

RESEARCH ARTICLE

36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease

Hilkka Soininen^{1,2} | Alina Solomon^{1,3,4} | Pieter Jelle Visser^{5,6} | Suzanne B Hendrix⁷ |

Kaj Blennow^{8,9} | Miia Kivipelto^{1,3,4,10,11} | Tobias Hartmann^{12,13} | em nome do

Grupo do estudo clínico LipiDiDiet

- ¹ Departamento de Neurologia, Instituto de Medicina Clínica, Universidade da Finlândia Oriental, Kuopio, Finlândia
- ² Neurocentro, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário de Kuopio, Kuopio, Finlândia
- ³ Divisão de Geriatria Clínica, Departamento de Neurobiologia, Ciências do Cuidado e Sociedade, Instituto Karolinska, Huddinge, Suécia
- ⁴ Unidade de Estudos Clínicos, Tema Envelhecimento, Hospital Universitário Karolinska, Huddinge, Suécia
- ⁵ Departamento de Neurologia, Centro de Alzheimer, Amsterdam Neuroscience, VU University Medical Center, Amsterdã, Holanda
- ⁶ Departamento de Psiquiatria e Neuropsicologia, Alzheimer Center Limburg, Universidade de Maastricht, Maastricht, Holanda
- ⁷ Pentara Corporation, Millcreek, Utah, EUA
- ⁸ Departamento de Psiquiatria e Neuroquímica, Instituto de Neurociência e Fisiologia, Academia Sahlgrenska da Universidade de Gotemburgo, Mölndal, Suécia
- ⁹ Laboratório de Neuroquímica Clínica, Hospital Universitário Sahlgrenska, Mölndal, Suécia
- ¹⁰ Instituto de Saúde Pública e Nutrição Clínica, Universidade da Finlândia Oriental, Kuopio, Finlândia
- ¹¹ Unidade de Pesquisa em Epidemiologia do Envelhecimento, Escola de Saúde Pública, Imperial College London, Londres, Reino Unido
- ¹² Deutsches Institut für Demenz Prävention (DIDP), Faculdade de Medicina, Universidade do Sarre, Kirrbergerstraße, Homburg, Alemanha
- ¹³ Departamento de Neurologia Experimental, Saarland University, Kirrbergerstraße, Homburg, Alemanha

Correspondência

Prof. Hilkka Soininen, Departamento de Neurologia, Instituto de Medicina Clínica, Universidade da Finlândia Oriental, Caixa Postal 1627,70211 Kuopio, Finlândia.
E-mail: hilkka.soininen@uef.fi

Informações sobre financiamento

FP7 da União Europeia, Número de subvenção/prêmio: 211696; Conselho Europeu de Investigação, número da subvenção/prêmio: 804371; Academia da Finlândia, Número de subsídios: 317465, 287490

Resumo

Introdução: O estudo LipiDiDiet investiga os efeitos do Fortasyn Connect, combinação específica de multinutriente, na cognição e medidas relacionadas na doença de Alzheimer (DA) prodromática. Com base em resultados anteriores, levantamos a hipótese de que os benefícios aumentam com a intervenção a longo prazo.

Métodos: Neste estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 311 pessoas com DA prodromática foram recrutadas usando os critérios do International Working Group-1 e designadas para um grupo ativo (125 mL de bebida uma vez ao dia) ou grupo controle com uma bebida placebo isocalórica, de mesmo sabor. O desfecho principal foi a alteração da cognição (Neuropsychological Test Battery [NTB] composto de 5 itens). As análises foram realizadas por meio de intenção de tratamento modificada, excluindo-se (ou seja, censurando) os dados coletados após o início do produto ativo e/ou medicamento para DA aberto.

Resultados: Dos 382 avaliados quanto à elegibilidade, 311 foram randomizados, dos quais 162 participantes completaram o estudo de 36 meses, incluindo 81 com dados de 36 meses elegíveis para a análise de eficácia. Ao longo de 36 meses, reduções significativas no declínio foram observadas para o composto NTB de 5 itens (-60%; diferença entre os grupos 0,212 [intervalo de confiança de 95%: 0,044 a 0,380]; $p = 0,014$), classificação clínica de demência - soma das caixas (-45%;

Este é um artigo de acesso aberto sob os termos da Licença [Creative Commons Attribution-Non Commercial](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado e não seja usado para fins comerciais.

© 2020 Os Autores. *Alzheimer's & Dementia* publicado pela Wiley Periodicals, Inc., em nome da Alzheimer's Association

$P = 0,014$), memória (-76%; $P = 0,008$) e medidas de atrofia cerebral; tamanho do efeito d de Cohen pequeno a médio (0,25-0,31) semelhante ao tratamento estabelecido clinicamente relevante da DA.

Discussão: Esta intervenção multinutriente retardou o declínio clínico e outras medidas relacionadas à cognição, função, atrofia cerebral e progressão da doença. Esses resultados indicam que os benefícios da intervenção aumentaram com o uso a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Alzheimer, atrofia, cognição, intervenção dietética, função, hipocampo, comprometimento cognitivo leve, nutrição, ômega 3, prodrômico, estudo clínico randomizado controlado, terapia

1 | CONTEXTO

Opiniões consensuais de especialistas sobre a prevenção da demência sugeriram que a progressão do comprometimento cognitivo leve (CCL) para a demência poderia ser reduzida pela atenção aos fatores de risco modificáveis relacionados ao estilo de vida.^{1,2} Intervenções dietéticas e nutricionais como parte de mudanças mais amplas no estilo de vida podem contribuir para melhorar o desempenho cognitivo entre indivíduos em risco de progressão para demência.^{3,4} Fortasyn Connect (Souvenaid) contém ácido docosa-hexaenóico e ácido eicosapentaenóico, uridina monofosfato, colina, vitaminas B12, B6, C, E e ácido fólico, fosfolípidios e selênio.⁵ Pesquisas pré-clínicas mostraram que essa combinação específica de nutrientes (Fortasyn Connect) reduz patologias cerebrais ligadas à doença de Alzheimer (DA) de maneira neuroprotetora,⁶⁻¹³ e estudos clínicos anteriores mostraram benefícios na memória e conectividade funcional em pacientes com DA leve, mas não moderada.¹⁴⁻¹⁶

Recentemente, uma outra opinião de consenso de especialistas afirmou que o Fortasyn Connect não é recomendado para pacientes com demência moderada ou avançada pela DA, mas deve ser considerado como uma opção para pacientes com demência leve pela DA ou CCL devido à patologia da DA (DA prodrômica), com base nos resultados dos estudos clínicos disponíveis, incluindo LipiDiDiet.¹⁷ O consórcio europeu de pesquisa LipiDiDiet realiza pesquisas pré-clínicas e estudos clínicos para entender melhor o impacto da nutrição em diferentes estágios da DA. Aqui estudamos o estágio prodrômico da DA conforme definido usando os critérios do *International Working Group-1*.¹⁸ Esses indivíduos estão se aproximando do início da demência evidente, caracterizando-se por comprometimentos cognitivos e funcionais leves típicos e patologia da DA validada por biomarcadores. O estudo LipiDiDiet, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado, foi projetado para investigar os efeitos do Fortasyn Connect *versus* controle sobre a cognição e medidas relacionadas nessa população durante um período máximo de 72 meses.¹⁹ A análise do primeiro período de intervenção de 24 meses mostrou efeitos favoráveis sobre os desfechos secundários pela Avaliação Clínica da Demência - Soma das Caixas (CDR-SB) e atrofia hipocampal, e o desfecho *post-hoc* pelo Escore Composto da DA (ADCOMS), mas não sobre o desfecho primário (composto de 5 itens da Bateria de Testes Neuropsicológicos [NTB]) na população modificada com intenção de tratar (mITT).^{19,20} Como observamos um declínio cognitivo muito menor do que o esperado no grupo controle, levantamos a hipótese de que o desfecho primário não tinha poder adequado e que uma duração mais longa da intervenção poderia levar a benefícios mais evidentes.

Aqui relatamos resultados primários e secundários previamente especificados ao longo de 36 meses de intervenção com Fortasyn Connect *versus* controle em participantes com DA prodrômica.

2 | MÉTODOS

Métodos detalhados foram publicados anteriormente.¹⁹ Informações adicionais podem ser encontradas nas informações de apoio.

2.1 | Desenho do estudo e participantes

O estudo LipiDiDiet é um estudo randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos, multicêntrico, feito principalmente em clínicas de memória em 11 centros de estudo na Finlândia, Alemanha, Holanda e Suécia. Após a intervenção de 24 meses,¹⁹ os participantes puderam continuar no estudo por um total máximo de 72 meses de intervenção randomizada, controlada, duplo-cega e em grupos paralelos. Aqui relatamos análises ao longo de um total de 36 meses de intervenção após a randomização inicial. O protocolo do estudo e o termo de consentimento foram aprovados pelos comitês de ética locais de todos os centros participantes. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes da Declaração de Helsinque e da Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas.

Foram incluídos participantes com idade entre 55 e 85 anos, que haviam sido submetidos recentemente a avaliações de rotina e atendiam aos critérios para DA prodrômica.¹⁸ Os participantes diagnosticados com demência durante o estudo poderiam permanecer no estudo e iniciar o tratamento da DA de acordo com o julgamento de seu médico. O protocolo foi alterado para permitir que os participantes que progrediram para demência mudassem para o produto ativo depois que ele se tornasse disponível em geral.¹⁹ Como este estudo foi desenhado para investigar os efeitos da intervenção em indivíduos com DA prodrômica virgens de medicamentos, os dados coletados após o início da medicação aberta (definida como o uso do produto ativo do estudo e/ou medicação da DA após o diagnóstico de demência) foram excluídos da análise de eficácia (ou seja, censurados), conforme predefinido no protocolo.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo. Os únicos critérios para que os participantes, incluindo aqueles que progrediram para demência, permanecessem no estudo além de 24 meses foram

continuidade da participação no centro do estudo e assinatura anual do termo de consentimento livre e esclarecido.

A designação inicial dos grupos e o caráter duplo-cego foram mantidos durante todo o período máximo permitido de intervenção cega de 72 meses. Os participantes elegíveis foram designados aleatoriamente (1:1) para receber o produto ativo ou controle uma vez ao dia.

Incluímos os participantes elegíveis em uma triagem combinada e visita basal ou durante uma visita basal separada. As avaliações de eficácia foram feitas no período basal, 6 e 12 meses e, posteriormente, a cada 12 meses. Os participantes do grupo ativo receberam o suplemento nutricional Souvenaid, bebida de 125 mL, uma vez ao dia, contendo a combinação específica de multinutrientes (Fortasyn Connect, Tabela S1 em informações de suporte). Os participantes do grupo controle receberam uma bebida controle de 125 mL, uma vez ao dia. A bebida controle é isocalórica, semelhante em aparência e sabor ao produto ativo do estudo, mas sem Fortasyn Connect (Tabela S1).²¹

2.2 | Desfechos

Os desfechos especificados para a análise de 24 meses, incluindo o desfecho primário,¹⁹ também foram usados para essa análise de desfechos ao longo de 36 meses. Em resumo: o desfecho primário foi um escore Z composto de 5 itens do NTB. As medidas secundárias incluíram escores Z compostos para domínio de memória NTB, domínio da função executiva NTB e NTB total com base em 16 itens; CDR-SB; atrofia hipocampal, ventricular e cerebral total baseada em ressonância magnética (RM; exames anatômicos 3D ponderados em T1); e incidência de demência (diagnóstico segundo os critérios definidos no Manual Diagnóstico e Estatístico-IV, no *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* e nos critérios da Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [ADDA] para DA). Os escores compostos de NTB foram calculados como escores Z padronizados para a média e desvio padrão (DP) basais, com escores mais altos sugerindo melhor desempenho. Os escores Z compostos foram obtidos pela média dos escores Z dos itens individuais do NTB e pela ponderação de acordo com o número de itens de NTB disponíveis. O número mínimo de itens NTB necessários foi definido como quatro de cinco para o composto NTB de 5 itens, três de três para o domínio de memória NTB, três de quatro para o domínio de função executiva NTB e 12 de 16 para o NTB total.

Os participantes foram frequentemente monitorados quanto a eventos adversos, uso de medicamentos concomitantes, consumo de suplementos nutricionais, adesão ao produto do estudo, sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica) e exames laboratoriais de segurança clínica.

2.3 | Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas conforme descrito anteriormente.¹⁹ Em resumo, calculamos que um tamanho de amostra de 300 participantes aleatoriamente designados seria suficiente para fornecer um poder de 90% para detectar uma diferença de 40% na mudança no escore de NTB entre os grupos ao longo de 24 meses (com base em um teste *t* e nível de significância de 5%).¹⁹ Não foram realizados cálculos de potência adicional para esse período de acompanhamento.

PESQUISA EM CONTEXTO

1. Revisão sistemática: Pesquisamos no ClinicalTrials.gov, PubMed e outras fontes para encontrar novos estudos clínicos randomizados e controlados (RCT) de "Souvenaid" ou "Fortasyn" publicados desde o relatório inicial do estudo LipiDiDiet 2017. Não foram identificados novos estudos.
2. Interpretação: Este é o primeiro RCT concluído na doença de Alzheimer (DA) prodrômica com uma intervenção nutricional por 36 meses. Com resultados positivos sobre a altamente relevante Avaliação Clínica da Demência-Soma das Caixas, apoiada por outras medidas de cognição, função e atrofia cerebral, incluindo algumas que apareceram apenas após a intervenção a longo prazo, o estudo mostra que essa intervenção tem o potencial de alterar as trajetórias da doença. Esse benefício sustentável de 3 anos não foi relatado antes na DA prodrômica. Os resultados sugerem ainda que a duração do tratamento e o início precoce do *continuum* da doença podem ser fatores que contribuem para os benefícios alcançáveis.
3. Direções futuras: Pesquisas futuras podem avaliar benefícios complementares integrando-se com intervenções multidomínios, como o *World Wide FINGERS* e pela combinação com terapias farmacêuticas.

As análises foram realizadas na população mITT incluindo todos os participantes randomizados, mas excluindo (ou seja, censurando) dados coletados após o início da medicação aberta (definida como uso de produto ativo do estudo e/ou medicação de DA após o diagnóstico de demência). Observe que, embora os participantes que iniciaram a medicação aberta tenham permanecido no estudo por pelo menos uma visita adicional, alguns descontinuaram o estudo em um estágio posterior. Foram realizadas análises de segurança para todos os participantes randomizados que consumiram pelo menos uma dose do produto do estudo.

Quanto à análise de 24 meses, analisamos todos os desfechos de tipo contínuo usando um modelo misto linear predefinido para dados longitudinais com mudança desde o período basal como variável de resposta e tempo linear (dias desde o período basal), escore basal, Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) basal, tratamento e tempo vs. tratamento como efeitos fixos. As análises foram realizadas em paralelo e validadas pela Pentara Corporation (Millcreek, UT, EUA). Além disso, foi realizada uma análise de sensibilidade planejada usando um modelo conjunto, como descrito anteriormente,^{19,22} para corrigir possíveis vieses de dados não perdidos aleatoriamente. O modelo conjunto foi composto por um modelo misto para o desfecho longitudinal e um modelo de riscos proporcionais de Cox para o tempo até o abandono, sendo o abandono definido como dados faltantes devido à descontinuação do estudo, à censura dos dados coletados após o início da medicação aberta ou à violação da janela de visita predefinida (informações de apoio). Ao modelar conjuntamente as medidas repetidas e o abandono em um único modelo estatístico, os modelos conjuntos ainda podem obter estimativas imparciais se a falta não for aleatória e for adequada para análises precoces da DA.²²⁻²⁴ A ideia subjacente é que, nesses modelos, há uma distribuição conjunta dos tempos de

abandono e as medidas repetidas são modeladas através de um conjunto de efeitos aleatórios. Esses efeitos aleatórios são "compartilhados" entre o modelo misto e o modelo de riscos proporcionais de Cox, que é considerado para explicar as associações entre esses dois desfechos.^{23,25,26} Análises adicionais foram realizadas incluindo a apolipoproteína E (*APOEε4*; portador vs não portador), beta-amiloide (Aβ)-42 do líquido cefalorraquidiano (LCR) basal, LCR basal (Aβ-42/Aβ-40) x 10, total tau no LCR basal e fosfo-tau no LCR basal como covariáveis adicionais ao modelo misto principal (Tabela S4 em informações de suporte). Como os dados do LCR estavam disponíveis para um subgrupo de participantes (n = 107), primeiro repetimos a análise do modelo misto principal neste subgrupo do LCR ("subgrupo do LCR de referência") e usamos esse subgrupo como referência para comparação com as análises do "subgrupo de covariáveis do LCR". Para todas as análises dos dados de volume ventricular da RM, os dados de 36 meses de um centro de estudo foram excluídos por razões técnicas (informações de suporte). Como uma análise de suporte para investigar se a censura dos dados coletados após o início da medicação aberta (definida como o uso de produto ativo do estudo e/ou medicação da DA após o diagnóstico de demência) teria potencialmente um impacto na interpretação dos resultados, repetimos a análise principal do modelo misto, incluindo os pontos de dados censurados e adicionando o tempo de medicação aberta como uma covariável adicional ao modelo.

Os tamanhos de efeito foram mostrados usando o tamanho de efeito padronizado *d* de Cohen calculado com base na diferença média de tratamento para a mudança desde o período basal ao longo de 36 meses estimada no modelo misto e DP agrupado com o valor do tamanho da amostra com base na primeira visita de acompanhamento no modelo misto.

Valores de *p* de <0,05 foram considerados estatisticamente significativos nas comparações dos dados de eficácia e segurança. Não foram realizadas correções para múltiplos testes. As análises estatísticas foram realizadas com o software SAS versão 9.4. O estudo está registrado no Registro do Estudo Holandês (NTR1705).

3 | RESULTADOS

Durante o período inicial de inclusão no estudo (20 de abril de 2009 a 3 de julho de 2013), 382 indivíduos foram triados e 311 foram aleatoriamente designados para o grupo ativo (n = 153) ou o grupo controle (n = 158; Figura 1). Entre os participantes que forneceram consentimento livre e esclarecido para participar de cada fase do estudo, as taxas calculadas de descontinuação do estudo (incluindo perda de acompanhamento) foram de ≈ 10% ao ano em ambos os grupos, ou seja, as taxas foram de 33/153 (22%) para os primeiros 24 meses e 8/93 (9%) para os meses 24 a 36 no grupo ativo, e 33/158 (21%) e 10/87 (11%), respectivamente, no grupo controle. Dos 245 participantes randomizados que completaram os primeiros 24 meses, 180 (73%) continuaram e 162 (85 do grupo ativo e 77 do grupo controle) completaram a intervenção de 36 meses. Uma visão geral detalhada é apresentada na Figura S1 em informações de suporte. Os motivos para a descontinuação do estudo durante o período de 36 meses do estudo foram: não ter optado por participar após os primeiros 24 meses por não fornecer consentimento livre e esclarecido (n = 64), descontinuação do centro após os primeiros 24 meses (n = 1), eventos adversos (n = 18), retirada do consentimento livre e esclarecido (n = 22), desvios ao protocolo (n = 3), outros motivos (n = 37; Tabela S2 em informações de apoio), ou perda de acompanhamento (n = 4; Figura S1).

Ao longo de 36 meses, um total de 80 participantes iniciou medicação aberta (produto ativo do estudo e/ou medicação da DA após o diagnóstico de demência), 40 no grupo ativo e 40 no grupo controle (Figura 1). Após a censura dos dados coletados após o início da medicação aberta e a exclusão dos dados da visita em violação da janela de visita predefinida, a análise mITT incluiu dados de visita de 36 meses de 81 (45 ativos e 36 controles) de 162 participantes que completaram o período de intervenção de 36 meses.

A Tabela 1 mostra as características basais de todos os participantes randomizados e daqueles com dados de visita de 36 meses na análise mITT. Na população totalmente randomizada, os grupos ativo e controle estavam bem equilibrados no período basal, exceto por um MMSE leve, mas significativamente menor, para o grupo ativo, conforme relatado anteriormente (Tabela 1 e Figura S2A em informações de suporte). Como esperado, os participantes com dados de 36 meses na análise mITT tiveram pontuações basais ligeiramente melhores do que a população randomizada. Não houve diferenças basais estatisticamente significativas entre os grupos ativo e controle entre os participantes com dados de 36 meses na análise do mITT (Tabela 1).

Os resultados para todos os desfechos principais são relatados na Tabela 2 e na Figura 2 (modelo misto), apresentados como médias estimadas e não como médias observadas para reduzir o potencial viés do aumento do nível de dados faltantes durante o estudo. Escores mais altos indicam melhor desempenho para todos os desfechos, exceto CDR-SB e volume ventricular.

A variação média do período basal ao mês 36 para o composto de 5 itens do NTB foi de -0,138 (erro padrão [EP] 0,070) no grupo ativo e -0,350 (EP 0,070) no grupo controle (Figura 2A), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos favoráveis à intervenção ativa (0,212, intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,044 a 0,380; *P* = 0,014; redução de 60% no declínio). Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para mudanças desde o período basal ao mês 36 em favor da intervenção ativa para o domínio memória NTB (diferença média de tratamento de 0,274, IC 95%: 0,071 a 0,477; *P* = 0,008; redução de 76% no declínio; Figura 2B). Diferenças estatisticamente significantes entre os grupos a favor do grupo ativo foram observadas para o CDR-SB (-0,90, IC 95%: -1,62 a -0,19; *P* = 0,014; 45% menos piora; Figura 2C). Semelhante à análise de 24 meses,¹⁹ a análise exploratória atual do desempenho do CDR-SB em todo o espectro do MMSE basal (≥24 a ≥29) sugeriu novamente que o efeito da intervenção no CDR-SB foi maior para aqueles com escores basais mais altos do MMSE (Figura 2D, Tabela S2). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para o domínio da função executiva do NTB e o total do NTB (Tabela 2).

Todas as alterações de volume cerebral foram favoráveis à intervenção ativa (volume hipocampal: *P* = 0,002, volume encefálico total: *P* = 0,021, volume ventricular: *P* = 0,042; Tabela 2, Figuras 2E-G). As taxas de deterioração dos volumes hipocampal, cerebral total e ventricular, respectivamente, foram 33%, 22% e 20% menores no grupo ativo do que no grupo controle.

Em conjunto, as diferenças entre os grupos observadas ao longo de 24 meses¹⁹ aumentaram ao longo de 36 meses e as diferenças nos escores relacionados à cognição entre os grupos foram mais pronunciadas nas análises por protocolo (PP) do que nas análises mITT (Tabela 2). Os tamanhos de efeitos padronizados do *d* de Cohen aumentaram e atingiram *d* = 0,25 a 0,31 para aqueles desfechos com separação significativa entre os grupos

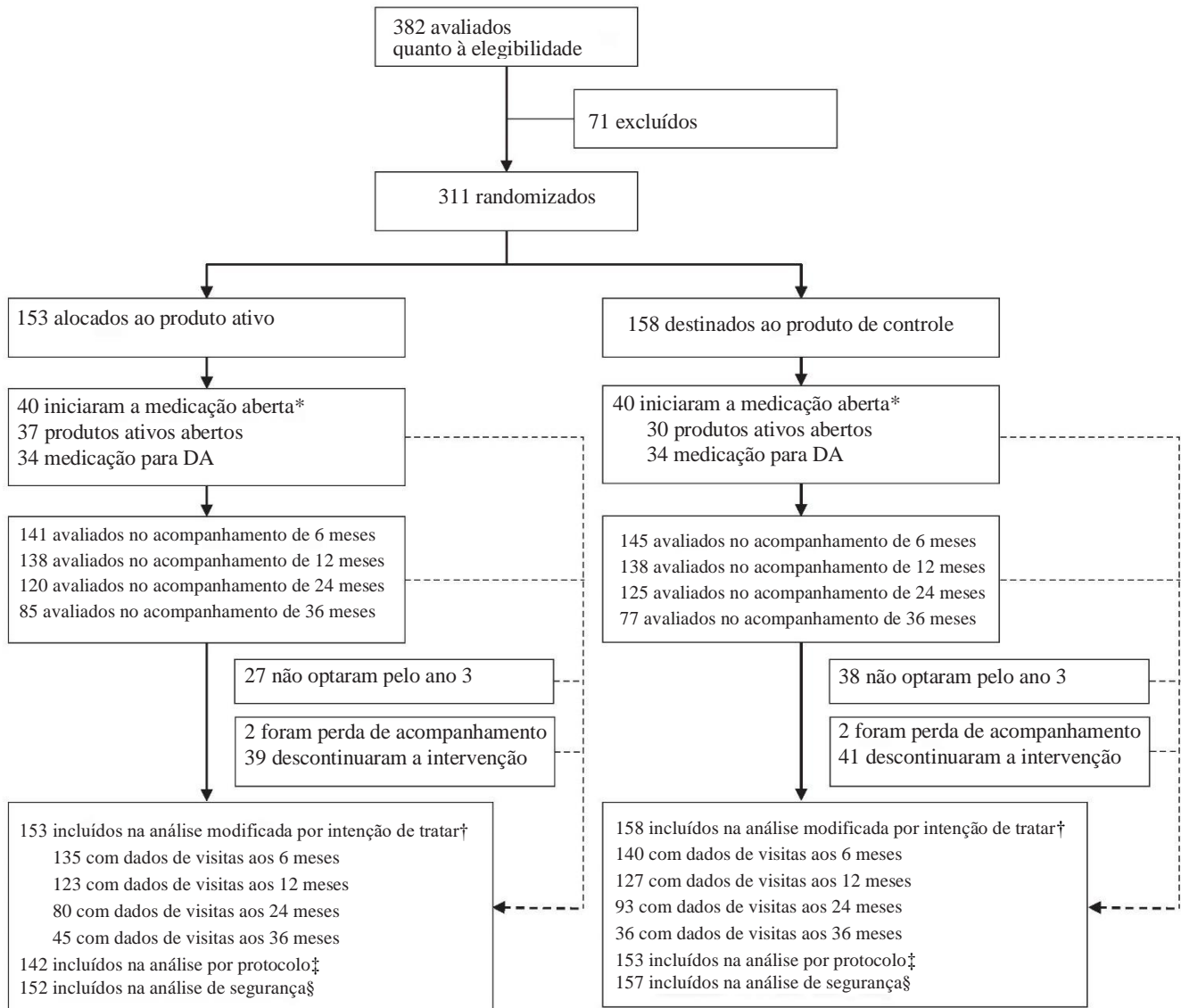


FIGURA 1 Perfil do estudo *Medicamento aberto foi definido como o uso de produto ativo do estudo e/ou medicação para doença de Alzheimer após o diagnóstico de demência. Os dados coletados após o início da medicação aberta foram excluídos (ou seja, censurados) das análises de eficácia. Observe que, embora os participantes que iniciaram a medicação aberta tenham permanecido no estudo por pelo menos uma visita adicional, alguns descontinuaram o estudo em um estágio posterior. † Todos os participantes aleatoriamente designados, excluindo os dados da visita após o início da medicação aberta e os dados da visita em violação da janela de visita predefinida. Os números com dados de visitas disponíveis para a análise de eficácia (intenção de tratar modificada) são baseados nos dados disponíveis para o composto de 5 itens da Bateria de Testes Neuropsicológicos. ‡ As visitas respectivas dos participantes foram excluídas em caso de desvios maiores ao protocolo, número baseado em participantes com pelo menos uma visita de acompanhamento no conjunto de dados por protocolo. § Todos os participantes designados aleatoriamente, excluindo os participantes que descontinuaram no período basal e não receberam a intervenção alocada. Abreviação: DA, doença de Alzheimer.

na população mITT. As análises de sensibilidade do modelo conjunto confirmaram os resultados (Tabela 2). Resultados semelhantes também foram obtidos com as análises de suporte, incluindo observações censuradas (Figura S3 em informações de apoio).

As análises adicionais, incluindo APOE (ε4 portador vs não portador), Aβ-42 em LCR basal, LCR basal (Aβ-42/Aβ-40) x 10, total tau no LCR basal e fosfo-tau no LCR basal como potenciais fatores de confusão sugeriram que essas covariáveis não foram conflitantes para o efeito do tratamento em nossas principais análises de modelos mistos (Tabela S4).

Durante o estudo, nenhuma diferença geral foi observada entre os grupos ativo e controle no número de participantes diagnosticados com

demência ao longo de 36 meses (66 [43,1%] e 70 [44,3%], respectivamente) ou no tempo até a demência pela análise de Kaplan-Meier (Figura S2B). De acordo com os períodos de visita do estudo principal, a incidência de demência nos grupos ativo versus controle foi, respectivamente, 10/15 (67%) versus 5/15 (33%) para o período de 0 a 6 meses, 13/25 (52%) versus 12/25 (48%) para 6 a 12 meses, 39/81 (48%) versus 42/81 (52%) para 12 a 24 meses, e 4/15 (27%) versus 11/15 (73%) para o período de 24 a 36 meses (Figura S2C).

Com base no monitoramento de segurança, não houve sugestão de tolerabilidade ou preocupações com a saúde relacionadas ao uso do produto ativo (Fortasyn Connect) administrado por 36 meses (Tabela 3). As incidências

TABELA 1 Características basais de todos os participantes randomizados e participantes com dados de 36 meses elegíveis para análises de eficácia

	Todos os participantes randomizados		Participantes com dados de 36 meses elegíveis para análises de eficácia	
	Controle (n = 158)	Ativo (n = 153)	Controle (n = 36)	Ativo (n = 45)
Idade (anos)				
Média (DP)	70,7 (6,2)	71,3 (7,0)	69,9 (6,6)	71,9(7,2)
Mediana (mín. - máx)	71 (52 a 84)	72 (50 a 86)	71 (54 a 84)	72 (56 a 85)
Sexo, nº (%)				
Homens	73 (46%)	81 (53%)	19 (53%)	25 (56%)
Mulheres	85 (54%)	72 (47%)	17 (47%)	20 (44%)
Origem étnica, nº (%)				
Branco	157(99%)	152 (99%)	36 (100%)	44 (98%)
Negro	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)
Outro	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Escolaridade (anos)	10,7 (3,6)	10,6 (3,9)	11,4 (3,8)	10,5 (3,8)
Mini-Exame do Estado Mental	26,9 (1,9)	26,4 (2,1) ^a	27,7(1,7)	27,2 (2,0)
Genótipo APOE ε4 ^b , n/N (%)				
Portador	90/143 (63%)	83/138 (60%)	22/33 (67%)	21/42 (50%)
Não portador	53/143 (37%)	55/138 (40%)	11/33 (33%)	21/42 (50%)
Medidas cognitivas (escore Z composto)				
NTB 5 itens	0,00 (0,68) [156]	-0,00 (0,70) [152]	0,20 (0,67) [36]	0,40 (0,50) [45]
Domínio de memória NTB	0,03 (0,82) [156]	-0,02 (0,87) [151]	0,19 (0,79) [36]	0,47 (0,61) [44]
Função executiva NTB	-0,01 (0,71) [155]	0,01 (0,71) [150]	0,17(0,68) [35]	0,27 (0,64) [44]
NTB total	-0,02 (0,56) [156]	0,02 (0,57) [151]	0,19 (0,52) [36]	0,33 (0,48) [44]
CDR-SB	1,75 (1,14) [143]	1,87 (1,17) [140]	1,05 (0,78) [32]	1,18 (0,88) [42]
Volumes cerebrais por RM (cm3) ^c				
Volume total do hipocampo	5,70 (1,25) [115]	5,62 (1,10) [102]	5,93 (1,36) [29]	6,06 (1,10) [37]
Volume total do cérebro	1377,30 (84,08) [101]	1370,56(81,64) [89]	1438,59 (93,92) [23]	1398,13 (83,55) [32]
Volume ventricular	53,95 (25,31) [123]	58,35 (26,66) [114]	47,27 (22,92) [28]	50,62 (24,05) [34]
LCR ^c				
Aβ-42 (pg/mL)	401,1 (196,1)	426,9 (292,7)	482,8 (232,0)	626,2 (365,0)
(Aβ-42/Aβ-40) X 10	0,62 (0,25)	0,65 (0,29)	0,69 (0,27)	0,86 (0,32)
Tau total (pg/mL)	634,8 (287,7)	591,9(260,9)	603,6 (230,6)	467,8 (172,5)
Fosfo-tau (pg/mL)	80,3 (30,6)	74,2 (25,8)	79,7 (26,9)	63,6 (21,1)

Os dados são média (DP) ou média (DP) [N], salvo indicação em contrário.

^aPontuação leve, mas estatisticamente significativa, menor no Mini-exame do Estado Mental no grupo ativo *versus* controle (P = 0,038, teste t). Não houve outras diferenças basais estatisticamente significativas entre os grupos ativo e controle, tanto entre os participantes randomizados quanto entre os participantes com dados de 36 meses elegíveis para a análise de eficácia.

^bDados não disponíveis para todos os participantes randomizados. As porcentagens são calculadas com base no número de participantes com dados disponíveis.

^cAnálise central dos dados do LCR disponíveis para n = 107 (todos os participantes randomizados; n controle = 61, n ativo = 46) e n = 32 (participantes com dados de 36 meses nas análises do mITT; controle n = 15, n ativo = 17); análise central dos dados de RM disponíveis para n = 279 e n = 75, respectivamente). Abreviações: Aβ, beta-amiloide; APOE, apolipoproteína E; CDR-SB, Avaliação Clínica da Demência-Soma de caixas; LCR, líquido cefalorraquidiano; RM, ressonância magnética; NTB, Bateria de Testes Neuropsicológicos; DP, desvio padrão.

de eventos adversos e eventos adversos graves durante todo o período de 36 meses em participantes em tratamento duplo-cego foram semelhantes entre os grupos (P = 1,000 e P = 0,696), e semelhantes aos resultados ao longo do período de 24 meses, conforme relatado anteriormente.¹⁹ Nenhum dos eventos adversos graves foi avaliado pelos investigadores como relacionado ao produto do estudo. Um participante do grupo controle morreu durante

o período de estudo de 24-36 meses (hemorragia intracraniana). A taxa de descontinuação do estudo devido a eventos adversos foi semelhante para os grupos ativo e controle (10/153 [7%] e 8/158 [5%], respectivamente, Tabela S1).

A média geral de conformidade ao longo de 36 meses foi de 91,4% (DP 10,6) no grupo ativo e de 90,8% (DP 13,1) no grupo controle (mITT).

TABELA 2 Resumo dos resultados clínicos e de ressonância magnética durante os 36 meses de intervenção

	Modelo misto ^a			Modelo conjunto ^b		
	Estimativa de Diferença (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Tamanho do efeito <i>d</i> de Cohen ^c	Estimativa de Diferença (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	Tamanho do efeito <i>d</i> de Cohen ^c
NTB composto de 5 itens (escore Z)						
Intenção de tratar modificada	0,212 (0,044 a 0,380)	0,014	0,26	0,219 (0,126 a 0,312)	<,001	0,54
Por protocolo	0,269 (0,081 a 0,457)	0,005	0,31	0,268 (0,153 a 0,382)	<,001	0,56
Memória NTB (escore Z)						
Intenção de tratar modificada	0,274 (0,071 a 0,477)	0,008	0,25	0,234 (0,024 a 0,444)	0,029	0,26
Por protocolo	0,352 (0,125 a 0,579)	0,003	0,32	0,316 (0,090 a 0,543)	0,006	0,34
Função executiva NTB (escore Z)						
Intenção de tratar modificada	0,006 (-0,169 a 0,182)	0,943	0,01	-0,015 (-0,189 a 0,158)	0,862	-0,02
Por protocolo	0,076 (-0,107 a 0,258)	0,415	0,08	0,038 (-0,145 a 0,220)	0,685	0,05
NTB total (escore Z)						
Intenção de tratar modificada	0,086 (-0,046 a 0,218)	0,202	0,15	0,076 (-0,059 a 0,210)	0,272	0,12
Por protocolo	0,141 (-0,001 a 0,283)	0,051	0,23	0,118 (-0,024 a 0,260)	0,103	0,19
CDR-SB (escore)^d						
Intenção de tratar modificada	-0,90 (-1,62 a -0,19)	0,014	0,31	-0,83 (-1,47 a -0,19)	0,011	0,33
Por protocolo	-1,15 (-1,90 a -0,41)	0,003	0,41	-0,95 (-1,59 a -0,30)	0,004	0,40
Volume hipocampal da RM (cm³)						
Intenção de tratar modificada	0,20 (0,07 a 0,33)	0,002	0,27	0,20 (0,07 a 0,32)	0,002	0,43
Por protocolo	0,21 (0,07 a 0,35)	0,004	0,25	0,21 (0,08 a 0,35)	0,003	0,44
RM do volume total do cérebro (cm³)						
Intenção de tratar modificada	8,70 (1,31 a 16,09)	0,021	0,26	10,82 (2,23 a 19,43)	0,014	0,36
Por protocolo	8,69 (0,59 a 16,79)	0,036	0,35	11,89 (3,33 a 20,46)	0,007	0,42
Volume ventricular da RM (cm³)^{d,e}						
Intenção de tratar modificada	-2,49 (-4,88 a -0,09)	0,042	0,26	-2,28 (-4,47 a -0,09)	0,028	0,30
Por protocolo	-2,49 (-5,05 a 0,06)	0,056	0,25	-2,38 (-4,80 a 0,05)	0,026	0,30

Os valores de *p* são para efeito da intervenção ao longo de 36 meses (resultados significativos são indicados em **negrito**).

^a Modelo misto: a diferença (ativo menos controle) é baseada na média estimada para a mudança desde o período basal ao longo de 36 meses.

^b Modelo conjunto: para efeitos de comparabilidade com os modelos mistos, a diferença e a dimensão dos efeitos são estimadas utilizando apenas o(s) efeito(s) do tempo e o(s) efeito(s) de interação da intervenção por tempo, ignorando assim o efeito da intervenção principal (ou seja, a diferença entre o controle ativo menos já presente no período basal).

^c Os resultados são apresentados de forma que um tamanho de efeito positivo indique melhor desempenho no grupo ativo *versus* controle e vice-versa e em **negrito** em caso de significância estatística no modelo estatístico correspondente.

^d Escores mais altos indicam pior desempenho, para todos os outros desfechos, escores mais altos indicam melhor desempenho.

^e Para o volume ventricular da RM foi utilizada uma função de trajetória quadrática; Os valores de *p* refletem um efeito combinado para o termo linear e quadrático.

Abreviaturas: CDR-SB, Avaliação Clínica da Demência-Soma das Caixas; IC, intervalo de confiança; RM, ressonância magnética; NTB, Bateria de Testes Neuropsicológicos.

4 | DISCUSSÃO

O estudo clínico LipiDiDiet com Fortasyn Connect em participantes com DA prodrômica mostrou um benefício significativo durante um período de tratamento de 3 anos, medido pela maioria dos desfechos primários e secundários previamente definidos,

incluindo escore composto de 5 itens do NTB, domínio da memória do NTB, CDR-SB e atrofia cerebral. Além disso, confirmou-se um bom perfil de segurança. Previamente, encontramos uma redução significativa no declínio cognitivo-funcional ao longo de 24 meses, medido por CDR-SB e atrofia hipocampal atenuada. No entanto,

TABELA 3 Resumo dos eventos adversos em todos os participantes que foram designados aleatoriamente e em tratamento duplo-cego

	Controle (n = 157)	Ativo (n = 152)
Todos os eventos		
Pelo menos um evento adverso	139 (88,5%)	134 (88,2%)
Pelo menos um evento adverso grave	38 (24,2%)	40 (26,3%)
Eventos adversos graves mais comuns ³		
Síncope	0 (0,0%)	3 (2,0%)
Câncer de mama	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Queda	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Vertigem	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Infarto cerebral	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Colapso circulatório	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Fratura de fêmur	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Fratura de quadril	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Hospitalização	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Osteoartrose	4(2,5%)	1 (0,7%)
Depressão (maior)	3 (1,9%)	1 (0,7%)
Infarto agudo do miocárdio	2 (1,3%)	1 (0,7%)
Operação cardíaca	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Colelitíase	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Hemorragia gastrointestinal	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Protrusão do disco intervertebral	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Infarto do miocárdio	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Fratura do punho	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Eventos adversos mais comuns ^b		
Queda	10 (6,4%)	11 (7,2%)
Dor nas costas	7(4,5%)	10 (6,6%)
Vertigem	13 (8,3%)	9 (5,9%)
Dor de cabeça	12 (7,6%)	9 (5,9%)
Bronquite	5 (3,2%)	8 (5,3%)
Cistite	12 (7,6%)	8 (5,3%)
Gastroenterite	1 (0,6%)	8 (5,3%)
Nasofaringite	18(11,5%)	8 (5,3%)
Dor nas extremidades	8(5,1%)	8 (5,3%)
Diarreia	17(10,8%)	7 (4,6%)
Infecção do trato respiratório	10 (6,4%)	7 (4,6%)
Infecção urinária	9 (5,7%)	7 (4,6%)
Artralgia	12 (7,6%)	6 (3,9%)
Depressão	8 (5,1%)	4 (2,6%)
Tosse	11 (7,0%)	3 (2,0%)
Osteoartrose	8(5,1%)	3 (2,0%)
Gripe	8(5,1%)	2 (1,3%)

Os dados são n (%). Eventos adversos são apresentados por termo preferido no Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

^aSomente aqueles relatados por pelo menos dois participantes em cada grupo são mostrados.

^bSomente aqueles relatados por pelo menos 5% dos participantes de ambos os grupos são mostrados.

a deterioração cognitiva medida pelo desfecho primário (composto de 5 itens NTB) no grupo controle foi marcadamente menor do que esperávamos ao longo de 24 meses, tornando o desfecho primário inadequadamente desenvolvido.¹⁹ Agora, o declínio cognitivo ao longo do período de intervenção de 36 meses no grupo controle estava bem dentro da faixa de declínio originalmente previsto de 24 meses, e observamos uma diferença estatisticamente significativa no composto de 5 itens do NTB favorecendo o grupo ativo. Da mesma forma, ao longo de 36 meses, o domínio memória NTB mostrou declínio contínuo no grupo controle, enquanto no grupo ativo observamos uma redução estatisticamente significativa no declínio. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para os demais escores do NTB. O CDR-SB reflete o desempenho na vida real e agora é amplamente utilizado como uma avaliação sensível e significativa do desfecho clínico primário em estudos prodrômicos/iniciais da DA.²⁷ Dados da Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI) sugerem que mudanças nos pontos CDR-SB por ano podem indicar status e trajetória da doença,²⁸⁻³⁰ com piora de 0,5 e 1,4 pontos por ano relatada para indivíduos com CCL com biomarcadores de DA e pacientes com DA leve, respectivamente. Para a DA inicial, uma redução de 0,5 ou 1,0 no CDR-SB foi proposta para capturar eficácia e relevância clínicas.³¹ Aqui, observamos ao longo de 3 anos uma progressão anual equivalente a 0,67 pontos no grupo controle e 0,37 pontos no grupo ativo, equivalente a uma piora 45% menor com o tratamento. Um benefício sustentável de 3 anos no CDR-SB não foi observado antes na DA inicial. Além disso, o benefício no CDR-SB ocorreu em conjunto com um benefício em vários itens do NTB, apoiando o impacto positivo da intervenção na cognição.

Além dos benefícios observados na cognição, também foram observados benefícios nas medidas de volume cerebral. No presente estudo, as taxas de declínio do grupo controle para atrofia hipocampal pareceram bem compatíveis com as do CCL/DA leve relatadas anteriormente. ADNI e Jack et al. relataram taxas anualizadas de atrofia hipocampal de -3,2% a -3,69% para CCL que evoluíram para demência pela DA, e de -3,5% a -4,0% para DA, respectivamente.^{32,33} Nossos dados mostraram diminuição da atrofia hipocampal no grupo ativo em comparação com o grupo controle, com mudanças anualizadas equivalentes a -2,5% e -3,6%, respectivamente, fornecendo evidências relevantes de efeito potencial na patologia da doença. A diferença entre os grupos na atrofia de todo o cérebro foi estatisticamente significativa com maior duração da intervenção, indicando que o efeito sobre o processo atrofico não foi limitado a uma área cerebral. A redução da dilatação ventricular corroborou ainda mais essas observações. O achado de que a ingestão prolongada dessa combinação específica de multinutrientes protege parcialmente as estruturas cerebrais e reduz o declínio cognitivo e funcional na DA prodrômica indica que esses nutrientes desempenham um papel fundamental na redução do processo neurodegenerativo na DA, sugerindo a presença de uma necessidade nutricional. O efeito benéfico sobre a atrofia hipocampal, com sua ligação crítica com a memória, pode ser uma base para o benefício da memória relatado por vários estudos com a intervenção ativa na DA prodrômica a leve.^{14,15,19}

Os resultados sobre CDR-SB e estruturas cerebrais mostram que, enquanto as trajetórias no grupo controle permaneceram em uma inclinação típica de CCL para DA,^{28,30,32,33} o grupo ativo apresentou desempenho significativamente melhor nesses desfechos. Encontramos uma separação significativa entre os grupos

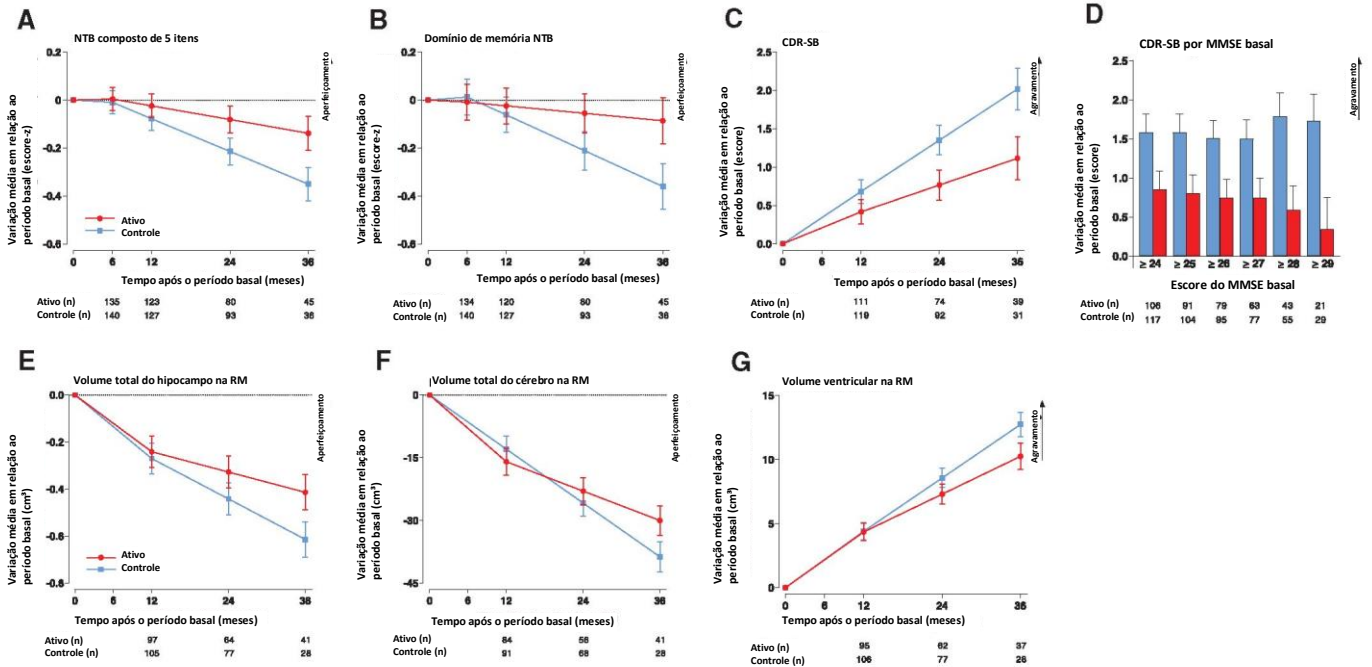


FIGURA 2 Mudanças nos principais desfechos durante a intervenção de 36 meses (mITT). A, NTB 5-item. B, domínio de memória NTB. C, CDR-SB. D, CDR-SB em subgrupos definidos pelo MMSE basal. E, volume hipocampal total na RM. F, volume total do cérebro na RM. G, Volume ventricular na RM. Os dados são a variação média desde o período basal conforme estimado pelo modelo misto; barras de erro são erro padrão. Para (A-C) e (E-G), n é o número de participantes com mudança em relação aos dados basais no modelo misto; para (D), n é o número de participantes com pelo menos um valor pós-basal no modelo misto. Abreviaturas: CDR-SB, Avaliação Clínica da Demência-Soma das Caixas; mITT, intenção de tratar modificada; MMSE, Mini-exame do Estado Mental; RM, ressonância magnética; NTB, Bateria de Testes Neuropsicológicos

para a maioria das medidas de atrofia cognitiva e cerebral, incluindo medidas de desfecho sem separação significativa de grupo ao longo dos 24 meses de duração, sugerindo que a separação de trajetória sustentada é um achado fundamental dos resultados de 3 anos. O tamanho do efeito, expresso como o valor d de Cohen, para o tratamento da DA clinicamente relevante estabelecido é modesto (até ou ligeiramente superior a um valor de 0,30)³⁴ e um tamanho de efeito semelhante (0,25-0,31) foi observado para todos os desfechos com diferenças significativas entre os grupos neste estudo. Nossos resultados, portanto, corroboram a opinião atual de especialistas sobre o Fortasyn Connect¹⁷ e a ampliam, destacando que o benefício potencial pode ser aumentado ainda mais pela intervenção precoce e a longo prazo.

Apesar dos claros benefícios cognitivos, funcionais e estruturais observados, nem a incidência cumulativa de demência nem o tempo médio para o diagnóstico de demência foram diferentes entre os grupos ao longo de 36 meses. O estudo LipiDiDiet foi desenvolvido principalmente para a análise de mudanças em escalas contínuas (NTB), não para mudanças em desfechos discretos, como a incidência de demência. Observamos mais alguns casos de demência durante os primeiros 6 meses no grupo ativo, possivelmente devido ao estágio mais avançado da doença no período basal, como indicado por uma média mais baixa do MMSE (Figura S2C).¹⁹ Se a duração mais longa da intervenção antes do início da demência for mais eficaz, um efeito mais forte seria esperado em participantes em estágios iniciais da DA prodrômica. A análise do CDR-SB em todo o espectro do MMSE basal apoiaria tal interpretação. Corroborando isso, observamos menos casos de demência no grupo ativo (n = 4) do que no grupo controle (n = 11) durante o

terceiro ano de intervenção. No entanto, os poucos casos ocorridos no terceiro ano limitam nossa capacidade de tirar qualquer conclusão sobre o parâmetro de incidência de demência.

Resultados de conformidade e segurança previamente observados com a intervenção ativa^{14-16,19} foram confirmados nas análises atuais ao longo de 36 meses, indicando que a alta tolerabilidade e um bom perfil de segurança foram mantidos durante o uso prolongado do produto ativo. Juntamente com os benefícios clínicos observados, esses resultados de segurança indicam que a população com DA prodrômica é passível de tratamento a longo prazo com esta intervenção.

Este estudo foi desenhado para investigar os efeitos da intervenção nutricional em participantes com DA prodrômica, portanto, os dados coletados dos participantes que receberam medicação aberta (definida como uso de produto ativo do estudo e/ou medicação para DA após o diagnóstico de demência) foram censurados da análise de eficácia. Além das limitações relatadas anteriormente relacionadas à heterogeneidade populacional e restrições demográficas,¹⁹ espera-se que o acompanhamento a longo prazo acrescente mais limitações, pois quanto mais longa a intervenção, mais participantes deixarão o estudo e, conseqüentemente, a população estudada mudará ao longo do tempo. De fato, a análise atual do período de estudo de 36 meses foi limitada pelo nível crescente de dados faltantes, resultante da descontinuação do estudo ou da censura dos dados coletados após o início da medicação aberta. Além disso, os participantes com dados de 36 meses incluídos na análise de eficácia tenderam a ter escores basais ligeiramente melhores (Tabela 1) do que todos os participantes randomizados.

Isso não é surpreendente porque indivíduos com DA prodrômica mais avançada no período basal deveriam desenvolver demência e iniciar a medicação aberta mais cedo. Além disso, menos participantes com acompanhamento a longo prazo alterarão inevitavelmente a distribuição relativa dos principais biomarcadores da DA. Por exemplo, neste estudo, uma porcentagem numérica diferente de portadores de *APOEε4* e concentrações de amiloide e tau no LCR foram observadas. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas entre os grupos ativo e controle, tanto entre os participantes randomizados quanto entre os participantes com dados de 36 meses elegíveis para as análises de eficácia. Apesar da ausência de significância, em um estudo a longo prazo como este, ainda seria concebível que o potencial abandono qualitativamente diferencial desempenhasse um papel nos efeitos do tratamento observado. Para abordar essas questões, realizamos análises de sensibilidade predefinidas usando um modelo conjunto combinando dados longitudinais e de sobrevida, análises de modelo misto de suporte, incluindo as observações censuradas, bem como análises adicionais de modelos mistos para investigar potenciais efeitos conflitantes. Todas essas análises confirmaram os principais resultados (Tabela 2 e Tabela S4), indicando que os efeitos da intervenção não podem ser explicados por viés devido à falta de dados, ou por desequilíbrio das covariáveis *APOEε4*, amiloide do LCR ou tau do LCR. Além disso, os resultados das análises de modelos mistos de suporte, incluindo as observações censuradas, indicaram que os resultados encontrados para o fator intervenção nos outros modelos não podem ser explicados pelo impacto de ter dados censurados (Figura S3). Esta análise de suporte tem limitações adicionais e preocupações metodológicas. Está fora do desenho original do estudo, incorre em ruído devido aos pontos de dados abertos incluídos, usa uma covariável que é coletada após a randomização e, embora os efeitos do tratamento da medicação da DA sejam indiscutivelmente pequenos nos desfechos de atrofia, espera-se que eles sejam extensos nos desfechos cognitivos. Essas limitações combinadas ao modelo misto de suporte resultam em uma provável diluição (subestimação) dos efeitos da intervenção. Apesar da observação de resultados semelhantes, a comparação com nossos modelos principal e de sensibilidade predefinidos deve ser feita com cautela. Portanto, restringimos a interpretação do modelo de suporte apenas para abordar a questão de se os efeitos de intervenção encontrados em outros modelos poderiam ter sido impulsionados pela maior falta de dados devido à censura. Os resultados da análise de apoio indicam que este não é o caso e, portanto, validaram as principais conclusões.

O estudo LipiDiDiet tem vários pontos fortes que nos permitem avaliar o valor potencial desta intervenção multinutriente específica de uma perspectiva clínica. Primeiro, o produto ativo foi avaliado por uma duração prolongada em uma população com DA prodrômica bem caracterizada (Tabela S3 em informações de suporte). Em segundo lugar, usou uma ampla gama de medidas de desfecho estabelecidas e validadas para mostrar efeitos clinicamente significativos, particularmente no CDR-SB. Além disso, o produto multinutriente específico mostrou-se seguro e bem tolerado. Finalmente, esses benefícios foram alcançados por meio de uma nova estratégia de intervenção, potencialmente ampliando o arsenal para o tratamento dessa condição.

Pesquisas futuras devem determinar se os benefícios podem ser ainda maiores intervindo em estágios ainda mais precoces da doença, por um período mais longo, como parte de intervenções multimodais, como o

The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)³⁵ ou em combinação com terapias farmacêuticas. De fato, o Fortasyn Connect tem sido usado com segurança em conjunto com a medicação da DA³⁶ e atualmente faz parte do estudo de intervenção multimodal World Wide FINGERS MIND-AD.³⁷

Em conclusão, o presente estudo fornece evidências de trajetórias potencialmente alteradas da doença, apoiando os efeitos positivos da intervenção multinutriente a longo prazo na DA prodrômica. Ao longo de 3 anos, foram observados benefícios significativos na cognição, função e atrofia cerebral, com tamanhos de efeito clinicamente relevantes demonstrados. A intervenção prolongada resultou em uma gama mais ampla de desfechos, mostrando diferenças estatisticamente significativas do que as relatadas anteriormente. Tais benefícios sustentáveis com duração de 3 ou mais anos não foram relatados antes para uma intervenção na DA prodrômica. A totalidade de nossos resultados destaca que os benefícios podem ser aumentados com intervenção precoce e a longo prazo.

AGRADECIMENTOS

A investigação que levou a estes resultados foi financiada principalmente pela Comissão Europeia no âmbito do sétimo programa-quadro da União Europeia (convenção de subvenção n.º 211696); A Danone Nutricia Research financiou parte do estudo de 36 meses; o financiamento adicional para este estudo foi fornecido pelo subsídio do Programa Conjunto da UE - Investigação de Doenças Neurodegenerativas (JPND) MIND-AD para MK, HS, TH; subsídio do Programa Conjunto da UE - Investigação de Doenças Neurodegenerativas (JPND) Euro-FINGER à MK, TH; Hospital Universitário de Kuopio, Finlândia (subsídio EVO/VTR; HS); Alzheimerfonden Suécia; Conselho Sueco de Pesquisa; Câmara Municipal de Estocolmo (subsídio ALF); Centro de Medicina Inovadora (CIMED) do Instituto Karolinska, Suécia; Stiftelsen Stockholms sjukhem, Suécia; Conselho Europeu de Investigação (subsídio 804371); e subsídios da Academia da Finlândia (317465, 287490). A Comissão Europeia não teve nenhum papel no desenho do estudo, na coleta, análise e interpretação dos dados, na redação do relatório ou na decisão de submeter à publicação. A Danone Nutricia Research não teve nenhum papel no desenho do estudo, na coleta de dados e na decisão de submeter para publicação, e como parte do consórcio LipiDiDiet esteve envolvido na análise de dados de 36 meses e na redação do relatório atual. Todas as decisões tomadas sobre o desenho, análise, interpretação e decisão de submeter para publicação foram tomadas pelo LipiDiDiet Trial Steering Committee, excluindo a Danone Nutricia Research. HS, AS, PJV, SBH, KB, MK e HT tiveram acesso integral a todos os dados do estudo. O autor correspondente teve responsabilidade final pela decisão de submeter para publicação. Agradecemos sinceramente a todos os participantes incluídos no estudo e seus familiares. Agradecemos a Nico Rozendaal, Jose de Bont, Anja Kerksiek e a todos os pesquisadores e equipe de estudo no centro por seus esforços na condução do trabalho de campo e a todos os pesquisadores pré-clínicos por suas contribuições do desenho. Uma lista completa de colaboradores é fornecida nas informações de suporte. O suporte editorial e a correção de linguagem foram fornecidos por Tim Kelly (Medi-Kelsey Limited), financiado pela Danone Nutricia Research.

CONFLITOS DE INTERESSE

O consórcio LipiDiDiet recebeu financiamento da Danone Nutricia Research para o período de intervenção de 25 a 96 meses e o

consórcio distribuiu o financiamento aos seus membros para realizar o estudo e a análise. SBH recebeu pagamento pela análise estatística do Consórcio LipiDiDiet e da Danone Nutricia Research durante a realização do estudo. Declaração adicional de interesse: HS informa honorários pessoais da ACI e da MERCK (consultora), fora do trabalho enviado, e KB atuou como consultora ou em conselhos consultivos da Abcam, Axon, Biogen, Lilly, MagQu, Novartis e Roche Diagnostics, todos não relacionados ao trabalho submetido. AS, PJV, MK e TH declaram não haver interesses concorrentes.

REFERÊNCIAS

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673-2734.
- World Health Organization. *Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN 978-92-4-155054-3.
- Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kontogianni MD, et al. Mediterranean lifestyle in relation to cognitive health: results from the HELIAD study. *Nutrients*. 2018;10:1557.
- Lehtisalo J, Ngandu T, Valve P, et al. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomised controlled trial. *BrJ Nutr*. 2017;118:291-302.
- van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:459-479.
- de Wilde MC, Hogyes E, Kiliaan AJ, Farkas T, Luiten PG, Farkas E. Dietary fatty acids alter blood pressure, behavior and brain membrane composition of hypertensive rats. *Brain Res*. 2003;988:9-19.
- De Bruin NM, Kiliaan AJ, De Wilde MC, Broersen LM. Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats. *Neurobiol Learn Mem*. 2003;80: 63-79.
- de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, Kuipers AA, Kamphuis PJ, Broersen LM. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against Abeta42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis*. 2011;27:327-339.
- Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, et al. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult AbetaPP-swe/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;33:177-190.
- Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, et al. Effects of specific multinutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in AbetaPPswe-PS1dE9 mice. *PLoS One*. 2013;8: e75393.
- Zerbi V, Jansen D, Wiesmann M, et al. Multinutrient diets improve cerebral perfusion and neuroprotection in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:600-613.
- Koivisto H, Grimm MO, Rothhaar TL, et al. Special lipid-based diets alleviate cognitive deficits in the APPswe/PS1dE9 transgenic mouse model of Alzheimer's disease independent of brain amyloid deposition. *J Nutr Biochem*. 2014;25:157-169.
- Grimm MOW, Michaelson DM, Hartmann T. Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipidation in Alzheimer's disease: a rationale for multi-nutrient dementia prevention. *J Lipid Res*. 2017;58:2083- 2101.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10.e1.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-236.
- Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5:59.
- Cummings J, Passmore P, McGuinness B, et al. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11:73.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-746.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:965-975.
- Hendrix SB, Soininen H, van Hees AMJ, et al. Alzheimer's disease composite score: a post-hoc analysis using data from the LipiDiDiet trial in prodromal Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6:232-236.
- Rijpma A, Meulenbroek O, van Hees AM, et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:51.
- van Oudenhoven FM, Swinkels SHN, Hartmann T, Soininen H, van Hees AMJ, Rizopoulos D. Using joint models to disentangle intervention effect types and baseline confounding: an application within an intervention study in prodromal Alzheimer's disease with Fortasyn Connect. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19:163.
- Rizopoulos D. JM: an R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Statistical Software*. 2010;35:1-33.
- Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:797-805.
- Vonesh EF, Greene T, Schluchter MD. Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times. *Stat Med*. 2006;25:143-163.
- Rizopoulos D. Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R. CRC press. 2012.
- Vellas B, Bateman R, Blennow K, et al. Endpoints for pre-dementia AD trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *J Prev Alzheimers Dis*. 2015;2:128-135.
- Delor I, Charoin JE, Gieschke R, Retout S, Jacqmin P. Modeling Alzheimer's disease progression using disease onset time and disease trajectory concepts applied to CDR-SOB scores from ADNI. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2013;2:e78.
- Ito K, Huttmacher MM. Predicting the time to clinically worsening in mild cognitive impairment patients and its utility in clinical trial design by modeling a longitudinal clinical dementia rating sum of boxes from the ADNI database. *J Alzheimers Dis*. 2014;40:967- 979.
- Samtani MN, Raghavan N, Novak G, Nandy P, Narayan VA. Disease progression model for Avaliação Clínica da Demência-Soma das Caixas in mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:929-952.
- Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, et al. Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology*. 2011;76:280-286.
- Chincarini A, Sensi F, Rei L, et al. Integrating longitudinal information in hippocampal volume measurements for the early detection of Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2016;125:834-847.
- Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. 2000;55:484-489.
- Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:677-685.

35. FINGER: The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) (FINLAND). Available at: <http://wwfingers.com/finger/>. Accessed December 13, 2019.
36. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44:471-480.
37. MIND-AD: MIND-AD: Multimodal preventive trials for Alzheimer's Disease: towards multinational strategies (MIND-AD) trial. (SWEDEN, FINLAND, FRANCE, GERMANY). Available at: <http://wwfingers.com/mind-ad/>. Accessed December 13, 2019.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Informações de suporte adicionais podem ser encontradas on-line na seção Informações de suporte no final do artigo.

Como citar este artigo: Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 36-month LipiDiDietmultinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2020;1-12 .
<https://doi.org/10.1002/alz.12172>