-Sánchez, Begoña Ayuda-Duran, Jesús González-Sánchez, Fausto Barbero-Iglesias, Ana María González-Paramás, José Ignacio Recio-Rodríguez

Nutrients 2023; 15:2811

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del consumo de 50 g de uvas pasas sobre el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y las actividades funcionales en adultos mayores sanos. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado paralelo, en el que participaron 80 sujetos mayores de 70 años. Durante 6 meses el grupo intervención (GI; n = 40) consumió 50 g de uvas pasas al día añadidos a su dieta habitual, mientras que el grupo control (GC; n = 40) no recibió ningún suplemento. Todas las variables se midieron basalmente y a los 6 meses. El rendimiento cognitivo valorado con el test MoCA muestra una diferencia de 3.27 puntos (1.59 - 4.96), $p \leq 0.001$, favorable al GI, tras la intervención. Entre el rendimiento cognitivo, se observa una mejora en el GI en la orientación, valorada tanto con el test de MoCA 0.49 (0.10 - 0.87), p=0.014, como con el test MMSE, 0.36 (0.02 - 0.70), p=0.038. En la capacidad visoespacial/ejecutiva y en el lenguaje también se observaron mejoras en el GI, 1.36 (0.77 - 1.95), p= 0.001 y 0.54 puntos (0.12 - 0.96), p=0.014, respectivamente. El recuerdo inmediato y demorado, valorado con el test de aprendizaje auditivo verbal del Rey, mejoró en el GI. Además, el GI mostró una mejor calidad de vida y mayor autonomía en las actividades instrumentales de la vida diaria tras los 6 meses. En el resto de variables analizadas no se observaron cambios significativos. Por ello, en el consumo de 50 g de uvas pasas produce una ligera mejoría en el rendimiento cognitivo, en la calidad de vida y en las actividades funcionales de las personas mayores.

nutrients

MDPI

Article

Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults—Randomized Clinical Trial

María José Rodrigo-Gonzalo [1,2], Susana González-Manzano [1,2,3,*,†], María Carmen Pablos-Hernández [4], Roberto Méndez-Sánchez [2,3], Begoña Ayuda Duran [1], Jesús González-Sánchez [2,5], Fausto Barbero-Iglesias [2,3], Ana María González-Paramás [1] and José Ignacio Recio-Rodríguez [2,5,†]

1 Grupo de Investigación de Polifenoles (GIP-USAL), Universidad de Salamanca, E-37007 Salamanca, Spain; mjoserodrigo@usal.es (M.J.R.-G.); bego_ayuda@usal.es (B.A.D.); paramas@usal.es (A.M.G.-P.)
2 Facultad de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Salamanca, E-37007 Salamanca, Spain; ro_mendez@usal.es (R.M.-S.); jesusgonzsan@usal.es (J.G.-S.); fausbar@usal.es (F.B.-I.); donrecio@usal.es (J.I.R.-R.)
3 Grupo de Fisioterapia, Recuperación Funcional y Ejercicio Terapéutico del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), E-37007 Salamanca, Spain
4 Hospital Universitario de Salamanca, Universidad de Salamanca, E-37007 Salamanca, Spain; carmenpablos@usal.es
5 Unidad de Investigación en Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), E-37007 Salamanca, Spain
* Correspondence: susanagm@usal.es
† These authors contributed equally to this work.

check for updates

Citation: Rodrigo-Gonzalo, M.J.; González-Manzano, S.; Pablos-Hernández, M.C.; Méndez-Sánchez, R.; Ayuda Duran, B.; González-Sánchez, J.; Barbero-Iglesias, F.; González-Paramás, A.M.; Recio-Rodríguez, J.I. Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults—Randomized Clinical Trial. *Nutrients* **2023**, *15*, 2811. https://doi.org/10.3390/nu15122811

Academic Editor: M. Hasan Mohajeri

Received: 3 June 2023
Revised: 16 June 2023
Accepted: 18 June 2023
Published: 20 June 2023

Copyright: © 2023 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 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: The objective of this study was to evaluate the effects of consuming 50 g of raisins on cognitive performance, quality of life, and functional activities in healthy older adults. This is a parallel randomized controlled clinical trial, in which 80 subjects over 70 years of age participated. For 6 months, the intervention group (IG; n = 40) consumed 50 g of raisins per day added to their usual diet, whereas the control group (CG; n = 40) received no supplement. All variables were measured at baseline and at 6 months. Cognitive performance assessed with the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) test shows a difference of 3.27 points (95% CI 1.59 to 4.96), $p \leq 0.001$, favorable to the IG, after the intervention. Among the cognitive performances, an improvement is observed in the IG in orientation, assessed both with the MOCA test 0.49 (95% CI 0.10 to 0.87), p = 0.014, and with the Mini-Mental State Examination (MMSE) test, 0.36 (95% CI 0.02 to 0.70), p = 0.038. In visuospatial/executive capacity and in language, improvements were also observed in the IG, 1.36 (95% CI 0.77 to 1.95), p = 0.001, and 0.54 points (95% CI 0.12 to 0.96), p = 0.014, respectively. Immediate and delayed recall, assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test, improved in the IG. In addition, the IG showed a better quality of life and greater autonomy in instrumental activities of daily living after 6 months. No significant changes were observed in the rest of the variables analyzed. Therefore, the consumption of 50 g of raisins produces a slight improvement in cognitive performance, quality of life, and functional activities in the elderly.

Keywords: flavonoids; flavanols; raisins; phenolic compounds; cognitive function; cognitive performance; quality of life and functional activities

1. Introduction

Diet is a determining factor for health, populations that consume a diet rich in fruits and vegetables have a lower incidence of inflammatory, neurodegenerative, and cardiovascular diseases compared to populations with lower intakes of these foods. A Mediterranean-style diet, with a high content of phytochemicals, including polyphenols, is associated with

a lower degree of inflammation biomarkers and a protective role in cerebrovascular and cardiovascular events [1].

Some phenolic compounds may influence the pathological mechanisms underlying cognitive degeneration. These compounds could act not only as antioxidant and anti-inflammatory agents, but also as modulators of molecular mechanisms that play a role in the development of chronic degenerative diseases. Epidemiological studies suggest that nutritional intervention may prevent age-related cognitive decline, especially when the diet contains more than one bioactive nutrient [2]. The regular intake of foods rich in polyphenols, and especially flavonoids, could help prevent or mitigate the progression of different neurological diseases [3].

Among the foods rich in polyphenols is the grape, whose moderate consumption is believed to have benefits at a cognitive level. Neuroprotective benefits have been attributed to moderate consumption of grape polyphenols [4]. One serving of unpeeled table grapes (200 g; flame seedless) could provide up to 72 mg of total phenols, including anthocyanins (cyanidin, malvidin, peonidin, petunidin, and delphinidin), flavanols (catechin, epicatechin, procyanidins B1, B2, and C1, and gallocatechin), and, to a lesser extent, hydroxycinnamic acid (caffeic acid and *p*-coumaric acid), stilbene (resveratrol), and flavonols (especially rutinoside and quercetin glucoside) [5]. This diversity of compounds makes grapes, especially red grapes, excellent candidates for testing the role of dietary polyphenols in health. The phenolic profile of raisins is different from that of grapes, due to the hydrolysis and oxidation processes that occur in them. In recent years, research has intensified, demonstrating that raisins have a low to moderate glycemic index, a low insulin index [6], and provide a feeling of satiety. In addition, its consumption has also been linked to a significant reduction in blood pressure, cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, serum oxidized fatty acids, and proinflammatory cytokines [7]. Therefore, raisins could significantly reduce the risk of developing diabetes or cardiovascular disease.

The effect on cognitive functions of interventions that use supplements or foods rich in polyphenols in healthy older adults indicated insufficient evidence regarding this supplementation's neuroprotective and anti-inflammatory effects. However, the findings from individual studies included in this systematic review suggest that polyphenol-rich supplementation may improve some isolated cognitive functions. Furthermore, the beneficial effect of polyphenols seems to depend on the ingested dose and bioavailability. The results suggest that at least an intermediate dose of polyphenols ($\geq$500 mg) and intermediate (~9%) to high (43%) bioavailability rates are required to cross the blood–brain barrier and exert a significant effect on cognitive health. At a cognitive level, no studies directly related to raisins have been found, but there is literature that demonstrates the cognitive benefits of flavonols, flavanols, and stilbenes, families of polyphenols present in raisins. Specifically, in supplementation with flavanols or stilbenes, an improvement in attention, psychomotor speed, delayed memory, and word recognition is observed. The synergistic action of flavanols and flavonols improves visual memory in patients without cognitive pathology and working memory in patients with pathology. The results are influenced by the type of polyphenol, the duration, and the evaluation test used [8].

The objective of this study is to analyze the effects of adding 50 g of Málaga muscatel raisins to the usual diet on cognitive performance, quality of life, and functional activities in healthy older adults.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This is a controlled and randomized clinical trial with two parallel groups. Participants were recruited in two urban health centers in Salamanca and Zamora, Spain, through consecutive sampling. The study was carried out between September 2021 and April 2023 at the Faculty of Nursing and Physiotherapy of the University of Salamanca.

The clinical trial has been registered on clinicaltrials.gov provided by the US National Library of Medicine as NCT04966455, registration date 1 July 2021. The results reported in this manuscript are primary study results. The trial protocol has been published [9].

2.2. Study Participants and Recruitment

From the primary care services of the health centers, 100 volunteers were selected, but finally, 80 participated in the study (10 people decide not to participate when the main researcher contacted them by phone to make an appointment for the initial interview, 1 person attended the initial interview but finally decided not to participate, 1 person obtained less than 24 points in the Test Mini-Mental State Examination (MMSE), 3 people were interested in the study but were not able to travel to the faculty and 5 people were not possible to contact by phone to make an appointment for the interview) (Figure 1).

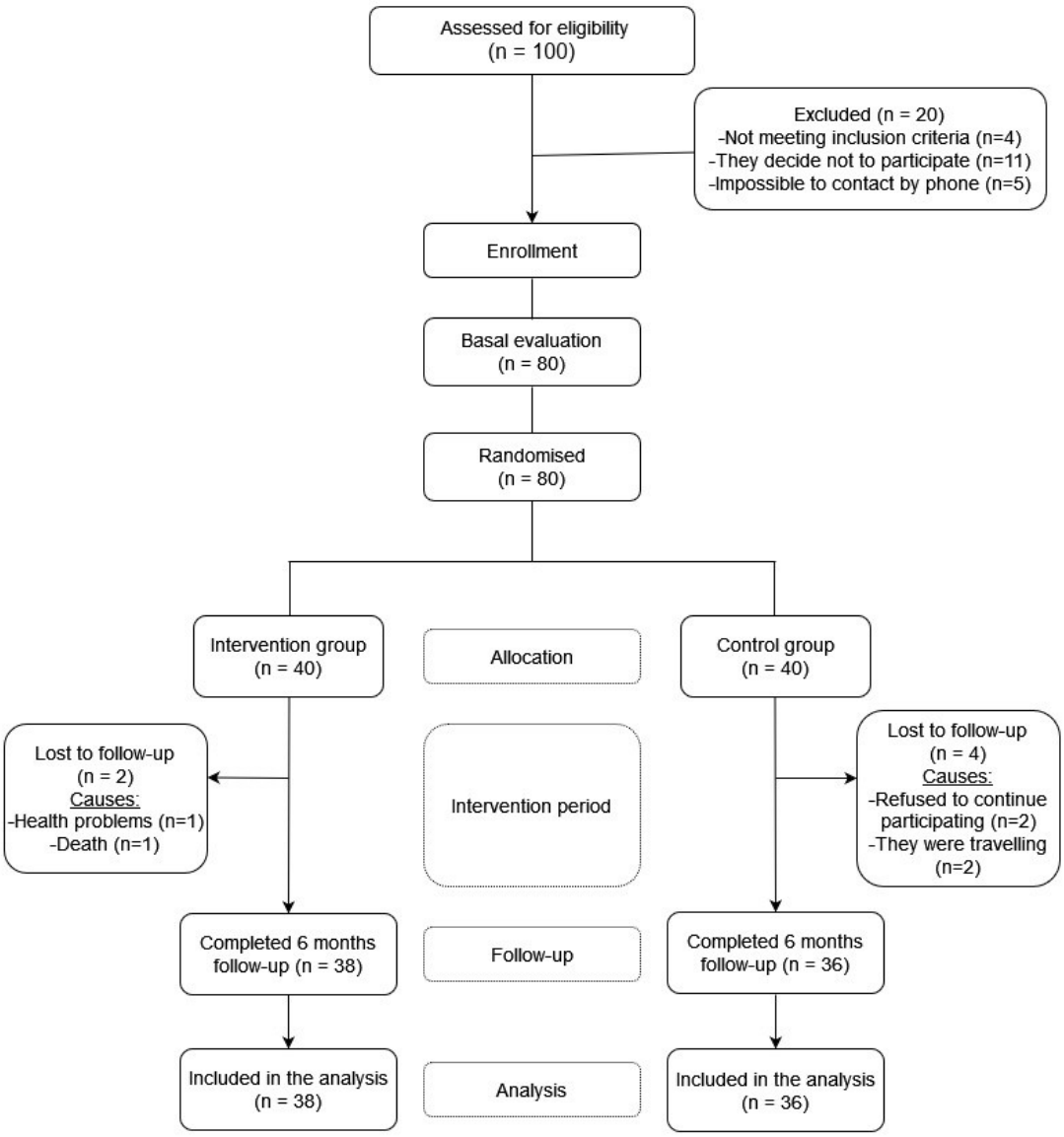


Figure 1. Study flowchart.

The inclusion criteria were: people >70 years of age (men and women), score on the MMSE Test $\geq$ 24 points, being able to attend the place where the evaluations were carried out, and signing the informed consent. The exclusion criteria were: coronary or cerebrovascular disease, advanced renal or hepatic disease, severe mental illness, diabetes mellitus, grade II or higher heart failure, moderate or severe chronic obstructive pulmonary

disease, oncological disease diagnosed in the last 5 years under treatment or terminal situation, morbid obesity (BMI $\geq$ 40 kg/m^2), intolerance and/or allergy to any of the components of the raisins or any other circumstance at the discretion of the researchers.

2.3. Sample Size

The sample size was calculated to detect a difference of $\geq$2 words as statistically significant in the categorical fluency test. For this objective, the inclusion of 80 participants is required, 40 for each group. The estimation has taken into account the standard deviation of 4.75 and the correlation coefficient between the initial and final measurement shown by the results of the work by Garcia-Yu et al. [10], considering an alpha and beta risk of 0.05 and 0.2, respectively, and an estimate of withdrawals of 10%.

2.4. Randomization and Study Procedures

Participants had an initial visit and a follow-up visit 6 months after the initial assessment (Figure 1). The intervention group underwent 5 additional follow-up visits after the initial visit (months 1, 2, 3, 4, and 5). During these visits, the necessary raisins were delivered until the next visit and the raisin intake recording calendar for the following month. In addition, in these replacement visits, the participants gave the research staff the calendar with the record of the intake of raisins carried out the previous month.

After the baseline evaluation, the participants were randomly assigned to the intervention group (IG) (n = 40) or the control group (CG) (n = 40). The sequence was generated by an independent researcher using the Epidat 4.2 program (Department of Health, Government of Galicia, Spain) with a ratio of 1/1. Participants received their allocation number based on the order of the initial visit. To ensure that blinding was maintained as well as possible, participants were instructed not to reveal which treatment they had been randomized to while being interviewed by the blinded assessor. Due to the characteristics of the intervention, it was not possible to blind all participants so the research was a single-blind study. To minimize cross-contamination between groups, the investigator performing the evaluations was different from the one performing the replenishment of grapes for the IG.

2.5. Intervention

All study participants (CG and IG) prior to randomization and after the baseline visit received brief nutritional counseling with recommendations on a balanced diet (see Supplementary Material).

The IG participants received Málaga muscatel raisins (50 g/day) to add this supplement to their usual diet. In addition, they were given a calendar to record their consumption. No specific instructions were given regarding the time of intake, nor if its consumption had to be with or without other foods, they were decisions made by each participant according to their preference.

The daily nutritional contribution of 50 g of Málaga muscatel raisins, as indicated on the label, is 150 kcal, 36 g of carbohydrates of which 14 g are sugar, 1 g of protein, 0.25 g of fat, and 0.02 g of salt.

The analysis of the polyphenolic composition of the Moscatel de Málaga raisin grape was carried out with a mass spectrometer (HPLC-DAD-ESI/MS) using a high-performance liquid chromatography technique and quantified by comparing the chromatographic peaks against prepared calibration curves with the external standards of each compound. Table 1 shows the polyphenolic profile analyzed, which is summarized in a contribution of 9.48 mg of polyphenols per 50 g of raisins, corresponding 1.00 mg of hydroxycinnamic acids, 6.76 mg of flavanols and 1.72 mg of flavonols.

Table 1. Polyphenol composition of 50 g of Málaga moscatel raisins used in the intervention.

Compounds	Quantity, mg/50 g
Coumaric acid	0.42
Ferulic acid	0.22
Caffeic acid	0.36
Catechin	0.22
Epicatechin	0.81
Procyanidin dimer	1.92
Procyanidins trimers	2.72
Galloyl dimer procyanidins	0.86
Epigallocatechin gallate	0.23
Quercetin	0.28
Quercetin glucoside	0.98
Quercetin methyl glucoside	0.37
Kaempferol glucoside	0.37
Total polyphenols	9.48

2.6. Adherence to the Intervention

By recording the daily intake of raisins that each IG participant took, the percentage of compliance with respect to the theoretical maximum was calculated, which is what adherence represents.

2.7. Variables and Measuring Instruments

The main variable of the study is cognitive performance measured by various tests (Montreal Cognitive Assessment (MOCA), Mini-Mental State Examination test (MMSE), Rey Auditory Verbal Learning Test, and verbal fluency). Functional activities were also measured through the Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ) and quality of life through the EuroQol Questionnaire and the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL) in its adaptation of WHOQOL-AGE.

Montreal Cognitive Assessment (MOCA) [11]: The MOCA test that has been used is the version validated in Spanish and analyzes different dimensions of cognitive performance such as executive functions, short-term and working memory, attention and concentration, visuospatial capacity, orientation, and language. The highest score that can be achieved is 30 points. A score $\geq$ 26 points suggests normal cognitive performance. In calculating the score, an additional point is added to people over 12 years of age who are in school.

Mini-Mental State Examination (MMSE) [12]: The MMSE evaluates different dimensions of cognition such as memory, comprehension, naming, attention, repetition, reading, or orientation. Each individual obtains a score between 0 and 30 points considering the value of 24 points as the cut-off point for normal cognitive performance.

Rey Auditory Verbal Learning Test [13]: In this test, the individual is asked to remember a series of words that the evaluator reads several times. With this, immediate and delayed verbal memory is analyzed.

Verbal fluency [14]: The participant is asked to list as many animal names as possible for one minute.

Pfeffer Functional Activities Questionnaire (FAQ): The test designed by Pfeffer [15,16] assesses an individual's ability to perform instrumental activities of daily living such as preparing food, keeping abreast of community events, visiting friends and safely going out of the neighborhood alone, managing money, understand and read news or remember important dates, among others. Each of the 11 items that make up the questionnaire is scored between 0 (totally independent for that activity) and 3 (full dependence).

World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL) in its adaptation to the elderly population WHOQOL-AGE [17]: In this study, we have used the short version of this questionnaire that has been validated in a population over 50 years of age. The total score of this questionnaire is between 0 and 100 points, with a higher score corresponding to a better quality of life.

EuroQol Questionnaire [18,19]:

The EuroQol questionnaire assesses quality of life using two instruments: the EuroQol-5D (EQ-5D) and the EuroQol Visual Analogue Scale (EQ-VAS). The EuroQol-5D (EQ-5D) analyzes five dimensions related to the presence of pain, anxiety and depression, self-care, mobility problems, and problems in carrying out activities of daily living [20]. For its part, the EuroQol Visual Analogue Scale (EQ-VAS) analyzes the general state of health perceived by each person, ranging from 0 to 100, the latter corresponding to the best possible state of health.

Data collection procedure, data management, and monitoring.

Data from the baseline assessment and the 6-month visit were collected by a specially trained nurse. Each study participant was identified with a unique code, which corresponded to the data collected at each of the visits. All measurements were compiled in a data collection notebook and kept in a safe place at the faculty. A database was created with all the values collected, which could only be accessed by the study researchers.

2.8. Ethical Considerations

The study was approved by the Salamanca Health Area Clinical Research Ethics Committee (CEIm Code: PI 2020 10 578). The participants, before the start of the study, were informed of the objectives of the project and the risks and benefits of the explorations. Subsequently, they signed the informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki [21].

All the data collected in the study have been processed following the regulations in force in Spanish territory regarding the protection of data in biomedical research: Organic Law 3/2018 on the protection of personal data, Law 14/2007 on biomedical research, and European Regulation 2016/679 of data protection.

2.9. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed as described in the study protocol [9], using the statistical program SPSS version 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

The normality of the variables collected in the study was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test and in cases that did not follow statistical normality, the corresponding non-parametric tests were used. The descriptive analysis presents the results of the categorical variables with the *n* and the percentage (%), whereas the continuous variables are expressed with the mean and the standard deviation. The chi-square test was used to analyze the association between two categorical variables from two or more categories. Using the Student's *t*-test (Mann–Whitney U) for independent samples, the means between two groups were compared, evaluating the change within the same group with the Student's *t*-test for paired data (Wilcoxon test).

The results of the primary variables (cognitive performance) and secondary variables (quality of life and functional activities) were analyzed by intention to treat (including all subjects who were randomized according to the assigned group). The effect of the intervention on the variables evaluated was analyzed with an analysis of covariance-ANCOVA, with an adjustment for those variables that showed significant differences between both groups in the initial evaluation (withdrawal time). The "center" variable was also included in the analysis model because the study was conducted in two different health centers.

3. Results

3.1. Characteristics of the Study Population

The study population consisted of 80 participants (IG = 40, CG = 40), 66.3% were women, with an average age of 76.7 (SD 4.6) years. A total of 61.3% of the participants were married, with the number of cohabitants in the house being 1.9 ± 0.7, including the participant. A total of 46.3% had finished their primary studies, whereas 23.8% had completed university studies. Regarding the level of physical activity, 33.8% maintained

vigorous activity, 58.8% moderate, and 7.5% were sedentary. There was a difference in terms of the time that had elapsed since their retirement, IG 11.3 ± 5.4 years and CG 14.5 ± 6.4 years, $p = 0.037$ (Table 2).

Table 2. Baseline characteristics of the study population.

	Intervention Group (*n* = 40)	Control Group (*n* = 40)	*p* Value
Age (years)	76.3 (4.6)	77.0 (4.6)	0.511
Females (*n*, %)	30 (75.0%)	23 (57.5%)	0.098
Marital status (*n*, %)			0.775
Single	1 (2.5%)	2 (5.0%)	
Married	23 (57.5%)	26 (65.0%)	
Widower	13 (32.5%)	10 (25.0%)	
Separated or divorced	3 (7.5%)	2 (5.0%)	
Number of cohabitants	1.7 (0.5)	2.0 (0.9)	0.087
Educational level (*n*, %)			0.124
University studies	12 (30.0%)	7 (17.5%)	
Middle or high school	14 (35.0%)	10 (25.0%)	
Elementary school	14 (35.0%)	23 (57.5%)	
None	0 (0%)	0 (0%)	
Number of children	2.1 (1.1)	2.7 (2.1)	0.108
Retired time (years) *	11.3 (5.4)	14.5 (6.4)	0.037
Physical activity level			0.221
Sedentary	5 (12.5%)	1 (2.5%)	
Moderately active	23 (57.5%)	24 (60.0%)	
Vigorously active	12 (30.0%)	15 (37.5%)	
Adherence to the intervention, %	89.4 (21.1)		

Categorical variables are expressed as *n* (%) and continuous variables as mean ± standard deviation. Physical activity level according to the criteria established by the International Questionnaire of Physical Activity (IPAQ). * Statistically significant differences ($p < 0.05$).

Mean adherence to the intervention was 89.4% ± 21.1, with the maximum being 100% (180 days).

3.2. Changes in Cognitive Performance

Cognitive performance was measured using the MOCA test, the MMSE, Rey Auditory Verbal Learning Test, and verbal fluency. In all the tests, except for verbal fluency, we found some significant improvement after the intervention.

The MOCA test shows a significant improvement in the IG. The variation in the IG between the baseline to the post-dose assessments is 2.81 (95% CI 1.72 to 3.90), in the CG −0.46 (−95% CI 1.70 to 0.77), which is a difference of 3.27 (95% CI 1.59 to 4.96) points ($p \leq 0.001$). Making a detailed analysis of each one of the cognitive abilities that the test evaluates, we observe that there are also significant differences between the IG and the CG in the visuospatial-executive capacity, 1.36 (95% CI 0.77 to 1.95) points ($p \leq 0.001$), language, 0.54 (95% CI 0.12 to 0.96) points ($p = 0.014$), and orientation, 0.49 (95% CI 0.10 to 0.87) points ($p = 0.014$) (Table 3).

In the overall score of the MMSE test, we did not observe significant differences between the two groups. However, if we look at each of the items, we find significant differences in time orientation. The change between the baseline to the post-dose assessments in the IG was 0.01 (95% CI −0.21 to 0.23), whereas in the CG it was −0.35 (95% CI 0.60 to 0.10), which implies a difference of 0.36 (95% CI 0.02 to 0.70) points ($p = 0.038$) between the two groups. The results of spatial orientation, memory and comprehension, reading, writing, and drawing of the IG improved numerically at the 6-month interview, but the difference between the CG and the IG is not significant. The item of memory and fixation does not vary in either of the two evaluations, neither in the IG nor in the CG. We observed that in the CG spatial orientation, memory and comprehension, reading, writing, and drawing

have worsened in the 6-month evaluation compared to the baseline visit, but the difference between the CG and the IG is not significant either (Table 4).

Table 3. Changes in cognitive performance as assessed through the Montreal cognitive assessment-MOCA test.

	Intervention Group (*n* = 40)			Control Group (*n* = 40)				
	Baseline	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Baseline**	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Difference (IG-CG)**	***p* Value**
MOCA total score/30	21.39 (3.09)	24.39 (3.44)	2.81 (1.72 to 3.90)	20.64 (3.84)	20.39 (4.42)	−0.46 (−1.70 to 0.77)	3.27 (1.59 to 4.96)	0.000
Visuospatial-executive/5	3.37 (1.10)	4.29 (0.73)	1.00 (0.61 to 1.38)	3.72 (1.06)	3.39 (1.27)	−0.37 (−0.80 to 0.07)	1.36 (0.77 to 1.95)	0.001
Naming/3	2.68 (0.53)	2.66 (0.48)	0.02 (−0.20 to 0.23)	2.44 (0.77)	2.67 (0.54)	0.16 (−0.08 to 0.41)	−0.15 (−0.48 to 0.19)	0.384
Attention/2	1.61 (0.64)	1.53 (0.65)	−0.08 (−0.35 to 0.19)	1.39 (0.60)	1.19 (0.71)	−0.27 (−0.57 to 0.04)	0.19 (−0.23 to 0.61)	0.371
Concentration/4	3.37 (0.94)	3.58 (0.64)	0.01 (−0.31 to 0.34)	3.22 (0.72)	3.33 (0.93)	0.21 (−0.16 to 0.57)	−0.19 (−0.69 to 0.31)	0.448
Language/3	1.74 (0.86)	2.16 (0.89)	0.45 (0.18 to 0.73)	1.28 (1.06)	1.25 (0.94)	−0.09 (−0.40 to 0.22)	0.54 (0.12 to 0.96)	0.014
Abstraction/2	1.74 (0.50)	1.84 (0.37)	0.12 (−0.09 to 0.33)	1.53 (0.74)	1.69 (0.62)	0.11 (−0.12 to 0.35)	0.01 (−0.32 to 0.33)	0.977
Delayed recall/5	1.11 (1.45)	2.50 (1.64)	1.22 (0.67 to 1.77)	1.39 (1.61)	1.64 (1.79)	0.39 (−0.23 to 1.01)	0.83 (−0.02 to 1.68)	0.056
Orientation/6	5.79 (0.41)	5.79 (0.41)	0.00 (−0.25 to 0.25)	5.64 (0.59)	5.31 (0.75)	−0.48 (−0.76 to −0.20)	0.49 (0.10 to 0.87)	0.014

MOCA: Montreal Cognitive Assessment. Values are means ± SDs and differences are means (95% CI). Intragroup comparison by the paired Student's *t*-test. Intergroup comparison by the Student's *t*-test. These values are adjusted for retired time and center. Results are based on ANCOVA.

Table 4. Changes in cognitive performance as assessed through the Mini-Mental State Examination-MMSE test.

	Intervention Group (*n* = 40)			Control group (*n* = 40)				
	Baseline	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Baseline**	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Difference (IG-CG)**	***p* Value**
MMSE total score/30	28.55 (1.20)	28.76 (1.08)	0.23 (−0.28 to 0.74)	28.14 (1.55)	28.08 (1.40)	−0.25 (−0.82 to 0.32)	0.48 (−0.30 to 1.26)	0.222
Time orientation/5	4.74 (0.44)	4.79 (0.41)	0.01 (−0.21 to 0.23)	4.61 (0.65)	4.42 (0.60)	−0.35 (−0.60 to −0.10)	0.36 (0.02 to 0.70)	0.038
Spatial orientation/5	4.97 (0.16)	4.97 (0.16)	0.02 (−0.11 to 0.14)	4.86 (0.35)	4.83 (0.38)	−0.02 (−0.16 to 0.13)	0.03 (−0.17 to 0.23)	0.734
Registration/3	3.00	3.00	No change	3.00	3.00	No change	No change	
Attention and calculation/5	4.76 (0.49)	4.74 (0.76)	−0.01 (−0.22 to 0.19)	4.78 (0.49)	5.00 (0.00)	0.20 (−0.03 to 0.44)	−0.22 (−0.54 to 0.10)	0.182
Recall/3	2.50 (0.69)	2.66 (0.48)	0.17 (−0.13 to 0.47)	2.33 (0.76)	2.36 (0.87)	−0.03 (−0.37 to 0.31)	0.20 (−0.27 to 0.66)	0.394
Nomination and repetition/3	3.00 (0.00)	3.00 (0.00)	−0.00 (−0.05 to 0.04)	2.97 (0.17)	3.00 (0.00)	0.04 (−0.01 to 0.10)	−0.05 (−0.12 to 0.02)	0.188
Language/6	5.58 (0.55)	5.61 (0.50)	0.05 (−0.16 to 0.27)	5.58 (0.55)	5.44 (0.61)	−0.14 (−0.38 to 0.10)	0.20 (−0.13 to 0.53)	0.238

MMSE: Mini-Mental State Examination. Values are means ± SDs and differences are means (95% CI). Intragroup comparison by the paired Student's *t*-test. Intergroup comparison by the Student's *t*-test. These values are adjusted for retired time and center. Results are based on ANCOVA.

In the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) we observed significant differences between both groups (IG and CG) in both immediate (RAVLT-IR) and delayed (RAVLT-DR) recall. Regarding immediate recall, in the IG there is a change of 1.65 (95% CI 1.20 to 2.10) words from the baseline visit to the final visit, whereas in the CG it is 0.45 (95% CI −0.06 to 0.95). Therefore, the difference between both groups is 1.2 (0.51 to 1.89) words ($p = 0.01$). In the delayed memory, the change we observed in the IG is 2.08 (95% CI 1.28 to 2.89) and in the CG it is 0.38 (95% CI −0.53 to 1.29), that is, it shows a difference of 1.7 (95% CI 0.46 to 2.94) words ($p = 0.08$) (Table 5).

Table 5. Changes in cognitive performance assessed through verbal fluency, phonological fluency, and Rey Auditory Verbal Learning test.

	Intervention Group (*n* = 40)			Control Group (*n* = 40)				
	Baseline	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Baseline**	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Difference (IG-CG)**	***p* Value**
Category fluency (words)	18.05 (4.01)	19.24 (3.90)	1.25 (−0.11 to 2.61)	16.22 (3.93)	16.75 (4.97)	0.72 (−0.81 to 2.25)	0.53 (−1.56 to 2.63)	0.613
Phonological fluency (words)	11.00 (5.53)	10.68 (4.75)	0.16 (−0.85 to 1.16)	8.36 (3.41)	8.64 (3.98)	−0.16 (−1.30 to 0.97)	0.32 (−1.23 to 1.87)	0.682
RAVLT-IR (words)	7.04 (1.45)	8.83 (1.58)	1.65 (1.20 to 2.10)	6.12 (1.64)	6.51 (2.04)	0.45 (−0.06 to 0.95)	1.20 (0.51 to 1.89)	0.001
RAVLT-DR (words)	7.08 (2.59)	9.34 (3.17)	2.08 (1.28 to 2.89)	5.58 (2.87)	5.72 (3.42)	0.38 (−0.53 to 1.29)	1.70 (0.46 to 2.94)	0.008

RAVLT-IR: Rey Auditory Verbal Learning Test—immediate recall; RAVLT-DR: Rey Auditory Verbal Learning Test–delayed recall. Values are means ± SDs and differences are means (95% CI). Intragroup comparison by the paired Student's *t*-test. Intergroup comparison by the Student's *t*-test. These values are adjusted for retired time and center. Results are based on ANCOVA.

3.3. Changes in the Quality of Life and Functional Activities

We measured quality of life with two instruments, the EuroQol 5-D Questionnaire and the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL) in its WHOQOL-AGE version.

Through the EuroQol 5-D Questionnaire (Table 6), we observed that both in the IG and the CG, at the 6-month visit, the patients who reported not having problems walking increased with respect to the baseline visit. In the same way, more patients reported having no problems performing daily activities at the 6-month visit than at the baseline visit. Patients who reported being moderately anxious or depressed decreased in both groups. No differences were observed between groups in the EQ-5D-3L score or in the EQ-VAS, Table 7.

Table 6. Changes in quality of life assessed through the EuroQol−5D−3L.

	Intervention Group (*n* = 40)		Control Group (*n* = 40)	
	Baseline	**6 Months**	**Baseline**	**6 Months**
Mobility				
No problems in walking about (*n*, %)	34 (85%)	38 (100%)	33 (82.5%)	35 (97.2%)
Some problems in walking about (*n*, %)	6 (15%)	-	7 (17.5%)	1 (2.8%)
Confined to bed (*n*, %)	-	-	-	-
Self-care				
No problems with self-care (*n*, %)	40 (100%)	38 (100%)	37 (92.5)	36 (100%)
Some problems washing or dressing (*n*, %)	-	-	3 (7.5%)	-
Unable to wash or dress oneself (*n*, %)	-	-	-	-
Usual activities				
No problems with performing their usual activities (*n*, %)	36 (90%)	38 (100%)	33 (82.5%)	36 (100%)
Some problems with performing their usual activities (*n*, %)	4 (10%)	-	7 (17.5%)	-
Unable to perform their usual activities (*n*, %)	-	-	-	-
Anxiety and depression				
Not anxious or depressed (*n*, %)	26 (65%)	26 (68.4%)	33 (82.5%)	31 (86.1%)
Moderately anxious or depressed (*n*, %)	14 (35%)	12 (31.6%)	7 (17.5%)	5 (13.9%)
Extremely anxious or depressed (*n*, %)	-	-	-	-
Pain and discomfort				
No pain or discomfort (*n*, %)	20 (50%)	18 (47.4%)	17 (42.5%)	15 (41.7%)
Moderate pain or discomfort (*n*, %)	18 (45%)	18 (47.4%)	22 (55.0%)	20 (55.6%)
Extreme pain or discomfort (*n*, %)	2 (5%)	2 (5.2%)	1 (2.5%)	1 (2.7%)

Table 7. Changes in the quality of life and functional activities assessed through the EuroQol Scale, WHOQOL-Age test, and Functional Activities Questionnaire (Pfeffer).

	Intervention Group (*n* = 40)			Control Group (*n* = 40)				
	Baseline	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Baseline**	**6 Months**	**Change (6 Months-Baseline)**	**Difference (IG-CG)**	***p* Value**
EQ-5D-3L score [a]	0.834 (0.160)	0.847 (0.144)	0.023 (−0.029 to 0.076)	0.828 (0.139)	0.852 (0.122)	0.032 (−0.027 to 0.091)	−0.008 (−0.089 to 0.073	0.839
EQ-VAS EuroQoL visual analog scale [b]	76.41 (19.03)	75.00 (19.07)	1.27 (−4.15 to 6.70)	74.03 (13.67)	74.17 (15.00)	0.51 (−5.22 to 6.24)	0.76 (−7.35 to 8.88)	0.851
Total score WHOQOL-Age test	50.50 (6.79)	52.29 (5.70)	1.21 (−0.13 to 2.55)	50.57 (5.35)	48.54 (5.58)	−1.39 (−2.93 to 0.15)	2.61 (0.52 to 4.70)	0.015
Total score Functional Activities Questionnaire (Pfeffer)	0.34 (0.82)	0.08 (0.27)	−0.24 (−0.57 to 0.09)	0.19 (0.75)	0.75 (1.65)	0.69 (0.32 to 1.05)	−0.93 (−1.44 to −0.43)	0.001

[a] Range between 0 (worst quality of life) and 1 (best quality of life). [b] Range between 0 (worst quality of life) and 100 (best quality of life). Values are means ± SDs and differences are means (95% CI). Intragroup comparison by the paired Student's *t*-test. Intergroup comparison by the Student's *t*-test. These values are adjusted for retired time and center. Results are based on ANCOVA.

In the WHOQOL-AGE Quality of Life Scale (Table 7) we observed significant changes. In the IG the change that occurs between the initial and final interview is 1.21 (95% CI −0.13 to 2.55) points and in the CG it is −1.39 (95% CI −2.93 to 0.15). The difference between both groups is 2.61 (95% CI 0.52 to 4.70) points ($p = 0.015$).

With the Pfeffer functional activities questionnaire, we observed that there are significant positive changes in the IG. In this group the change that occurs throughout the study is −0.24 (95% CI −0.57 to 0.09) and in CG 0.69 (95% CI 0.32 to 1.05), with a difference between the two of −0.93 points (95% CI −1.44 to 0.43) ($p \leq 0.001$). IG patients are more independent at the end of the study (Table 7).

4. Discussion

4.1. Discussion of Cognitive Performance Results

The results of this study show an improvement in "orientation", assessed both in the MOCA test and in the MMSE test (temporal orientation), after daily consumption of 50 g of Málaga muscatel raisins. In addition, in the "visuospatial/executive" and "language" categories, also assessed with the MOCA test, a higher score was observed in the IG after 6 months. In the final score of the MOCA test, we also observed a significant improvement in the IG. With the Rey Verbal Auditory Learning test, we observed an improvement in the "immediate recall" and in the "retention memory" of a list of 15 words, in the IG subjects after a non-amnestic interference task. "Immediate recall" is understood as the number of words recalled on the first attempt after the researcher has read 15 words. The "retention memory" is the number of words correctly remembered 30 min after a non-amnestic interference task (maximum 15 words).

However, no relevant differences were found in the other items evaluated with the Mini-Mental State Examination test ("spatial orientation", "memory and fixation", "attention and calculation", "memory", "naming and repetition" and "comprehension", reading, writing and drawing") nor with the MOCA test ("identification", "memory", "attention", "concentration", "similarities" and "delayed recall"). No differences were observed in verbal fluency either, used in the estimation of the sample size.

The effect of raisins on cognitive performance has not been previously studied. However, an abundance of literature shows that polyphenolic compounds, mainly the families of flavonols, flavanols, and stilbenes, could have a beneficial effect at a cognitive level. These families of compounds are well represented in raisins, as shown in Table 1. The exact mechanism by which polyphenols provide such positive effects is not exactly known, but the consumption of compounds from the families of flavanols and stilbenes, present in a large number of foods of vegetable origin, such as tea, cocoa, grapes, and red wine, has been shown to improve the bioavailability of nitric oxide [22–24]. This compound produces

an increase in vasodilation and with it improves cerebral perfusion. Therefore, it is believed that they could counteract neuroinflammation. Underlying mechanisms involving the microbiota-gut-brain axis have also been described [25–27].

Following a review on this topic, attention was found to improve with a flavanol 900 mg/day supplement for 2 months [28], with a flavanol 993 mg/day drink for 2 months [29], and with 1000 mg /day of resveratrol for 3 months [30] in healthy patients. In these studies, the Trail Making Test (TMT A and B) and the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS III) were used as tools to measure cognition. An improvement in visual memory was also observed with a daily supplement of 900 mg cocoa and 138 mg epicatechin for 3 months in healthy subjects [31]. Attention and memory are items that are also evaluated with the MMSE test. However, in the total score of said test, the investigations mentioned above [28,29], like our study, do not show post-intervention improvement. On the other hand, the TMT A and B test is similar to one of the tests used in the "visuospatial/executive" item of the MOCA test, and in which we did observe a significant improvement in the IG after the intervention in our study.

For all these reasons, we can say that the accuracy of the tool used to assess cognition in this type of study is key to making an adequate evaluation. There are several studies in which the MMSE test is used, and like us, they do not observe changes in the final score after the intervention, and yet they do with other tests [28,29,32,33]. As Hernando et al. already pointed out, the MMSE test is a tool with limitations to be used in research [34].

Similar results to those observed in our work have been described by Lopresti et al. in older adults with mild cognitive impairment. The IG obtained significant improvements in "visuospatial learning", as well as in other cognitive functions such as "speed of information processing" after a daily supplement of 150 mg of grape and blueberry polyphenol extract twice daily for 6 months [35].

Witte et al. demonstrated higher scores in delayed recall and word recognition after daily supplementation with 200 mg of resveratrol and 320 mg of quercetin for 6 months [36]. In our study, we also observed an improvement in delayed recall, as well as in immediate recall, but we did not observe it in word recognition. This difference may be influenced by the number of polyphenols supplemented daily (lower in our study) and by the average age of the patients (older in our study).

With the Rey Auditory Verbal Learning Test, both our study and Witte et al. observed improvement after the intervention in healthy patients. However, when analyzing the influence of a daily supplement of 200 mg of resveratrol and 350 mg of quercetin for 26 weeks (very similar to the product used by Witte et al., who used 200 mg of resveratrol and 320 mg of quercetin for 6 months) on patients with cognitive pathology, no changes are observed [37]. Therefore, this could lead us to think that a similar intervention does not affect patients with cognitive pathology in the same way as it does in healthy patients.

In general, foods of plant origin contain different polyphenolic compounds with different concentrations. In addition, the total content of polyphenols in foods is influenced by edaphoclimatic factors and culinary preparation. Other foods rich in polyphenols that have been shown to improve cognitive aspects are, among others, cocoa [38,39], olive oil [40,41], nuts [40], fish [42–44], or tea [33].

This study, like other articles mentioned, can also affirm that flavonoids, present in raisins, may be related to better cognitive performance.

4.2. Discussion of the Results of the Quality of Life and Functional Activities

The progressive aging of the population implies an increase in chronic diseases and dependency, which, in turn, reduces the quality of life. For this reason, it is important to look for interventions, especially non-pharmacological ones, that can improve our quality of life [45].

The results of this clinical trial show that daily consumption of 50 g of Málaga muscatel raisins produces an improvement in the WHOQOL-AGE Quality of Life Scale score. The IG improves by 2.61 points with respect to the CG.

Currently, we find little previous literature that directly evaluates the quality of life related to the intake of polyphenols. To the best of our knowledge, there are no similar studies with raisins with which to compare the results, regarding quality of life and functional activities.

A clinical trial carried out on elderly people showed that daily consumption of a natural drink made from cocoa powder (rich in flavonoids) improved the quality of life score measured through the EuroQol 5-D scale. Specifically, an improvement was observed in mobility problems and pain/discomfort [46]. However, another clinical trial states that 10 g of chocolate rich in cocoa (99%) per day in postmenopausal women, for 6 months, could have a slight impact on the perception of their health, although without modifying the health-related quality of life [47]. There are also some studies that mention a better quality of life in patients when ingesting polyphenols, but without specifically measuring it, but rather as a secondary consequence. Cases and collaborators demonstrated that 900 mg of a treatment rich in polyphenols extracted from fruits and vegetables characteristic of the Mediterranean diet, in obese patients, improves anthropometric and blood parameters, thus improving the metabolic aging process and increasing their quality of life [48]. Romain et al. have shown an extract of polyphenols and yerba mate to improve the overall quality of life score [49]. However, we also found an article that found no significant changes in quality of life after supplementation with a fruit and vegetable concentrate [50]. In these last two articles, they used a test different from our study, they evaluated the quality of life through the SF-36 health questionnaire, used for the general population [51].

Gopinath et al. concluded that a higher quality diet is associated with a higher quality of life and better functional capacity [52]. The Mediterranean diet is rich in omega 3 fatty acids, antioxidants, and polyphenols. It is considered a cardioprotective and neuroprotective diet. In addition, it has been shown that adherence to the Mediterranean diet for 4 years is associated with a higher quality of life score assessed by the SF-36 health questionnaire [53]. However, focusing on grapes, O'Connor et al. demonstrated that daily consumption of grapes for 6 weeks (2 servings of $\frac{3}{4}$ of a grape serving) did not significantly influence fitness or work capacity. We should note that this study was conducted with young adults, unlike our study [54].

4.3. Strengths and Limitations

This trial has a larger number of participants compared to other studies looking at the effect of polyphenols on cognitive performance [30–33,36,37,55,56]. In addition, the study intervention consisted of supplementing the usual diet with a quantity of commercial raisins, with unchangeable specific characteristics. This provides a real clinical context, being able to evaluate both the potential benefits and harms of the intake of this product. Therefore, this makes the results of this trial more accessible than other studies that use off-the-shelf compounds, specifically crafted for research, and are not available in a real-world setting. [29,30,32,36,57].

Regarding the limitations of this study, it should be noted that it was not possible to blind the participants due to the nature of the intervention, although blinding of the investigators was ensured in the measurements and in the statistical analyses. Furthermore, the tool used to assess the nutritional composition of the habitual diet, the 3-day dietary record, does not provide exact data on dietary polyphenols. Despite this, we can assume that randomization would have balanced the groups with respect to dietary intake. However, it should be taken into account in future trials. Another limitation of our study is that the amount of polyphenols administered in the IG contains a low concentration of polyphenols, compared to other studies. On the other hand, we must bear in mind that repeating the same tests 6 months after the baseline visit may have a learning component for both groups, despite the fact that this is the recommended period of time to avoid the learning effect.

5. Conclusions

The results of this study suggest that the supplement of 50 g of Málaga muscatel raisins slightly improves cognitive performance, specifically orientation, visuospatial/executive capacity, language, the overall MOCA test score, and immediate and delayed recall. In addition to showing a slight improvement in quality of life and functional activities. These are positive data, but more research is needed to know exactly the mechanism of action of polyphenols on cognitive performance.

Supplementary Materials: The supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15122811/s1.

Author Contributions: Conceptualization, J.I.R.-R. and S.G.-M.; Design and preparation of the data collection notebook, J.I.R.-R., M.J.R.-G. and S.G.-M.; Patient Recruitment, M.J.R.-G.; Evaluation visits, M.J.R.-G.; Resupply visits, J.I.R.-R. and S.G.-M.; Monitoring, Coordination and Quality Control of processes; F.B.-I. and J.G.-S.; writing original draft preparation, M.J.R.-G.; Review and editing, A.M.G.-P., F.B.-I., J.G.-S., J.I.R.-R., M.C.P.-H., B.A.D., R.M.-S. and S.G.-M.; Supervision, J.I.R.-R. and S.G.-M.; Project finance IP, A.M.G.-P., M.C.P.-H. and R.M.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study has been funded by the Regional Health Management of Castilla y León (Sacyl) with file number GRS 2381/A/21 as a research project in biomedicine, health management, and socio-health care for its development in the year 2022. It has also been financed by the Ministry of Science and Innovation (PID2019-106167RB-I00) and by the Junta de Castilla y León (SA093P20 and CLU-2018-04). The financing is external and is not financed by the industry.

Institutional Review Board Statement: The study has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca (CEIm Code: PI 2020 10 578). During the study, the recommendations of the Declaration of Helsinki will be followed. All the data collected in the study have been processed following the regulations in force in Spanish territory regarding the protection of data in biomedical research: Organic Law 3/2018 on the protection of personal data, Law 14/2007 on biomedical research, and European Regulation 2016/679 of data protection.

Informed Consent Statement: Prior to the start of the evaluations and the collection of any personal or clinical data, all participants were adequately informed about the objectives, benefits, and risks of their participation in the study. They then signed the informed consent and were informed about the possibility of revoking their consent without prejudice to their regular health care.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The research team wishes to express its gratitude to all the volunteers who have participated in the study, to the University of Salamanca for providing the spaces for the development of the project, and to all the professionals who have contributed in some way to the development of this study. Thanks are given to the following institutions: Regional Health Management of Castilla y León (GRS 2381/A/21), Junta de Castilla y León (SA093P20 and CLU-2018-04), Ministry of Science and Innovation (PID2019-106167RB-I00), and Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest. The sponsors had no role in the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of the data, the writing of the manuscript, or the decision to publish the results in the same way as the company "El Nogal", which was responsible for providing the necessary raisins to carry out the study.

References

1. Tuttolomondo, A.; Simonetta, I.; Daidone, M.; Mogavero, A.; Ortello, A.; Pinto, A. Metabolic and vascular effect of the mediterranean diet. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 4716. [CrossRef] [PubMed]
2. Morris, M.C.; Tangney, C.C.; Wang, Y.; Sacks, F.M.; Barnes, L.L.; Bennett, D.A.; Aggarwal, N.T. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* **2015**, *11*, 1015–1022. [CrossRef] [PubMed]
3. Tresserra-Rimbau, A.; Medina-Remón, A.; Pérez-Jiménez, J.; Martínez-González, M.A.; Covas, M.I.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Gómez-Gracia, E.; Lapetra, J.; Arós, F.; et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: The PREDIMED study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *23*, 953–959. [CrossRef] [PubMed]

4. Caruana, M.; Cauchi, R.; Vassallo, N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front. Nutr.* **2016**, *12*, 3–31. [CrossRef] [PubMed]
5. Cantos, E.; Espín, J.C.; Tomás-Barberán, F.A. Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC-DAD-MS-MS. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 5691–5696. [CrossRef] [PubMed]
6. Bays, H.; Schmitz, K.; Christian, A.; Ritchey, M.; Anderson, J. Raisins and glucose: A randomized, controlled trial. *Diabetes* **2012**, *61*, 580–581.
7. Undurti, N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* **2008**, *7*, 37.
8. Rodrigo-Gonzalo, M.J.; González-Manzano, S.; Mendez-Sánchez, R.; Santos-Buelga, C.; Recio-Rodríguez, J.I. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. *Antioxidants* **2022**, *10*, 1549. [CrossRef]
9. Rodrigo-Gonzalo, M.J.; Recio-Rodríguez, J.I.; Méndez-Sánchez, R.; Pablos-Hernández, M.C.; González-Ramírez, A.; González-Sánchez, J.; Fermoso-Palmero, M.J.; Puente-González, A.S.; Sánchez-Sánchez, M.C.; Barbero-Iglesias, F.J.; et al. Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial. *BMC Geriatr.* **2023**, *29*, 182–192. [CrossRef]
10. García-Yu, I.; García, L.; Gómez, M.A.; Rodríguez, E.; Agudo, C.; González, J.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Recio-Rodriguez, J.I. Effects of Cocoa-Rich Chocolate on Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* **2020**, *12*, 1758. [CrossRef]
11. Lozano, M.; Hernández, M.; Turró, O.; Pericot, I.; López, S.; Vilalta, J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Test de cribado para el deterioro cognitivo leve. *Real. Invest. Demenc.* **2009**, *43*, 4–11.
12. López Miquel, J.; Martí Agustí, G. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). *Rev. Esp. Med. Legal* **2011**, *37*, 122–127. [CrossRef]
13. Galdona, N.; Buiza, C.; Etxeberria, I.; Urdoneta, E.; González, M.F.; Etxaniz, A. Validación de la prueba de aprendizaje verbal-auditivo de rey (AVLT) al castellano. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **2007**, *42*, 64–198.
14. Goodglass, H.; Kaplan, E. *Evaluación de la Afasia y de Trastornos Relacionados*; Panamericana: Madrid, Spain, 1986.
15. Olazaran, J.; Mouronte, P.; Bermejo, F. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. *Neurología* **2005**, *20*, 395–401.
16. Pfeffer, R.; Kurosaki, T.; Harrah, C.; Chance, J.; Filos, S.J. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J. Gerontol.* **1982**, *37*, 323–329. [CrossRef]
17. Caballero, F.F.; Miret, M.; Power, M.; Chatterji, S.; Tobiasz-Adamczyk, B.; Koskinen, S.; Leonardi, M.; Olaya, B.; Haro, J.M.; Ayuso-Mateos, J.L. Validation of an instrument to evaluate quality of life in the aging population: WHOQOL-AGE. *Health Qual. Life Outcomes* **2013**, *23*, 11. [CrossRef]
18. Group, E. EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* **1990**, *16*, 199–208.
19. Badia, X.; Roset, M.; Montserrat, S.; Herdman, M.; Segura, A. The Spanish version of EuroQol: A description and its applications. European Quality of Life scale. *Med. Clin.* **1999**, *112*, 79–85.
20. Badia, X.; Roset, M.; Monserrat, S.; Herdman, M. The Spanish VAS tariff based on valuation of EQ-5D health states from the general population. In Proceedings of the EuroQol Plenary Meeting, Rottersam, The Netherlands, 2–3 October 1997; pp. 93–114.
21. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [CrossRef]
22. Atmaca, N.; Atmaca, H.T.; Kanici, A.; Anteplioglu, T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. *Food Chem. Toxicol.* **2014**, *70*, 191–197. [CrossRef]
23. Kuriyama, S.; Hozawa, A.; Ohmori, K.; Shimazu, T.; Matsui, T.; Ebihara, S.; Awata, S.; Nagatomi, R.; Arai, H.; Tsuji, I. Green tea consumption and cognitive function: A cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, 355–361. [CrossRef] [PubMed]
24. Guo, R.; Li, W.; Liu, B.; Li, S.; Zhang, B.; Xu, Y. Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose-induced oxidative stress and cell proliferation in vitro. *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* **2014**, *20*, 82–92. [PubMed]
25. Kennedy, D.O. Polyphenols and the human Brain: Plant "secondary metabolite" ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. *Adv. Nutr.* **2014**, *5*, 515–533. [CrossRef] [PubMed]
26. Sandhu, K.V.; Sherwin, E.; Schellekens, H.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl. Res.* **2017**, *179*, 223–244. [CrossRef] [PubMed]
27. Spencer, J.P. Flavonoids and brain health: Multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr.* **2009**, *4*, 243–250. [CrossRef]
28. Desideri, G.; Kwik-Uribe, C.; Grassi, D.; Necozione, S.; Ghiadoni, L.; Mastroiacovo, D.; Raffaele, A.; Ferri, L.; Bocale, R.; Lechiara, M.C.; 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. [CrossRef]
29. Mastroiacovo, D.; Kwik-Uribe, C.; Grassi, D.; Necozione, S.; Raffaele, A.; Pistacchio, L.; Righetti, R.; Bocale, R.; Lechiara, M.C.; Marini, C.; et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: The cocoa, cognition, and aging (CoCoA) study-A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2015**, *101*, 538–548. [CrossRef]

30. Anton, S.D.; Ebner, N.; Dzierzewski, J.M.; Zlatar, Z.Z.; Gurka, M.J.; Dotson, V.M.; Kirton, J.; Mankowski, R.T.; Marsiske, M.; Manini, T.M. Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: A pilot study. *J. Altern. Complement. Med.* **2018**, *24*, 725–732. [CrossRef]
31. Brickman, A.M.; Khan, U.A.; Provenzano, F.A.; Yeung, L.K.; Suzuki, W.; Schroeter, H.; Wall, M.; Sloan, R.P.; Small, S.A. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat. Neurosci.* **2014**, *17*, 1798–1803. [CrossRef]
32. Lee, J.; Torosyan, N.; Silverman, D.H. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. *Exp. Gerontol.* **2017**, *87*, 121–128. [CrossRef]
33. Ide, K.; Yamada, H.; Takuma, N.; Kawasaki, Y.; Harada, S.; Nakase, J.; Ukawa, Y.; Sagesaka, Y.M. Effects of green tea consumption on cognitive dysfunction in an elderly population: A randomized placebo-controlled study. *Nutr. J.* **2016**, *15*, 49. [CrossRef] [PubMed]
34. Hernando-Requejo, V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr. Hosp.* **2016**, *33*, 49–52. [CrossRef] [PubMed]
35. Lopresti, A.L.; Smith, S.J.; Pouchieu, C.; Pourtau, L.; Gaudout, D.; Pallet, V.; Drummond, P.D. Effects of a polyphenol-rich grape and blueberry extract (Memophenol™) on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Front. Psychol.* **2023**, *14*, 1144231. [CrossRef] [PubMed]
36. Witte, V.A.; Kerti, L.; Margulies, D.S.; Flöel, A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci.* **2014**, *34*, 7862–7870. [CrossRef]
37. Köbe, T.; Witte, A.V.; Schnelle, A.; Tesky, V.A.; Pantel, J.; Schuchardt, J.P.; Hahn, A.; Bohlken, J.; Grittner, U.; Flöel, A. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. *Front. Neurosci.* **2017**, *11*, 105. [CrossRef]
38. Karabay, A.; Saija, J.D.; Field, D.T.; Akyürek, E.G. The acute effects of cocoa flavanols on temporal and spatial attention. *Psychopharmacology* **2018**, *235*, 1497–1511. [CrossRef]
39. Garcia-Yu, I.A.; Garcia-Ortiz, L.; Gomez-Marcos, M.A.; Rodriguez-Sanchez, E.; Mora-Simon, S.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Recio-Rodriguez, J.I. Effects of cocoa-rich chocolate on cognitive performance in postmenopausal women. A randomised clinical trial. *Nutr. Neurosci.* **2022**, *25*, 1147–1158. [CrossRef]
40. Martínez-Lapiscina, E.H.; Clavero, P.; Toledo, E.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Julián, B.S.; Sanchez-Tainta, A.; Ros, E.; Valls-Pedret, C.; Martinez-Gonzalez, M.Á. Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**, *84*, 1318–1325. [CrossRef]
41. Berr, C.; Portet, F.; Carriere, I.; Akbaraly, T.N.; Feart, C.; Gourlet, V.; Combe, N.; Barberger-Gateau, P.; Ritchie, K. Olive oil and cognition: Results from the three-city study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2009**, *28*, 357–364. [CrossRef]
42. Morris, M.C.; Evans, D.A.; Bienias, J.L.; Tangney, C.C.; Bennett, D.A.; Wilson, R.S.; Aggarwal, N.; Schneider, J. Cosumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **2003**, *60*, 940–946. [CrossRef]
43. Dangour, A.D.; Allen, E.; Elbourne, D.; Fletcher, A.; Richards, M.; Uauy, R. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: Baseline data from the Opal Study. *J. Nutr. Health Aging* **2009**, *13*, 198–202. [CrossRef] [PubMed]
44. Barberger-Gateau, P.; Letenneur, L.; Deschamps, V.; Pérès, K.; Dartigues, J.F.; Renaud, S. Fish, meat, and risk of dementia: Cohort study. *BMJ* **2002**, *325*, 932–933. [CrossRef]
45. Otero-Rodríguez, A.; León-Muñoz, L.M.; Balboa-Castillo, T.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F.; Guallar-Castillón, P. Change in health-related quality of life as a predictor of mortality in the older adults. *Qual. Life Res.* **2010**, *19*, 15–23. [CrossRef] [PubMed]
46. Munguia, L.; Rubio-Gayosso, I.; Ramirez-Sanchez, I.; Ortiz, A.; Hidalgo, I.; Gonzalez, C.; Meaney, E.; Villarreal, F.; Najera, N.; Ceballos, G. High flavonoid cocoa supplement ameliorates plasma oxidative stress and inflammation levels while improving mobility and quality of life in older subjects: A double blind randomized clinical trial. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2019**, *15*, 1620–1627. [CrossRef] [PubMed]
47. Garcia-Yu, I.A.; Garcia-Ortiz, L.; Gomez-Marcos, M.A.; Rodriguez-Sanchez, E.; Tamayo-Morales, O.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Recio-Rodriguez, J.I. Cocoa-rich chocolate and quality of life in postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Nutrients* **2020**, *12*, 2754. [CrossRef] [PubMed]
48. Cases, J.; Romain, C.; Dallas, C.; Gerbi, A.; Cloarec, M. Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: A randomized, double-blind, parallel trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2015**, *66*, 120–125. [CrossRef]
49. Romain, C.; Alcaraz, P.E.; Chung, L.H.; Cases, J. Regular consumption of HolisFiit, a polyphenol-rich extract-based food supplement, improves mind and body well-being of overweight and slightly obese volunteers: A randomized, double-blind, parallel trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2017**, *68*, 840–848. [CrossRef]
50. Williams, E.J.; Baines, K.J.; Berthon, B.S.; Wood, L.G. Effects of an encapsulated fruit and vegetable juice concentrate on obesity-induced systemic inflammation: A randomised controlled trial. *Nutrients* **2017**, *9*, 116. [CrossRef]
51. Arostegui Madariaga, I.; Núñez-Antón, V. Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud Short Form-36 (SF-36). *Estadística Española* **2008**, *50*, 147–192.
52. Gopinath, B.; Russell, J.; Flood, V.M.; Burlutsky, G.; Mitchell, P. Adherence to dietary guidelines positively affects quality of life and functional status of older adults. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2014**, *114*, 220–229. [CrossRef]
53. Ruano, C.; Henriquez, P.; Martínez-González, M.Á.; Bes-Rastrollo, M.; Ruiz-Canela, M.; Sánchez-Villegas, A. Empirically Derived Dietary Patterns and Health-Related Quality of Life in the SUN Project. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e61490. [CrossRef] [PubMed]

54. O'connor, P.J.; Caravalho, A.L.; Freese, E.C.; Cureton, K.J. Grape Consumption's Effects on Fitness, Muscle Injury, Mood, and Perceived Health. *Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab.* **2013**, *23*, 57–64. [CrossRef] [PubMed]
55. Krikorian, R.; Boespflug, E.L.; Fleck, D.E.; Stein, A.L.; Wightman, J.D.; Shidler, M.D.; Sadat-Hossieny, S. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5736–5742. [CrossRef] [PubMed]
56. Pase, M.P.; Scholey, A.B.; Pipingas, A.; Kras, M.; Nolidin, K.; Gibbs, A.; Wesnes, K.; Stough, C. Cocoa polyphenols enhance positive mood states but not cognitive performance: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2013**, *27*, 451–458. [CrossRef] [PubMed]
57. Evans, H.M.; Howe, P.R.C.; Wong, R.H.X. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* **2017**, *9*, 27. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Efecto de un suplemento de uvas pasas sobre los marcadores de inflamación

Se cree que las cascadas de moléculas inflamatorias activadas por el envejecimiento desempeñan un papel importante en el curso del envejecimiento asociado a trastornos neurodegenerativos (117). Por lo tanto, modular o atenuar estos procesos inflamatorios es un enfoque eficaz para obtener ventajas terapéuticas en las enfermedades neurodegenerativas. Diversos enfoques terapéuticos buscan reducir la inflamación crónica en el cerebro, como el uso de antiinflamatorios, modificaciones en la dieta, el ejercicio, el control del estrés y, en algunos casos, terapias dirigidas específicamente a vías inflamatorias.

Tras el consumo de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses observamos una disminución significativa en uno de los marcadores de inflamación analizados en plasma, la IL-1 disminuye 2.30 pg/ml (p = 0.037) en el GI. En el resto de marcadores analizados, IL-10, IL-6, TNF, BDNF y PCR no se observan diferencias significativas entre ambos grupos (ver **tabla 5**).

Tabla 5. Variables de marcadores de inflamación

	Grupo intervención (*n* = 40)			Grupo control (*n* = 40)				
	Basal	**6 meses**	**Cambio (6 meses - basal)**	**Basal**	**6 meses**	**Cambio (6 meses - basal)**	**Diferencia (GI-GC)**	**P valor**
PCR (ng/ml)	697.5 (69.2)	719.3 (46.2)	63.0 (-89.6 to 215.6)	724.9 (65.4)	667.7 (51.2)	-49.9 (-202.4. to 102.6)	112.9 (-107.3 to 333.2)	0.308
IL-10 (pg/ml)	7.02 (0.5)	7.6 (0.5)	0.52 (-0.50 to -1.54)	7.3 (0.6)	7.6 (0.5)	0.1 (-1.0 to 1.2)	0.4 (-1.1 to 1.93)	0.602
IL-1 (pg/ml)	7.0 (0.7)	1.4 (0.4)	-5.8 (-7.29 to -4.43)	6.2 (0.8)	2.8 (0.4)	-3.5 (-5.12 to -1.99)	-2,30 (-4.6 to -0.14)	0.037
IL-6 (pg/ml)	6.9 (1.7)	11.1 (1.1)	4.8 (0.9 to 8.9)	6.1 (1.8)	11.6 (1.2)	5.6 (1.2 to 9.9)	-0.7 (-6.7 to 5.3)	0.815
TNF (pg/ml)	2.8 (1.2)	0.6 (0.3)	-2.2 (-4.3 to -0.03)	3.4 (1.4)	0.1 (0.4)	-3.5 (-6.0 to -1.0)	1.3 (-2.1 to 4.6)	0.445
BDNF (ng/ml)	130.3 (6.3)	174,1 (5.0)	43.5 (32.7to 54.2)	128.0 (6.7)	183.1 (5.4)	51.8 (40.0 to 63.6)	-8.3 (-24.6 to 7.9)	0.309

Los valores son medias ± DE y las diferencias son medias (IC 95%).
Comparación entre grupos mediante la prueba t de Student's.

Efecto de un suplemento de uvas pasas sobre los parámetros bioquímicos

Tras el consumo de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses no observamos diferencias significativas entre ambos grupos en la glucosa, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos en plasma (ver **tabla 6**).

Tabla 6. Variables de parámetros analíticos

	Grupo intervención (*n* = 40)			Grupo control (*n* = 40)				
	Basal	**6 meses**	**Cambio (6 meses-basal)**	**Basal**	**6 meses**	**Cambio (6 meses-basal)**	**Diferencia (GI-GC)**	**P valor**
Glucosa (mg/dL)	87.6 (2.1)	88.4 (2.3)	0.3 (-3.1 to 3.7)	95.2 (2.2)	94.4 (2.6)	-1,3 (-5.0 to 2.4)	1.6 (-3.5 to 6.8)	0.523
Colesterol (mg/dL)	208,3 (6.6)	200.1 (6.8)	-8.4 (-21.0 to 4.2)	188.5 (7.0)	182.7 (7.6)	0.4 (-13.5 to 14.4)	-8.8 (-27.9 to 10.3)	0.359
Triglicérid. (mg/dL)	102.4 (6.2)	101.1 (5.9)	-2.2 (-13.6 to 9.1	113.6 (6.6)	100.5 (6.5)	-8.2 (-20.8 to 4.3	6.0 (-11.2 to 23.2)	0.846
Colesterol HDL (mg/dL)	66.3 (3.1)	63.4 (2.8)	-2.1 (-6.4 to 2.2)	54.6 (3.3)	53.4 (3.2)	-1.4 (-6.2to 3.5)	-0.7 (-7.3 to 5.8)	0.819
Colesterol LDL (mg/dL))	122.0 (5.1)	116.2 (5.8)	-6.1 (-17.2 to 4.9)	117.3 (5.4)	112.8 (6.7)	-3.4 (-15.9 to 9.1)	-2.7 (-19.7 to 14.2)	0.749

Los valores son medias ± DE y las diferencias son medias (IC 95%).
Comparación entre grupos mediante la prueba t de Student's.

V. Discusión

5.1. Síntesis de los principales hallazgos

Los polifenoles han demostrado ser efectivos frente a muchas enfermedades crónicas, entre ellas las enfermedades neurodegenerativas. Tras realizar la revisión bibliográfica observamos que el consumo regular de polifenoles, concretamente de la familia de los flavanoles y estilbenos, aporta mejoras significativas en salud, tanto en pacientes sanos como en pacientes con deterioro cognitivo establecido. Se ha observado que una intervención similar durante un tiempo determinado, puede ser efectiva en pacientes sin deterioro cognitivo (118) pero no serlo en pacientes con deterioro cognitivo ya establecido (76). La prueba utilizada para evaluar el efecto de una intervención polifenólica es fundamental. Los estudios que han utilizado el test MMSE no han observado cambios significativos en su puntuación global. Sin embargo, con el Trail Making Test A y B (TMT A y B) y el Verbal Fluency Test (VFT) la mayoría de los trabajos han encontrado diferencias significativas tras la intervención. Con estas pruebas se evalúa la atención, la velocidad psicomotora, la flexibilidad cognitiva y la fluidez verbal. Otras pruebas con las que se ha demostrado efectividad, además de las pruebas de imagen, son el Task the Modified-Benton (ModBent), el the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III) y the Stroop test. Cada prueba cognitiva evalúa una función intelectual, al igual que cada tipo de polifenol puede repercutir de manera diferente en cada una de ellas.

Además de los beneficios cognitivos, los flavanoles y los estilbenos también han demostrado mejoras en parámetros analíticos y en la presión arterial. Reducción de la glucosa, la resistencia a la insulina y la peroxidación lipídica son mejoras que se han observado tanto en pacientes con deterioro cognitivo (73) como sin él (72). Dos estudios demostraron que tras el consumo de flavanoles durante 8 semanas, la presión arterial disminuyó. Aunque generalmente los estudios cuya intervención se realiza con mayor cantidad de polifenoles tienen mayores efectos beneficiosos, se ha observado que más que la cantidad de polifenoles, es clave la clase de polifenol. En nuestro ensayo clínico no observamos diferencias significativas en la glucosa, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos en plasma, tras el consumo de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses. En el subestudio de PREDIMED, tras el consumo de aceite de oliva y frutos secos, dos alimentos ricos en polifenoles característicos de la dieta mediterránea, tampoco se observaron cambios en los niveles de glucosa en sangre, el colesterol total y los triglicéridos. Sin embargo, el colesterol LDL

se redujo significativamente y el colesterol HDL aumentó significativamente en los grupos que habían realizado una dieta mediterránea junto con el consumo de AOVE y en el grupo que había llevado una dieta mediterránea junto con el consumo de frutos secos (118). Estudios anteriores han demostrado que los aceites de oliva ricos en polifenoles mejoran el perfil lipídico y la presión arterial (121). Además del estudio PREDIMED, otros estudios han demostrado que dietas enriquecidas con frutos secos mejoran el perfil lípido (118,122,123), probablemente debido tanto a los ácidos grasos insaturados como a los fitoesteroles (123).

La dieta mediterránea tiene un impacto positivo en muchos de los factores de riesgo para el deterioro cognitivo. En parte, es por la gran cantidad de alimentos con alto contenido en compuestos fenólicos que presenta. Dentro de los polifenoles, debido a sus posibles beneficios a nivel cognitivo, destacan la familia de los flavanoles y los estilbenos. Éstos están presentes en gran cantidad de alimentos de origen vegetal, siendo la uva una de las fuentes más ricas en polifenoles. Tras realizar el ensayo clínico en el que participaron 80 sujetos mayores de 70 años, observamos que el suplemento de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses, mejora ligeramente el rendimiento cognitivo. La puntuación global del test de MoCA muestra una mejoría significativa, 3.27 puntos más en el GI. Analizando detenidamente cada una de las variables del test de MoCA, la capacidad visoespacial/ejecutiva mejoró 1.36 puntos, el lenguaje 0.54 puntos y la orientación 0.49 puntos. Ésta última, concretamente la orientación temporal, también mejoró en el test MMSE, 0.36 puntos más en el GI. A través del test de aprendizaje auditivo verbal del Rey, observamos que el recuerdo inmediato y demorado, mejoran en el GI, 1.2 palabras y 1.7 palabras respectivamente en la evaluación realizada a los 6 meses del inicio del estudio. Además, el GI mostró una mejor calidad de vida con una diferencia de 2.61 puntos, evaluada a través de la Escala de Calidad de vida WHOQOL-AGE. Los pacientes del GI mostraron ser más independientes, variable evaluada con el cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer.

Nuestro estudio muestra que con el consumo de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses, hay una disminución significativa en la IL-1 en el GI. Sin embargo, en el resto de marcadores analizados, IL-10, IL-6, TNF, BDNF y PCR no se observan diferencias significativas. Estas variables ya han sido estudiadas en otros estudios. Un subestudio de PREDIMED, relacionó el consumo de polifenoles de la dieta mediterránea, medida a través de la extracción urinaria total de polifenoles (TPE) y los biomarcadores

inflamatorios plasmáticos. En pacientes de edad avanzada, con alto riesgo cardiovascular, observamos una correlación inversa entre la ingesta de polifenoles, medida por la TPE, y las moléculas inflamatorias circulantes. Los participantes con mayores niveles de TPE urinario mostraron de forma significativa mayor reducción en el plasma de las concentraciones de IL-6, TNF-α, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), molécula de adhesión celular vascular soluble en plasma 1 (VCAM-1) e molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).

El Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) tiene una cantidad considerable de polifenoles. Dentro de los fenoles simples destaca el hidroxitirosol y el tirosol. Sin embargo, la mayoría de los compuestos fenólicos se eliminan cuando la aceite de refina (119,120). El aceite de oliva ha demostrado ser beneficiosa en la función endotelial e inflamatoria, con la reducción de la PCR y la IL-6 (121). El resveratrol, principal estilbeno presente en la piel de la uva, podría modular la neuroinflamación en pacientes con EA. El tratamiento con resveratrol se ha relacionado con la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas como la IL-IR4, IL-12P40, IL-12P70, TNF-α y RANTES en plasma. Además, también se observó la disminución de los niveles séricos de metaloproteinasa 9 (MMP-9) en el LCR (122).

5.2. Implicaciones de la investigación

Debido al incremento de la longevidad, la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas y consecuentemente el deterioro cognitivo y la demencia, están aumentando exponencialmente en los últimos años. Esto supone un reto para la salud pública y para la investigación.

La dieta es un factor determinante para la salud. Un estilo de dieta como la mediterránea, con alto contenido en polifenoles, se asocia con un nivel más bajo de biomarcadores de inflamación. Tiene un importante papel protector sobre los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares. Con este ensayo clínico hemos demostrado como un producto accesible para la población, puede mejorar nuestra salud en varios aspectos. El rendimiento cognitivo, la calidad de vida y la independencia en las actividades funcionales de la vida, son aspectos que han mejorado en el estudio. Todos ellos tienen

gran repercusión sobre la salud de la población y por ello, mejorarlos, suponen un logro desde el punto de vista clínico.

5.3. Fortalezas y limitaciones

Una de las principales fortalezas es que es un estudio pionero que analiza el efecto de las uvas pasas, alimento rico en polifenoles, en una población que, debido a su edad avanzada, está en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Además, el ensayo clínico cuenta con un número mayor de participantes en comparación con otros estudios que han analizado el efecto de los polifenoles sobre el deterioro cognitivo (74,76,77,95,118,123–125). Debemos de añadir que la intervención del estudio ha consistido en la suplementación a la dieta habitual de una cantidad de uvas pasas comerciales, con unas características específicas. Esto proporciona un contexto clínico real, pudiendo evaluar tanto los beneficios como lo daños potenciales de la ingesta de este producto. Por lo tanto, esto hace que los resultados de este ensayo sean más accesibles que otros estudios que utilizan compuestos no comercializados, elaborados específicamente para la investigación y que no están disponibles en un contexto real (72,74,75,118,124). La intervención se lleva a cabo con un alimento con alta frecuencia de consumo en España, gracias a las extensiones de su cultivo en el país, sus buenas características sensoriales, fácil conservación, versatilidad en incorporarla a la dieta y su bajo coste. Esto contribuye a que este alimento rico en polifenoles sea una buena opción para incorporar a la dieta.

Dentro de las limitaciones del estudio, al realizar la revisión bibliográfica para conocer el efecto de intervenciones nutricionales que incluyeran alimentos o complementos ricos en flavanoles, flavonoles y estilbenos a la dieta habitual sobre el deterioro cognitivo, nos encontramos que la mayoría de los estudios no proporcionan información detallada sobre los participantes, el nivel socioeconómico ni el nivel de estudios, variables que podrían influir en los resultados. Además, salvo uno de ellos que realiza la última revisión a los 12 meses del inicio de la intervención, el resto tienen un periodo de seguimiento menor, por lo que nos limita conocer el efecto a largo plazo. El bajo tamaño muestral también influye en un bajo poder estadístico dificultando así la eficacia de las intervenciones. Dentro de las limitaciones del ensayo clínico debemos destacar que no fue posible cegar a los participantes debido a la naturaleza de la intervención, aunque se aseguró el cegamiento de los investigadores en las mediciones y

en los análisis estadísticos. Además, la herramienta utilizada para evaluar la composición nutricional de la dieta habitual, el registro dietético de 3 días, no proporciona datos exactos sobre los polifenoles de la dieta. A pesar de ello, podemos suponer que la aleatorización habría equilibrado los grupos respecto a la ingesta dietética. No obstante, se debería de tener en cuenta en futuros ensayos. Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que la cantidad de polifenoles administrados en el GI contiene una baja concentración de polifenoles, en comparación con otros estudios. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la repetición de las mismas pruebas a los 6 meses, tras la visita basal, puede tener un componente de aprendizaje para ambos grupos, a pesar de que es éste el periodo de tiempo recomendado para evitar el efecto aprendizaje. También debemos de añadir que los marcadores de inflamación en procesos neurodegenerativos varían según el fluido biológico analizado. Determinar estos marcadores indicativos de procesos inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo es más riguroso que en plasma, sin embargo, ello implica un proceso de extracción de la muestra más invasivo.

5.4. Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación

El consumo de uvas pasas Moscatel Málaga parece ofrecer beneficios en salud en adultos mayores sanos, sin observarse efectos perjudiciales. No parece afectar negativamente al perfil glucémico.

Los resultados de este ensayo clínico muestran que el consumo diario de 50 g de uvas pasas mejora el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y la independencia en las actividades funcionales. Conocer la reducción del marcador inflamatorio IL-1 también es importante, no solo para el deterioro cognitivo sino para diversas enfermedades crónicas inflamatorias. Nuestro estudio no ha encontrado relación ninguna entre el perfil de lípidos y la glucosa y el consumo de polifenoles. Próximamente analizaremos la influencia de 50 g de uvas pasa Moscatel Málaga sobre la tensión arterial, el peso, las necesidades energéticas y los nutrientes de los participantes del estudio.

Una intervención nutricional con estas características, un producto disponible comercialmente y al que tiene acceso fácilmente toda la población, es útil y fácil de aplicar a la práctica clínica. A pesar de ello, son necesarios más estudios, con una mayor duración y un mayor número de participantes para evaluar los efectos de dicho consumo.

VI. Conclusiones

- La suplementación con flavanoles o estilbenos mejora la atención, la velocidad psicomotora, el recuerdo retardado y el reconocimiento de palabras. La acción sinérgica del conjunto de flavonoides mejora la memoria visual en pacientes sin patología cognitiva y la memoria de trabajo en pacientes con patología.
- Las uvas pasas, además de ser una de las frutas secas que caracteriza a nuestra dieta mediterránea, son una de las fuentes más ricas de polifenoles. De las 5 variedades analizadas, la uva Moscatel Málaga fue la que mayor contenido y variedad polifenólica. Concretamente 50 g de uva Moscatel Málaga aportan 9.99 mg de polifenoles (1.00 mg de ácidos hidroxicinamicos, 6.76 mg de flavanoles y 3.00 mg de flavonoles).
- El suplemento diario de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses mejora ligeramente el rendimiento cognitivo, concretamente la orientación, la capacidad visoespacial/ejecutiva, el lenguaje, la puntuación global del test de MoCA, el recuerdo inmediato y el recuerdo retardado. Además, muestra una ligera mejoría en la calidad de vida y las actividades funcionales.
- El suplemento diario de 50 g de uvas pasas Moscatel Málaga durante 6 meses disminuye la IL-1. Sin embargo, no se observan cambios significativos tras la suplementación en la glucosa, el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triglicéridos en plasma.

VII. Referencias bibliográficas

1. Palmer K, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund O, Nordberg A, Albert M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. Rev Med Int. 2004; 256 (3): 240-246.

2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Integral Alhzeimer y otras Demencias (2019-2023). Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Centro de Publicaciones; 2019.

3. Scheltens P, de Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021; 397: 1577–90.

4. El Gaamouch F, Liu K, Lin H yun, Wu C, Wang J. Development of grape polyphenols as multi-targeting strategies for Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2021; 1:147.

5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet. 2017; 390: 2673–734.

6. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de La Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175(7): 1094–103.

7. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid; 2017. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. [acceso 19 mayo 2023]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm

8. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. Neurologia. 2018;33(8): 491–8.

9. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2000; 15(11): 1021-7.

10. Sabbagh MN, Malek-Ahmadi M, Kataria R, Belden CM, Connor DJ, Pearson C, et al. The Alzheimer's questionnaire: A proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;22(3): 1015–21.

11. López Miquel J, Martí Agustí G. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Revista Española de Medicina Legal. 2011;37(3): 122–7.

12. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive tests to detect dementia a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015;175(9): 1450–8.

13. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Mendez-Sánchez R, Santos-Buelga C, Recio-Rodríguez JI. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. Antioxidants. 2022; 11:1549

14. Ballarín-Naya Lucía, Malo Sara, Moreno-Franco Belén. Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática. Rev. Esp. Salud Publica [Internet]. 2021 [acceso 2 enero 2019]; 95: e202102032. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113557272021000100191&lng=es

15. Sánchez Martín JA. PACID: intervención y estimulación en estimulación cognitiva [Internet]. Salamanca: CRE Alzheimer Salamanca. Instituto de Mayores y Servicios

Sociales (Imserso). Ministerio de Derechos Sociales y Agenda; 2015 [acceso 4 enero 2019]. Disponible en: https://blogcrea.imserso.es/-/pacid-intervenci%C3%B3n-e-investigaci%C3%B3n-en-estimulaci%C3%B3n-cognitiva

16. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. Nutrients. 2021;13.

17. Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, Michel JP, Gold G, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: The same comorbidities but poorer functional and nutritional status. Age Ageing. 2008;37(1): 83–9.

18. Guerin O, Soto M, Brocker P, Robert P, Benoit M, Vellas B. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). J Nutr Health Aging. 2005;9: 81–4.

19. León MP, Alcolea E. Estado nutricional en personas mayores y su influencia sobre el deterioro cognitivo y la demencia. Rev Psicogeriatría. 2016;6(3): 99–109.

20. Grant WB. Using Multicountry Ecological and Observational Studies to Determine Dietary Risk Factors for Alzheimer's Disease. J Am Coll Nutr. 2016;35: 476–89.

21. Huhn S, Kharabian Masouleh S, Stumvoll M, Villringer A, Witte A v. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. Front Aging Neurosci. 2015;7: 132.

22. Gustafson DR, Clare Morris M, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K. New perspectives on Alzheimer's disease and nutrition. J Alzheimer's Dis. 2015;46: 1111–27.

23. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Sci Rep. 2017;7: 41317.

24. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2014;39: 271–82.

25. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, et al. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension-and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: The Cache County Study on Memory, Health and Aging. Am J Clin Nutr. 2013;98(5): 1263–71.

26. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin PH, Liao L, et al. Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. Neurology. 2019;92(3): 212–23.

27. Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo. Nutr Hosp. 2016;33: 49–52.

28. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. Alzheimers Dement. 2015;11(9): 1015–22.

29. Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Chutorański D, Wydrych M, Długosz J, Wojda U. Western Diet Induces Impairment of Liver-Brain Axis Accelerating Neuroinflammation and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. Front Aging Neurosci. 2021;13.

30. Kwok TCY, Lam LCW, Sea MMM, Goggins W, Woo J. A randomized controlled trial of dietetic interventions to prevent cognitive decline in old age hostel residents. Eur J Clin Nutr. 2012;66(10): 1135–40.

31. Berr C, Portet F, Carriere I, Akbaraly TN, Feart C, Gourlet V, et al. Olive oil and cognition: Results from the three-city study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(4): 357–64.

32. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, Julián BS, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(12): 1318-25

33. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fletcher A, Richards M, Uauy R. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: baseline data from the Opal Study. J Nutr Health Aging. 2009;13: 198–202.

34. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ. 2002;325: 932–3.

35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Cosumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60: 940–6.

36. Bolling BW, Chen CYO, McKay DL, Blumberg JB. Tree nut phytochemicals: Composition, antioxidant capacity, bioactivity, impact factors. A systematic review of almonds, Brazils, cashews, hazelnuts, macadamias, pecans, pine nuts, pistachios and walnuts. Nutr Res Rev. 2011;24: 244–75.

37. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose–response meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2017;32(1): 31–42.

38. Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence. Expert Rev Neurother. 2011;11: 677–708.

39. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390: 2673–734.

40. Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: A decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. J Alzheimers Dis. 2015;43: 739–55.

41. Hill E, Goodwill AM, Gorelik A, Szoeke C. Diet and biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Neurobiol Aging. 2019;76: 45–52.

42. Beecher GR. Antioxidant Food Supplements in Human Health. Packer L, Hiramatsu M, Yoshikawa T, editors. San Diego: Academic Press; 1999. 269–281 p.

43. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Revisión Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr Hosp. 2012;27(1): 76–89.

44. Lizzette M. Polifenoles: compuestos bioactivos con efectos benéficos en la prevención de diabetes tipo 2. RED CieN. 2019;1(3).

45. Aguilera M, Reza MC, Chew R, Meza JA. Propiedades funcionales de las antocianinas. Rev Ciencias Biológicas y de la Salud. 2011;13(2): 16-22

46. Van der Sluis A, Dekker M, de Jager A, Jongen WM. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple: effect of cultivar, harvest year, and storage conditions. J Agric Food Chem. 2001;49: 3606–13.

47. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Pérez-Jiménez J, Martínez-González MA, Covas MI, Corella D, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: The PREDIMED study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(10): 953–9.

48. Karam J, del Mar Bibiloni M, Tur JA. Polyphenol estimated intake and dietary sources among older adults from Mallorca Island. PLoS One. 2018;13(1).

49. Wisnuwardani RW, De Henauw S, Androutsos O, Forsner M, Gottrand F, Huybrechts I, et al. Estimated dietary intake of polyphenols in European adolescents: the HELENA study. Eur J Nutr. 2019;58(6): 2345–63.

50. Jaganath IB, Crozier A. Dietary flavonoids and phenolic compounds. In: Fraga CG, editor. Plant phenolics and human health. Hoboken: John Wiley and Sons. 2010; 1–49.

51. Ammar A, Trabelsi K, Müller P, Bouaziz B, Boukhris O, Glenn JM, et al. The effect of Polyphenol-rich interventions on cognitive functions and neuroprotective measures in healthy aging adults: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2020;9

52. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1-3 [Internet]. 2006 [acceso 23 diciembre 2022]; Disponible en: https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/83/2/355/4650021

53. Atmaca N, Atmaca HT, Kanici A, Anteplioglu T. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity in rats. Food Chem Toxicol. 2014;70: 191–7.

54. Guo R, Li W, Liu B, Li S, Zhang B, Xu Y. Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose-induced oxidative stress and cell proliferation in vitro. Med Sci Monit Basic Res. 2014;20: 82–92.

55. Kennedy DO. Polyphenols and the human brain: Plant “Secondary Metabolite” ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. Adv Nutr. 2014;5: 515–33.

56. Sandhu K v., Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. Translational Research. Mosby Inc. 2017;179: 223–44.

57. Spencer JPE. Flavonoids and brain health: Multiple effects underpinned by common mechanisms. Genes and Nutrition. 2009;4: 243–50.

58. Tomás-Barberán FA. Los polifenoles de los alimentos y la salud. Alim. Nutri. Salud. 2003;10(2): 41-53

59. Arias-Sánchez RA, Torner L, Fenton Navarro B. Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023;28

60. D’Archivio M, Filesi C, Varì R, Scazzocchio B, Masella R. Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. Int J Mol Sci. 2010;11: 1321–42.

61. Pérez-Jiménez J. Potential of dietary extractable and non-extractable polyphenols in the prevention of cardiometabolic diseases. ANALES RANM. 2020;136(03): 298–307.

62. Nieves García-Casal M, Pons-Garcia HE. Artículos Dieta e inflamación. An Venez Nutr. 2014;27

63. García I, García L, Gómez MA, Rodríguez E, Agudo C, González J, et al. Effects of Cocoa-Rich Chocolate on Blood Pressure, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2020;12(6): 1758–74.

64. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Rev Gastroenterol Mex. 2013;78: 240–8.

65. Zeng P, Fang M, Zhao H, Guo J. A network pharmacology approach to uncover the key ingredients in Ginkgo Folium and their anti-Alzheimer's disease mechanisms. Aging. 2021;13(14): 18993–9012.

66. Firuzi O, Moosavi F, Hosseini R, Saso L. Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols. Drug Des Devel Ther. 2015;23.

67. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(3): 841.

68. Zhang Z, Zhang Y, Li J, Fu C, Zhang X. The Neuroprotective Effect of Tea Polyphenols on the Regulation of Intestinal Flora. 2021;26(12): 3692.

69. Baek SC, Park MH, Ryu HW, Lee JP, Kang MG, Park D, et al. Rhamnocitrin isolated from Prunus padus var. seoulensis: A potent and selective reversible inhibitor of human monoamine oxidase A. Bioorg Chem. 2019;83: 317–25.

70. del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. Antioxid Redox Signal. 2013;18: 1818–92.

71. Kim J, Shim J, Lee CY, Lee KW, Lee HJ. Cocoa phytochemicals: Recent advances in molecular mechanisms on health. Rev Food Sci Nutr. 2014;54: 1458–72.

72. Mastroiacovo D, Kwik-Uribe C, Grassi D, Necozione S, Raffaele A, Pistacchio L, et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: The cocoa, cognition, and aging (CoCoA) study randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2015;101(3): 538–48.

73. Desideri G, Kwik-Uribe 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.

74. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatar ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: A pilot study. J Altern Complement Med. 2018;24(7): 725–32.

75. Evans HM, Howe PRC, Wong RHX. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. Nutrients. 2017;9(1).

76. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, et al. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. Front Neurosci. 2017;11.

77. Ide K, Yamada H, Takuma N, Kawasaki Y, Harada S, Nakase J, et al. Effects of green tea consumption on cognitive dysfunction in an elderly population: A randomized placebo-controlled study. Nutr J. 2016;15(1).

78. Dueñas M, Cueva C, Muñoz-González I, Jiménez-Girón A, Sánchez-Patán F, Santos-Buelga C, et al. Studies on modulation of gut microbiota by wine polyphenols: From isolated cultures to omic approaches. Antioxidants. 2015;4.

79. Teng H, Chen L. Polyphenols and bioavailability: an update. Rev Food Sci Nutr. 2019;59(13): 2040–51.

80. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. Nutrients. 2010;2: 1231–46.

81. Medina-Remón A, Casas R, Tressserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. Br J Clin Pharmacol. 2017;83: 114–28.

82. Arroyo-García R, Ruiz-García L, Bolling L, Ocete R, López MA, Arnold C, et al. Multiple origins of cultivated grapevine (Vitis vinifera L. ssp. sativa) based on chloroplast DNA polymorphisms. Mol Ecol. 2006;15(12): 3707–14.

83. Cantos E, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC-DAD-MS-MS. J Agric Food Chem. 2002;50(20): 5691–6.

84. Humana Dietética N, Aubets-Fusté M, Mach N. Revista Española de Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2013;17

85. Mazzanti G, di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. Archives of Toxicology. Springer Verlag; 2015;89: 1175–91.

86. Kim Y, Hertzler SR, Byrne HK, Mattern CO. Raisins are a low to moderate glycemic index food with a correspondingly low insulin index. Nutr Res. 2008;28(5): 304–8.

87. Keast DR, O'Neil CE, Jones JM. Dried fruit consumption is associated with improved diet quality and reduced obesity in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. Nutr Res. 2011;31(6): 460–7.

88. Karadeniz F, Durst RW, Wrolstad RE. Polyphenolic composition of raisins. J Agric Food Chem. 2000;48(11): 5343–50.

89. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. Lipids Health Dis. 2008;7.

90. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. Nat Rev Nephrol. 2021;17(10): 639–54.

91. Bergantin LB. Hypertension, Diabetes and Neurodegenerative Diseases: Is there a Clinical Link through the Ca2+/cAMP Signalling Interaction? Curr Hypertens Rev. 2019;15(1): 32–9.

92. Zhang S, Xue R, Hu R. The neuroprotective effect and action mechanism of polyphenols in diabetes mellitus-related cognitive dysfunction. Eur J Nutr. 2020;59(4): 1295–311.

93. Xu Y, Simon JE, Welch C, Wightman JD, Ferruzzi MG, Ho L, et al. Survey of Polyphenol Constituents in Grapes and Grape-Derived Products. J Agric Food Chem. 2011;59(19): 10586–93.

94. Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. Br J Nutr. 2010;103(5): 730–4.

95. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, Stein AL, Wightman JD, Shidler MD, et al. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. J Agric Food Chem. 2012;60(23): 5736–42.

96. Haskell-Ramsay CF, Stuart RC, Okello EJ, Watson AW. Cognitive and mood improvements following acute supplementation with purple grape juice in healthy young adults. Eur J Nutr. 2017;56(8): 2621–31.

97. Ono K, Condron MM, Ho L, Wang J, Zhao W, Pasinetti GM, et al. Effects of Grape Seed-derived Polyphenols on Amyloid β-Protein Self-assembly and Cytotoxicity. J Biol Chem. 2008;283(47): 32176–87.

98. Hayden EY, Yamin G, Beroukhim S, Chen B, Kibalchenko M, Jiang L, et al. Inhibiting amyloid β-protein assembly: Size–activity relationships among grape seed-derived polyphenols. J Neurochem. 2015;135(2): 416–30.

99. Wang J, Ho L, Zhao W, Ono K, Rosensweig C, Chen L, et al. Grape-Derived Polyphenolics Prevent A Oligomerization and Attenuate Cognitive Deterioration in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. J Neurosci. 2008;28(25): 6388–92.

100. Ho L, Yemul S, Wang J, Pasinetti GM. Grape Seed Polyphenolic Extract as a Potential Novel Therapeutic Agent in Tauopathies. J Alzheimers Dis. 2009;16(2): 433–9.

101. Munguia L, Rubio-Gayosso I, Ramirez-Sanchez I, Ortiz A, Hidalgo I, Gonzalez C, et al. High flavonoid cocoa supplement ameliorates plasma oxidative stress and inflammation levels while improving mobility and quality of life in older subjects: a double blind randomized clinical trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019;74(10): 1620-1627.

102. Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Rodriguez-Sanchez E, Tamayo-Morales O, Maderuelo-Fernandez JA, et al. Cocoa-rich chocolate and quality of life in postmenopausal women: A randomized clinical trial. Nutrients. 2020;12(9): 1–12.

103. O'connor PJ, Caravalho AL, Freese EC, Cureton KJ. Grape Consumption's Effects on Fitness, Muscle Injury, Mood, and Perceived Health. [Internet]. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2013;23(1): 57-64

104. Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Pablos-Hernández MC, Méndez-Sánchez R, Ayuda Duran B, González-Sánchez J, et al. Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults. Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2023;15(12): 2811.

105. Garcia-Yu IA, Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Maderuelo-Fernandez JA, et al. Effects of cocoa-rich chocolate on cognitive performance in postmenopausal women. A randomised clinical trial. Nutr Neurosci. 2022;25(6): 1147–58.

106. López Miquel J, Martí Agustí G. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Rev Esp Med Legal. 2011;37(3): 122–7.

107. Galdona N, Buiza C, Etxeberria I, Urdoneta E, González M.F, Etxaniz A. Validación de la prueba de aprendizaje verbal-auditivo de rey (AVLT) al castellano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42: 64–198.

108. Goodglass H, Kaplan E. Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. Panamericana. Spain; 1986.

109. Lozano M, Hernández M, Turró O, Pericot I, López S, Vilalta J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. Real Invest Demenc. 2009;43: 4–11.

110. Carrera Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). Rev Enferm Trab. 2017;7(11): 49–54.

111. Caballero FF, Miret M, Power M, Chatterji S, Tobiasz-Adamczyk B, Koskinen S, et al. Validation of an instrument to evaluate quality of life in the aging population: WHOQOL-AGE. Health Qual Life Outcomes. 2013;11(1):117.

112. Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQoI 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. Qual Life Res. 1998;7(4): 311–22.

113. Olazaran J, Mouronte P, Bermejo F. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. Neurología. 2005;20(8): 395–401.

114. Pfeffer R, Kurosaki T, Harrah C, Chance J, Filos SJ. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982;37(3): 323–9.

115. Rodrigo-Gonzalo MJ, Recio-Rodríguez JI, Méndez-Sánchez R, Pablos-Hernández MC, González-Ramírez A, González-Sánchez J, et al. Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial. BMC Geriatr. 2023;23: 182.

116. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. American Medical Association. 2013;310: 2191–4.

117. Hung CW, Chen YC, Hsieh WL, Chiou SH, Kao CL. Ageing and neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev. 2010;9: 36–46.

118. Veronica Witte A, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. Journal of Neuroscience. 2014;34(23): 7862–70.

119. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr. 2004;79(5): 727–47.

120. Medina-Remón A, Casas R, Tressserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. Br J Clin Pharmacol. Blackwell Publishing Ltd; 2017;83: 114–28.

121. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function. A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2015;7(9): 7651–75.

122. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2017;14(1): 1.

123. 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(5): 451–8.

124. Lee J, Torosyan N, Silverman DH. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. Exp Gerontol. 2017;87: 121–8.

125. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter H, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. Nat Neurosci. 2014;17(12): 1798–803.

VIII. Anexos

Anexo I. Calendario de recogida de tomas de las uvas pasas de la intervención

Nª ID _ _ _

Septiembre 2021

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
		1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____			

Nª ID _ _ _

Octubre 2021

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
				1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____

Nª ID _ _ _

Noviembre 2021

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____					

Nª ID _ _ _

Diciembre 2021

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
		1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____		

Nª ID _ _ _

Enero 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
					1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____

Nª ID _ _ _

Febrero 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____						

Nª ID _ _ _

Marzo 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
	1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____			

Nª ID _ _ _

Abril 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
				1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	

Nª ID _ _ _

Mayo 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
						1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____

Nª ID _ _ _

Junio 2022

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	1 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	2 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	3 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	4 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	5 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
6 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	7 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	8 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	9 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	10 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	11 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	12 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
13 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	14 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	15 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	16 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	17 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	18 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	19 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
20 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	21 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	22 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	23 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	24 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	25 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	26 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____
27 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	28 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	29 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	30 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____	31 Toma uvas pasas ☐ Hora: _____		

Anexo II. Consejo breve dietético

Recomendaciones generales para una dieta equilibrada

Una dieta equilibrada debe ser variada y contener todo tipo de alimentos básicos.

- Consuma verduras, pan y patatas todos los días.
- Coma fruta fresca todos los días.
- Comer legumbres al menos dos veces por semana.
- Tomar aceite de oliva como grasa principal de la dieta, tanto para cocinar como para aliñar.
- Tomar leche o yogures o quesos desnatados a diario.
- Comer pescado varias veces por semana, blanco y azul.
- Las grasas son necesarias para una correcta alimentación, pero no se exceda en el consumo de carnes animales muy grasas. Elija en su lugar carnes magras sin mucha grasa y cómalas 2 ó 3 veces por semana.
- No tome grandes cantidades de sal ni alimentos salados. Utilice ajo, cebolla, vinagre, limón o hierbas aromáticas para condimentar como alternativa a la sal.
- Beba unos dos litros de agua al día.
- Debe reducir al máximo los dulces, la bollería, la comida rápida y los refrescos.

Anexo III. Consentimiento informado y la hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado.

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Su participación es voluntaria. Por favor, tómese el tiempo que necesite para leer la siguiente información y consultar lo que desee. Pregúntele al investigador de este estudio si hay algo que no le queda claro o si desea obtener más información.

Objetivo del estudio

El objetivo del estudio es analizar el efecto de un suplemento en la dieta de 50 gramos de uvas pasas, un alimento rico en polifenoles, durante 6 meses en la mejora de los rendimientos cognitivos, factores de riesgo cardiovasculares y marcadores inflamatorios de una población mayor o igual a 70 años sin deterioro cognitivo.

Este estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Salamanca.

Procedimientos del estudio y posibles riesgos y molestias

El investigador valorará si usted es un candidato adecuado para este estudio. Una vez usted haya otorgado el consentimiento y el investigador haya verificado que cumple los criterios para participar en el presente estudio, se le harán unas preguntas sobre su salud, alimentación y se realizarán varias exploraciones para la determinación de datos clínicos para el estudio.

Durante la realización del estudio Ud. tendrá que realizar una visita inicial y dos visitas de evaluación o seguimiento a los 6 y 9 meses, donde se evaluarán los rendimientos cognitivos (atención, funciones ejecutivas, memoria verbal, memoria de trabajo y lenguaje) mediante una breve batería de preguntas y la calidad de vida a través del cuestionario WHOQol- AGE y EUROQOL-5D. También se medirá la presión arterial, la glucemia y la composición corporal.

La participación en este estudio no producirá ninguna molestia y no implica riesgo alguno para la salud.

Su participación en este estudio conlleva la obtención y utilización de muestras biológicas con fines de investigación para lo que se observará la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, normativas que garantizan el respeto a los derechos que le asisten. Al firmar este documento, usted acepta que se utilicen sus muestras para los fines de este estudio de investigación.

Si decide participar en el estudio, se obtendrán 3 muestras de sangre (en la primera visita, a los 6 meses y a los 9 meses) y la cantidad extraída en cada análisis será de 4 ml de sangre. Para la mayoría de las personas, las punciones con agujas para la extracción de sangre no suponen ningún problema. Sin embargo, aunque muy raramente, pueden provocar un pequeño sangrado, hematomas, molestias, infecciones y/o dolor en el punto de extracción de sangre.

A partir de la muestra donada, se estudiarán diferentes marcadores de inflamación en el laboratorio del área "Nutrición y Bromatología" de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

Las muestras estarán asociadas a un código que solo podrán relacionar con Ud el equipo investigador. Tanto sus muestras como sus datos se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autorizadas.

Las muestras se archivarán y quedarán custodiadas conforme a la normativa vigente, por un periodo máximo de 12 meses, en las instalaciones del área "Nutrición y Bromatología" de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. Pasado ese tiempo, se procederá a su destrucción.

Toda la información generada en este estudio se almacenará codificada y se empleará exclusivamente para los fines aquí especificados.

Participación y retirada voluntarias

Usted puede decidir libremente si desea o no tomar parte en este estudio, la participación es totalmente voluntaria. Si decide participar, sigue teniendo la posibilidad de retirarse en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin penalización alguna, ni consecuencias negativas para Ud. Si cambiara de opinión en relación con sus muestras o

datos, tiene derecho a solicitar su destrucción o anonimización a través de su investigador. No obstante, debe saber que los datos que se hayan obtenido en los análisis realizados hasta ese momento podrán ser utilizados para los fines solicitados y podrán conservarse en cumplimiento de las obligaciones legales.

Posibles beneficios

El beneficio para usted consistirá en conocer su presión arterial, composición corporal, glucemia y determinados marcadores de inflamación. Además, a través de cuestionaros validados conocerá su rendimiento cognitivo, nivel de actividad física, calidad de vida y actividades de la vida diaria. La información que se obtenga de este proyecto de investigación puede contribuir al avance médico y podría ayudar a otros pacientes en el futuro. No percibirá ningún beneficio económico por la donación de las muestras y la cesión de los datos proporcionados, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación efectuada.

Protección de datos y confidencialidad

Toda la información sobre sus resultados se tratará de manera estrictamente confidencial. El equipo investigador asume la responsabilidad en la protección de datos de carácter personal. Tanto sus muestras como sus datos se mantendrán bajo las condiciones de seguridad adecuadas y se garantiza que los sujetos no podrán ser identificados a través de medios considerados razonables por personas distintas a las autoridades.

Si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los participantes de esta investigación. El equipo investigador es responsable del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, actualmente la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de forma que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo el equipo investigador podrá relacionar dichos datos con usted.

El equipo investigador analizará sus datos basándose en el interés público y/o legítimo de lograr las finalidades del estudio. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el equipo investigador para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Para ejercer sus derechos, diríjase al equipo investigador cuyos datos se especifican al final de este documento. Asimismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Información sobre resultados

En el caso de que usted lo solicite, al final del estudio y de acuerdo con el artículo 27 de la Ley 17/2007 de investigación Biomédica, se le podrá facilitar información sobre los resultados de este trabajo de investigación.

Datos de contacto del equipo investigador

Nombre: María José Rodrigo Gonzalo

Teléfono: 667825270

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado.

Yo (Nombre y Apellidos) _____

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el/la investigador/a _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio.

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que tenga ninguna repercusión negativa

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

_____ _____

Firma del participante Fecha

_____ _____

Nombre y firma del investigador Fecha

Anexo IV. Cuaderno de recogida de datos

Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado.

***ID participante (3 cifras)** _____

***Fecha de visita** ___ / ___ / _____

***Fecha de nacimiento** ___ / ___ / _____

***Visita**

- ☐ Basal
- ☐ Seguimiento 3 meses
- ☐ Seguimiento 6 meses

***Sexo**

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

***Grupo de investigación**

- ☐ Control
- ☐ Intervención

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS (Basal)

***Estado civil**

- ☐ Soltero/a
- ☐ Separado/a
- ☐ Otros (comunidades religiosas…)
- ☐ Casado/a
- ☐ Viudo/a

***Número de hijos** _____

***¿Cuántas personas viven con usted?** (incluyéndose a usted misma) _____

***¿Cuánto tiempo hace que se jubiló?** (Número de años) _____

***¿Cuál ha sido su última profesión?** _____

***Clase social** (CNO-2011) _____

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

- ☐ Doctorado/máster/
- ☐ Licenciado/Diplomado
- ☐ Secundaria/Bachillerato/FP
- ☐ Estudios primaria
- ☐ No sabe leer ni escribir

ANTECEDENTES PERSONALES (Basal y 6 meses)

***Dislipemia** ☐ No ☐ Si ***Depresión/Ansiedad** ☐ No ☐ Si

***Hipertensión** ☐ No ☐ Si ***Covid** ☐ No ☐ Si

***¿Usted diría que suele tener estrés?** ☐ No ☐ Si

***¿Usted diría que tiene pérdida de memoria?** ☐ No ☐ Si

***Tratamiento farmacológico**

Antiagregantes ☐ No ☐ Si

Anticoagulantes ☐ No ☐ Si

Hipolipemiantes ☐ No ☐ Si

Antihipertensivos ☐ No ☐ Si

Ansiolíticos ☐ No ☐ Si

Antidepresivos ☐ No ☐ Si

Antiepilépticos ☐ No ☐ Si

Analgésicos narcóticos ☐ No ☐ Si

Antihistamínicos ☐ No ☐ Si

Consumo de alcohol (en los últimos 7 días)

***Vino:**

Vino tinto (100cc): _____ Tipo (Joven, crianza, reserva y gran reserva): _____

Otros vinos (100cc): _____Tipo: _____

***Cervezas**

Botellín (125cc) _____

Caña (200cc) _____

Mediana (330cc) _____

***Copas** (coñac, whisky, vodka, otros licores…)

Copas (50cc) _____

Chupitos (25cc) _____

Consumo de tabaco

***¿Fuma usted actualmente?**

☐ Nunca fumador ☐ Exfumador de más de 1 año ☐ Exfumador de 0 a 1 año

☐ Fumador ocasional ☐ Fumador habitual

Sólo para fumadores y exfumadores:

***¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar?** _____

***¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar?** _____

***Aproximadamente ¿cuántos cigarrillos fuma o fumaba al día?** _____

ANTECEDENTES FAMILIARES (Basal y 6 meses)

***¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha tenido o tiene deterioro cognitivo?**

☐ No ☐ Sí ¿Quién? _____ Edad de inicio _____

EXPLORACIÓN FÍSICA (Basal y 6 meses)

***Talla** _____ cm ***Peso** _____ Kg (1 dec)

***Circunferencia de cintura** _____ cm ***Circunferencia de cadera** _____ cm

***Presión Arterial y Frecuencia cardiaca**

1ª Toma		2ª Toma		3ª Toma	
PAS Dcha	PAD Dcha	PAS Dcha	PAD Dcha	PAS Dcha	PAD Dcha
FC Dcha		FC Dcha		FC Dcha	
PAS Izq	PAD Izq	PAS Izq	PAD Izq	PAS Izq	PAD Izq
FC Izq		FC Izq		FC Izq	

DATOS DE LABORATORIO (Basal y 6 meses)

***Fecha de extracción** ____ / ____ / _____

***Glucosa en ayunas** (mg/dL) _____

***Colesterol total** (mg/dL) _____

***Triglicéridos totales** (mg/dL) _____

***Colesterol HDL** (mg/dL) _____

***Colesterol LDL** (mg/dL) _____

***Marcadores inflamatorios**

☐ Basal

☐ 6 meses

MINI EXAMEN COGNOSCITIVO (MMSE)

1. ¿En qué año estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
2. ¿En qué estación del año estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
3. ¿En qué día de la semana estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
4. ¿Qué día (número) es hoy? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
5. ¿En qué mes estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto

ORIENTACIÓN TEMPORAL (puntos) _____/ **5**

6. ¿En qué provincia estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
7. ¿En qué país estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
8. ¿En qué pueblo o ciudad estamos? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
9. ¿En qué lugar estamos en este momento? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
10. ¿Se trata de un piso o de una planta baja? ☐ Correcto ☐ Incorrecto

ORIENTACIÓN ESPACIAL (puntos) _____/ **5**

11. Repita estas 3 palabras: PESETA - CABALLO - MANZANA. Acuérdese de ellas porque me las tendrá que repetir más adelante.
☐ 3 Aciertos ☐ 2 Aciertos ☐ 1 Acierto ☐ Incorrecto

RECUERDO Y FIJACIÓN (puntos) _____/ **3**

12. Si tiene 30 euros y me da 3 ¿cuántas le quedan? Y si me da 3 (hasta 5 restas)
☐ 5 Aciertos ☐ 4 Aciertos ☐ 3 Aciertos ☐ 2 Aciertos ☐ 1 Acierto ☐ Incorrecta

ATENCIÓN Y CÁLCULO (puntos) _____/ **5**

13. ¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?
☐ 3 Aciertos ☐ 2 Aciertos ☐ 1 Acierto ☐ Incorrecto

MEMORIA (puntos) ____/ **3**

14. Mostrar un bolígrafo ¿Qué es esto? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
15. Mostrar un reloj ¿Qué es esto? ☐ Correcto ☐ Incorrecto
16. Repita esta frase "En un trigal había cinco perros" ☐ Correcto ☐ Incorrecto

NOMINACIÓN Y REPETICIÓN (puntos) ____/ **3**

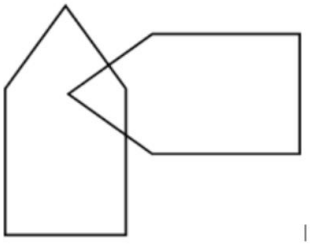
17. Ahora haga lo que le digo: "Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo encima de la mesa".

☐ 3 Aciertos ☐ 2 Aciertos ☐ 1 Acierto ☐ Incorrecto

18. Haga lo que aquí escribo ("Cierre los ojos") ☐ Correcto ☐ Incorrecto

19. Ahora escriba una frase, la que quiera en este papel ☐ Correcto ☐ Incorrecto

20. Copie el siguiente dibujo ☐ Correcto ☐ Incorrecto

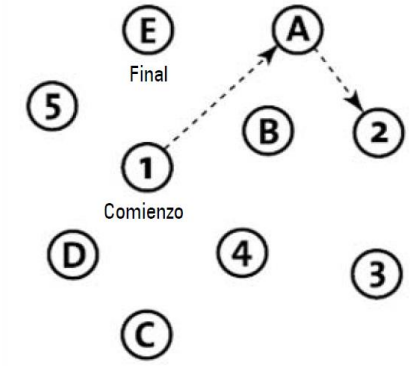


COMPRENSIÓN, LECTURA, ESCRITURA Y DIBUJO (puntos) ____/ **6**

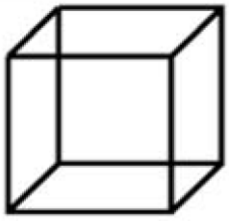
TEST MINI-MENTAL (puntos totales): _____/ **30**

TEST DE MOCA (MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT)

1.Me gustaría que dibuje una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético. Comience aquí (*señale el 1*) **y dibuje una línea hacia la letra A y a continuación hacia el 2** (*etc*) **y termine aquí** (*señale la E*) (1 pto).

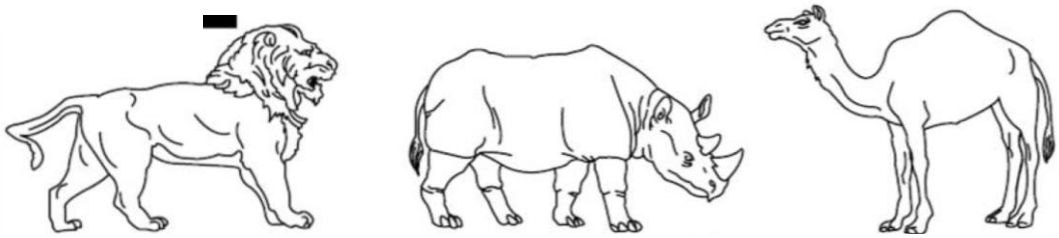


2. Me gustaría que copie este dibujo de la manera más precisa posible (1 pto).



3. Ahora me gustaría que me dibuje un reloj , que incluya todos los números y que marque las 11 y 10" (C + N + A 3 ptos).

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA (puntos): ____/ **6**



IDENTIFICACIÓN (puntos): ____/ **3**

5. Esta es una prueba de memoria. Le voy a leer una lista de palabras que debe recordar. Escuche con atención y, cuando yo termine, me gustaría que me diga todas las palabras que pueda recordar, en el orden que desee (2 intentos). ***Al final del segundo intento:*** **"Debe recordar estas palabras y más tarde me las tendrá que repetir".**

	ROSTRO	SEDA	IGLESIAS	CLAVEL	ROJO
1º Intento					
2ª Intento					

MEMORIA: sin puntos

6. Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que repita estos números en el mismo orden en el que yo los he dicho: 2 - 1 - 8 - 5 - 4

7. Le voy a leer una serie de números, y cuando haya terminado, me gustaría que repita los números en el orden inverso al que yo los he dado: 7 - 4 - 2

ATENCION (puntos): ____/ **2**

8. Voy a leerle una serie de letras. Cada vez que diga la letra "A", dé un golpecito con la mano. Cuando diga una letra que no sea la "A", no dé ningún golpecito (1 pto si < 2 fallos): F – B – A – C – M – N – A – A – J – K – L – B – A – F – A – K – D – E – A – A – A – J – A – M – O – F – A – A – B

9. Ahora me gustaría que calcule 100 menos 7 y así sucesivamente, continúe restando 7 a la cifra anterior, hasta que le pida que pare (4 o 5 bien: 3 ptos / 2 o 3 bien: 2 ptos / 1 bien: 1 pto)**:** 100 93 86 79 72 65

CONCENTRACIÓN (puntos): ____/ **4**

10. Ahora le voy a leer una frase y me gustaría que la repitiera a continuación (1 pto)**:** "El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala" **Ahora le voy a leer una segunda frase y usted la va a repetir a continuación** (1 pto)**:** "Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida"

11. Me gustaría que me diga el mayor número posible de palabras que comiencen por la que letra que le diga. Puede decir cualquier tipo de palabra, excepto nombres propios, números, conjugaciones verbales (por ejemplo meto, metes, mete…) y palabras de la misma familia (por ejemplo manzana, manzano…). Le pediré que pare al minuto. ¿Está preparado? Diga el mayor número de palabras que comiencen por la letra "F" (1 pto si ≥ 11) **.**

_____ _____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____

LENGUAJE (puntos): ____/ **3**

12. ¿En qué se parecen una manzana y una naranja? (son dos frutas).

¿En que se parecen **un tren y una bicicleta?** Correcto ☐ Incorrecto ☐

¿En qué se parecen **un reloj y una regla?** Correcto ☐ Incorrecto ☐

SIMILITUDES (puntos): ____/ **2**

13. Antes le leí una serie de palabras y le pedí que las recordase. Dígame ahora todas las palabras de las que se acuerde.
-13.1. Ahora le leeré una serie de pistas de categoría.
-13.2. Ahora le diré una serie de respuestas posibles para que identifique la palabra que le dije con anterioridad.

	ROSTRO	SEDA	IGLESIAS	CLAVEL	ROJO
Recuerdo sin pistas					
Pista de categoría	Parte del cuerpo	Tela	Edificio	Flor	Color
Pista elección múltiple	Nariz Rostro Mano	Lana Algodón Seda	Iglesia Escuela Hospital	Rosa Clavel Tulipán	Rojo Azul Verde

RECUERDO DIFERIDO solo sin pistas (puntos): ____/ **5**

14. Dígame en qué día estamos hoy:
Día de la semana: ☐ Correcto ☐ Incorrecto Día del mes: ☐ Correcto ☐ Incorrecto
Mes: ☐ Correcto ☐ Incorrecto Año: ☐ Correcto ☐ Incorrecto
Dígame en qué lugar y localidad estamos:
Lugar: ☐ Correcto ☐ Incorrecto Localidad: ☐ Correcto ☐ Incorrecto

ORIENTACIÓN (puntos): ____/ **6**

TEST MOCA (puntos totales): _____/ **30**
Añadir 1 pto si tiene ≤ 12 años de estudio

FLUIDEZ CATEGORIAL

"Dígame todos los **animales** que sepa hasta que yo le diga basta"

_____ _____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____ _____

Número de palabras: _____

FLUIDEZ FONOLÓGICA

"Dígame todas las **palabras** que empiecen por la letra **F**"

_____ _____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____ _____

_____ _____ _____ _____ _____ _____

Número de palabras: _____

TRAIL MAKING

TRAIL MAKINGTEST A

"Me gustaría que dibujase una línea uniendo los círculos según el orden numérico" (*dar test*).

Tiempo (sg): _____

Número de errores: _____

TRAIL MAKING TEST B

"Me gustaría que dibuje una línea alternando entre cifras y letras, respetando el orden numérico y el orden alfabético" (*dar test)*

Tiempo (sg): _____

Número de errores: _____

TEST DE APRENDIZAJE AUDITIVO VERBAL DEL REY

Le voy a leer una serie de palabras que luego debe recordar. No importa si no recuerda las palabras en el mismo orden.

Lista A

	Tras 1ª repetición	Tras 2ª repetición	Tras 3ª repetición	Tras 4ª repetición	Tras 5ª repetición	Recuerdo demorado
Tambor						
Cortina						
Campana						
Café						
Escuela						
Padre						
Luna						
Jardín						
Sombrero						
Campesino						
Nariz						
Pavo						
Color						
Casa						
Río						
Total de palabras recordadas						

Ahora le voy una lista de palabras, me debe ir indicando si la palabra que escucha estaba o no en la lista que anterior le leí cinco veces

LISTA B

TAMBOR – FLOR – TREN – CORTINA – BOSQUE – CAMPANA – CHIMENEA – SAL – MANZANA – CAFÉ – BOTÓN – ESCUELA – PADRE – RANA – LLAVE – LUNA – ORO – JARDÍN – LIBRO – SOMBRERO – BIBERÓN – CAMPESINO – GUITARRA – ARMARIO – NARIZ – BOTELLA – PAVO – COLOR – CASA – RÍO

Número de palabras recordadas: _____ / 15

IPAQ (CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDADES FÍSICAS) (Basal y 6 meses)

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 dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

Indique cuántos minutos por día _____

☐ No sabe/ no está seguro

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 intensa *(pase a la pregunta 5)*

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

Indique cuántos minutos por día _____

☐ No sabe/ no está seguro

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

Días por semana (indique el número) _____

☐ Ninguna actividad física intensa *(pase a la pregunta 7)*

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

Indique cuántos minutos por día _____

☐ No sabe/ no está seguro

7. Durante los último 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado un día hábil?

Indique cuántas horas por día _____ Indique cuántos minutos por día _____

☐ No sabe/ no está seguro

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA WHOQOL – BREF

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste todas las preguntas. Si no está seguro/a de qué respuesta dar a una pregunta escoja la que le parezca la más apropiada. A veces, ésta puede ser la primera respuesta que le viene a la cabeza. Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida durante las dos últimas semanas. Por ejemplo, pensando en las dos últimas semanas:

	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Totalmente
1. ¿Cómo calificaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5
2. ¿Cómo de satisfecho está con su audición, visión u otros sentidos en general?	1	2	3	4	5
3. ¿Cómo de satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5
4. ¿Cómo de satisfecho está con usted mismo?	1	2	3	4	5
5. ¿Cómo de satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
6. ¿Cómo de satisfecho está con sus relaciones personales?	1	2	3	4	5
7. ¿Cómo de satisfecho está con las condiciones del lugar en el que vive (su hogar)?	1	2	3	4	5
8. ¿Cómo de satisfecho está con la forma en la que usa su tiempo?	1	2	3	4	5
9. ¿Tiene suficiente energía para la vida cotidiana?	1	2	3	4	5
10. ¿Cuánto control tiene sobre las cosas que le gustan hacer?	1	2	3	4	5
11. ¿Hasta qué punto está satisfecho con las oportunidades que tiene de continuar avanzando en la vida?	1	2	3	4	5
12. ¿Tiene suficiente dinero para satisfacer sus necesidades?	1	2	3	4	5
13. ¿Cómo de satisfecho está con sus relaciones íntimas en la vida?	1	2	3	4	5
Total puntos					

CUESTIONARIO ACTIVIDADES FUNCIONALES DE PFEFFER (FAQ)

Puntuar cada ítems del siguiente modo:

0 Normal; o nunca lo hizo, pero podría hacerlo solo/a

1 Con dificultad, pero se maneja solo; o nunca lo hizo y si tuviera que hacerlo ahora tendría dificultad

2 Necesita ayuda (pero lo hace)

3 Dependiente (no puede realizarlo)

1. ¿Maneja su propio dinero?	3	2	1	0
2. ¿Puede hacer solo/a la compra (alimentos, ropa, cosas de la casa)?	3	2	1	0
3. ¿Puede preparase solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?	3	2	1	0
4. ¿Puede hacerse solo/a la comida?	3	2	1	0
5. ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?	3	2	1	0
6. ¿Puede prestar atención, entender y discutir las noticias de la radio y los programas de TV, libros, revistas?	3	2	1	0
7. ¿Recuerda si queda con alguien, las fiestas familiares (cumpleaños, aniversarios), los días festivos?	3	2	1	0
8. ¿Es capaz de manejar su propia medicación?	3	2	1	0
9. ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?	3	2	1	0
10. ¿Saluda apropiadamente a sus amistades?	3	2	1	0
11. ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?	3	2	1	0
Total puntos				

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL 5D (Basal y 6 meses)

1. Movilidad:

- ☐ No tengo problemas para caminar
- ☐ Tengo algunos problemas para caminar
- ☐ Tengo que estar en la cama

2. Cuidado personal

- ☐ No tengo problemas con el cuidado personal
- ☐ Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- ☐ Soy incapaz de lavarme o vestirme

3. Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- ☐ No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

4. Dolor/malestar

- ☐ No tengo dolor ni malestar
- ☐ Tengo moderado dolor o malestar
- ☐ Tengo mucho dolor o malestar

5. Ansiedad/depresión

- ☐ No estoy ansioso ni deprimido
- ☐ Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- ☐ Estoy muy ansioso o deprimido

6. Comparando mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es:

- ☐ Mejor
- ☐ Igual
- ☐ Peor

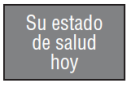
En base a esta escala, su estado de salud es

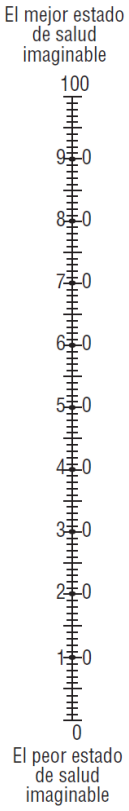
_____

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estadode salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.





REGISTRO DIETÉTICO DE 3 DÍAS

Nombre:

Primer Día:

DESAYUNO

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MEDIA MAÑANA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

COMIDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MERIENDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

CENA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

RECENA / RESOPÓN

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

Nombre:

Segundo Día:

DESAYUNO

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MEDIA MAÑANA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

COMIDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MERIENDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

CENA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

RECENA / RESOPÓN

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

Nombre:

Tercer Día:

DESAYUNO

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MEDIA MAÑANA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

COMIDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

MERIENDA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

CENA

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

RECENA / RESOPÓN

Hora	Alimento / Bebida Ejemplo. Pure de patata: calabacín, zanahoria, cebolla, patata…	Forma de cocinado Ejemplo. Cocido, frito, a la plancha…	Porción Cantidad

Anexo V. Informe del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Salamanca

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO D SALAMANCA
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515

Sacyl

E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA

Dña. Mª Belén Vidriales Vicente, Secretaria Ténica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

C E R T I F I C A

Que el Proyecto de Investigación titulado

Efecto de incluir un suplemento en la dieta de uvas pasas, alimento rico en polifenoles, sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos. Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado

Código CEIm: PI **2020 10 578**

del que es Investigador Principal Dña Mª José Rodrigo Gonzalo

del Servicio de Atención Primaria

Se ajusta a las normas éticas, legales y son correctos los aspectos metodológicos, por lo que esta secretaria

INFORMA FAVORABLEMENTE para la realización de dicho estudio.

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 26 de noviembre de 2020

LA SECRETARIA

Fdo.: Dra.. Dña. Mª Belén Vidriales Vicente

Anexo VI. Índices de calidad de las publicaciones aportadas

Índices de calidad de las publicaciones (JCR)						
Revista	Factor de impacto	Categoría	N.º de revistas en la categoría	Puesto en la categoría	Cuartil	Publicación
Antioxidants 2022	7.0	CHEMISTRY, MEDICINAL	60	6	Q1	Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Méndez-Sánchez R, Santos-Buelga C, Recio-Rodríguez JI. Effect of Polyphenolic Complements on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review. Antioxidants. 2022; 11:1549
BMC Geriatric 2023	4.1	GERONTOLOGY (SSCI)	37	9	Q1	Rodrigo-Gonzalo MJ, Recio-Rodríguez JI, Méndez-Sánchez R, Pablos-Hernández MC, González-Ramírez A, González-Sánchez J, et al. Effect of including a dietary supplement of raisins, a food rich in polyphenols, on cognitive function in healthy older adults; a study protocol for a randomized clinical trial. BMC Geriatr. 2023;23: 182.
Nutrients 2023	5.9	NUTRITION & DIETETICS	109	21	Q1	Rodrigo-Gonzalo MJ, González-Manzano S, Pablos-Hernández MC, Méndez-Sánchez R, Ayuda Duran B, González-Sánchez J, et al. Effects of a Raisin Supplement on Cognitive Performance, Quality of Life, and Functional Activities in Healthy Older Adults. Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2023;15(12): 2811.