

Tabella 5. Determinazioni glicemiche nel giorno precedente prima e dopo la somministrazione del pasto standard.

N° determinazioni	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	5	69	73	70
Dopo 1h	3	51	61	84
Dopo 2h	6	48	59	86
Mattino seguente	6	56	58	54
N° determinazioni	Rilevazioni Glicemia (%)			
	<70	70/130	131/180	>180
Pre cena	2,3%	31,8%	33,6%	32,3%
Dopo 1h	1,4%	23,5%	28,1%	38,7%
Dopo 2h	2,8%	22,1%	27,2%	39,6%
Mattino seguente	2,8%	25,8%	26,7%	24,9%

Sanitaria” ma serve avviare un percorso di Educazione Terapeutica (E.T.) che si esplica attraverso sia trasmissione di conoscenze sia, soprattutto, con l’addestramento a conseguire abilità al fine di promuovere modifiche dei comportamenti. Le persone con diabete al momento della diagnosi devono poter accedere a questo strumento terapeutico, che poi va mantenuto nel tempo per poter riceverne il maggior beneficio possibile^(2,6,7).

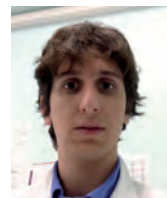
Un ringraziamento è dovuto alla Roche Diagnostics per il sostegno economico incondizionato che ha consentito la realizzazione di questo progetto. Un grazie anche alla Delos Communication per il supporto tecnico organizzativo e statistico allo studio.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. *Self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 17:81-6, 1994.
2. AMD, SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Ed. Infomedica, Torino 2010.
3. International SMBG Working Group. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: steps toward consensus*. Diabetes Care; 30:e105, 2007.
4. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL et al. *Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose*. Diabetes Care; 29: 1757-63, 2006.
5. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study*. Diabetologia; 49:271-8, 2006.
6. Guerci B, Drouin P, Grange V, Bougneres P, Fontaine P, Kerlan V et al. *Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study*. Diabetes Metab; 29:587-94, 2003.
7. Klonoff D, Bergenstal R, Blonde L, Boren SA, Church TS, Gaffaney J et al. *Consensus Report of the Coalition for Clinical Research – self-monitoring of blood glucose*. J Diabetes Sci Technol; 2:1030-53, 2008.

Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri glicemici



E. Spreafico¹, E. Cimino¹, S. Frara¹, S. Bonfadini¹, S. Perra¹, P. Gamba¹, F. Paleari²

emanuele.spreafico@teletu.it

¹ UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca. ² Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza.

Parole chiave: Liraglutide, Durability, HbA1c, Glicemia a digiuno, Glicemia post-prandiale

Key words: Liraglutide, Durability, HbA1c, Fasting plasma glucose, Post-prandial glucose

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare l’efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in “real-life”.

Materiali e metodi. Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni, età media di malattia 9.66 anni, HbA1c media al basale 8.45%) monitorando i parametri glicemici con cadenza quadrimestrale fino a 24 mesi.

Risultati. Riduzione statisticamente significativa della HbA_{1c}, del peso e del BMI per tutti gli intervalli ($p < 0.001$) già dal 4° mese. Maggiore percentuale di raggiungimento del target glicemico nei pazienti con minori anni di malattia. Riduzione dell’HbA_{1c} al 4° mese sovrapponibile nelle diverse categorie di BMI e, dall’analisi multivariata, correlata agli anni di malattia ($p = 0,04$) e al calo ponderale ($p = 0,05$). Riduzione della glicemia a digiuno significativa per tutti gli intervalli di osservazione.

Conclusioni. Si conferma l’efficacia ipoglicemizzante della Liraglutide a lungo termine soprattutto nei pazienti di più recente diagnosi e indipendentemente dal grado di obesità del paziente.

Summary

Objective. To evaluate the long-term efficacy of liraglutide with clinical experience in “real-life”.

Design and methods. Observational study of 106 diabetic patients treated with liraglutide (55% male, mean age 58.5 years, mean age of disease 9.66 years, mean baseline HbA1c 8.45%) monitoring the glycemic parameters every four months for 24 months.

Results. Reduction in HbA1c, weight and BMI for all intervals ($p < 0.001$) since 4th months. Greater percentage of patients achieving the target glycemic with less years of disease. Similar reduction of HbA1c in the different BMI categories, related to the years of disease ($p = 0.04$) and weight loss ($p = 0.05$). Significant reduction in fasting plasma glucose for all observation intervals.

Conclusions. This confirms the long-term hypoglycemic effect of Liraglutide especially in patients with more recent diagnosis and not related on the degree of obesity of the patient.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Introduzione

Liraglutide è un analogo di GLP-1, farmaco di recente introduzione clinica, approvato dall'EMA nel luglio 2009, dalla FDA nel gennaio 2010 e in commercio in Italia dal settembre 2010.

I più grandi studi che hanno dimostrato anche a lungo termine (fino a 52 settimane) l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide sono gli studi di registrazione (programma Liraglutide Effect and Action in Diabetes - LEAD). Si tratta di studi clinici di fase IIIa multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ad eccezione di LEAD 6, in aperto), a gruppi paralleli con controllo attivo e/o placebo che hanno valutato gli effetti della somministrazione di liraglutide in monoterapia (LEAD 3), in duplice (LEAD 1 e 2) o in triplice (LEAD 3 e 4) terapia e in confronto con la somministrazione di exenatide bid (LEAD 6)⁽¹⁻⁶⁾.

Il mantenimento dell'efficacia nel tempo della terapia ipoglicemizzante ("durability") rappresenta una delle limitazioni del trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) come già dimostrato in passato da importanti trias clinici come UKPDS: nel corso del tempo il trattamento farmacologico deve essere potenziato incrementando la posologia e/o associando differenti categorie di ipoglicemizzanti orali⁽⁷⁾.

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione e la modalità di conduzione dello studio, si possono determinare delle differenze tra il soggetto in studio e il paziente che tipicamente affrisce ad un ambulatorio di diabetologia.

Ancora pochi sono pertanto gli studi clinici che abbiamo valutato l'efficacia di liraglutide a più lungo termine basati su dati di "real-life".

Scopo del lavoro

Questo lavoro si propone quindi di analizzare i dati preliminari di uno studio ancora in corso per valutare l'efficacia a lungo termine (24 mesi) del trattamento con liraglutide sui parametri glicemici partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DM2 afferenti alla U.O.S. di Diabetologia dell'Ospedale S. Gerardo di Monza e all'ambulatorio di Diabetologia ed Endocrinologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza.

Metodologia e descrizione della casistica

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo di 24 mesi effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 sovrappeso o obesi, afferenti ai nostri centri che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con analogo GLP-1 (liraglutide) secondo gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito⁽⁸⁾.

I soggetti arruolati sono stati posti in terapia con liraglutide in associazione alla preesistente terapia con ipoglicemizzanti orali, nel periodo compreso tra settembre 2010-gennaio 2013.

I criteri di inclusione erano: DM2; età inferiore a 75 anni; controllo glico-metabolico insufficiente ($HbA1c > 7\%$) con la dose massima di metformina e/o di una sulfanilurea oppure di metformina e tiazolidinedione; intolleranza alla terapia orale con metformina, sulfaniluree e pioglitazone indipendentemente dal controllo metabolico, riserva pancreatica conservata (Peptide C post-prandiale > 1 ng/mL). Criteri di esclusione invece: diabete mellito di tipo 1; anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica; colecistopatia nota: calcolosi della colecisti, colecistite acuta o cronica; nefropatia conclamata ($GFR < 60$ mL/min/1.7mq).

I parametri analizzati ad ogni controllo sono stati: età, sesso, altezza, anni di malattia, peptide C basale e post-prandiale (valutati solo al baseline), peso, BMI (kg/m²), HbA1c, glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale. Le visite di follow-up sono state eseguite ogni 4 mesi fino a 24 mesi.

La popolazione individuata è costituita da 106 soggetti, 35 F e 71 M, con età anagrafica media di 58.48 ± 9.03 anni, con età minima 34 anni ed età massima 75 anni ed un'età media di malattia di 9.66 ± 7.08 anni, che varia da 1 anno a 32 anni. Le caratteristiche della popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche e i parametri di laboratorio di interesse della popolazione studiata al baseline.

Parametri	N° pazienti	Media \pm SD
Sesso (M) (%)	106	55
Età (anni)	106	58.48 ± 9.03
Anni di malattia	106	9.66 ± 7.08
Peptide C basale	75	3.32 ± 1.43
Peptide C Post-prandiale	73	6.20 ± 2.60
Peso (kg)	106	99.75 ± 19.40
BMI (Kg/m ²)	106	35.77 ± 5.80
HbA1c (%)	104	8.45 ± 1.31
Glicemia basale (mg/dl)	106	178.99 ± 50.19
Glicemia Post Prandiale (mg/dl)	80	191.30 ± 71.03

La terapia con liraglutide è stata impostata seguendo indicazioni AIFA sull'uso del farmaco: dose iniziale di 0.6 mg/die per la prima settimana con incremento a 1.2 mg/die dalla seconda settimana; in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici e in base alla tollerabilità si è raggiunta la dose massimale di 1.8 mg/die. Al controllo del 24° mese il 73.08% dei pazienti assumeva Liraglutide alla posologia massimale.

Liraglutide è stata utilizzata in combinazione con la precedente terapia antidiabetica considerando la possibilità di ridurre la posologia di quest'ultima in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione è in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato le diverse fasi di osservazione a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Di questi, 103 sono arrivati al controllo di 4 mesi, 95 hanno effettuato il controllo a 8 mesi, 69 a 12 mesi, 54 a 16 mesi, 46 a 20 mesi ed infine 26 a 24 mesi.

Sono state eseguite analisi statistiche con un livello di significatività $p < 0.05$. Su tutte le variabili è stato applicato il test di Kolmogorov e Smirnov per la normalità della distribuzione dei dati. Ove la distribuzione dei dati per le variabili considerata si è dimostrata non normale la significatività delle differenze rilevate ai controlli è stata testata con metodi non parametrici (Wilcoxon test per dati appaiati), mentre per le distribuzioni gaussiane è stato utilizzato il test T di Student.

Risultati

L'andamento dei parametri glicemici nei diversi intervalli di studio è indicato nella tabella 2.

La riduzione dei livelli di emoglobina glicata è risultata significativa rispetto al baseline in tutti i tempi di osservazione. Una risposta migliore si è ottenuta a 4 mesi.

Come si osserva nella figura 1 la riduzione significativa di HbA1c a 4 mesi raggiunge un livello che tende a mantenersi nel tempo pur con qualche oscillazione (Tabella 2, Figura 1).

Tabella 2. Andamento dei parametri glicemici nei diversi intervalli di studio.

	N° pazienti	HbA1c (%)	FPG* (mg/dl)	PPG* (mg/dl)
Baseline	106	8.45 ± 1.31	178.99 ± 50.19	193.30 ± 71.03
4° mese	104	7.25 ± 1.09	150.18 ± 51.34	155.70 ± 61.71
8° mese	93	7.42 ± 1.40	159.88 ± 58.68	165.05 ± 72.20
12° mese	69	7.33 ± 1.13	149.99 ± 40.89	154.47 ± 61.75
16° mese	54	7.25 ± 1.01	151.21 ± 43.89	147.29 ± 49.94
20° mese	46	7.28 ± 1.11	147.00 ± 37.79	147.21 ± 47.87
24° mese	26	7.52 ± 1.11	153.71 ± 45.56	136.41 ± 44.00

FPG fasting plasma glucose, PPG post-prandial plasma glucose.

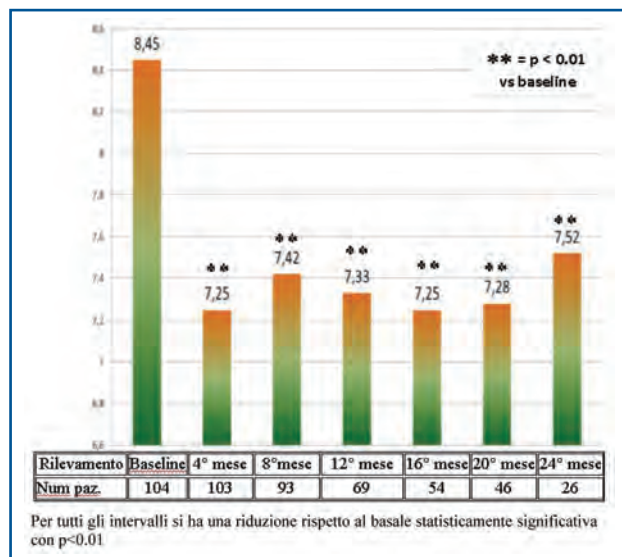


Figura 1. Riduzione dell'HbA1c dal baseline al controllo dei 24 mesi.

La percentuale di raggiungimento del target di HbA1c (<7%) nei diversi intervalli di follow-up è indicata nella tabella 3. La percentuale di pazienti a target al basale è

Tabella 3. Percentuale dei soggetti a valori target di HbA1c <7% e non a target HbA1c >7% nei diversi intervalli del follow-up.

	N	HbA1c >7%	HbA1c <7%
		%	%
HbA1c baseline	104	90.38	9.62
HbA1c 4 mesi	103	49.51	50.49
HbA1c 8 mesi	93	49.46	50.54
HbA1c 12 mesi	69	55.07	44.93
HbA1c 16 mesi	54	51.85	48.15
HbA1c 20 mesi	46	54.35	45.65
HbA1c 24 mesi	25	65.38	34.62

rappresentata dai pazienti intolleranti ai comuni ipoglicemizzanti orali.

La marcata riduzione del HbA1c osservata al 4° mese appare distribuita in modo simile in tutte le categorie di BMI presenti nella popolazione in studio (Figura 2).

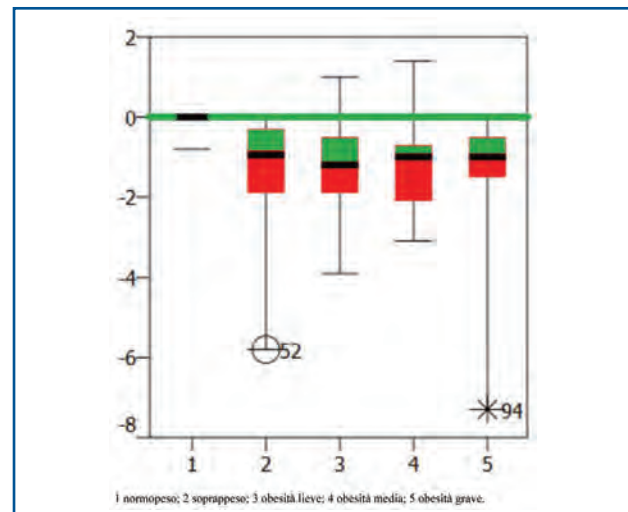


Figura 2. Diminuzione di HbA1c (al controllo dei 4 mesi) nelle diverse categorie di BMI.

Il BMI si è ridotto in modo significativo in tutti gli intervalli analizzati con un andamento graduale e costante fino al 24° mese (Figura 3).

Dopo aver suddiviso i soggetti in osservazione in gruppi secondo gli anni di malattia (quartili 0-4 anni; 4-7 anni; 7-13 anni; >13 anni) abbiamo osservato come le percentuali più alte di raggiungimento del target glicemico si abbiano nei soggetti con età di malattia da 0-4 anni e che tali percentuali si riducono nel gruppo di pazienti con maggiori anni di malattia pur mantenendosi una buona efficacia del farmaco (Figura 4).

La riduzione dei valori di glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$) in tutti gli intervalli di studio rispetto al basale. (Tabella 2, Figura 5), mentre la riduzione della glicemia post-prandiale (Post-prandial plasma glucose, PPG) è risultata significativa ($p < 0.05$)

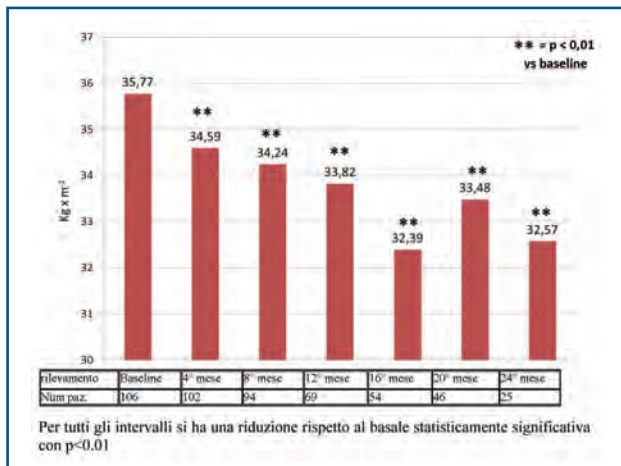


Figura 3. Riduzione del BMI dal baseline al controllo dei 24 mesi.

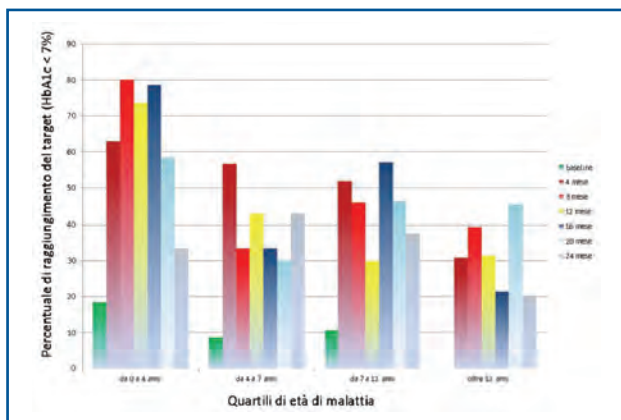


Figura 4. Percentuale di HbA1c < 7% in relazione agli anni di malattia.

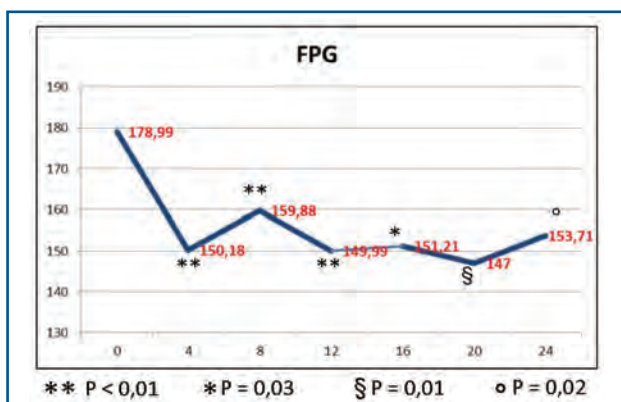


Figura 5. Andamento dei valori di FPG nei diversi intervalli analizzati.

soltanto fino al 20 mesi; la mancata significatività statistica della riduzione di PPG al 24° mese è verosimilmente dovuta alla scarsa numerosità del campione (Tabella 2, Figura 6).

Durante l'osservazione 25 soggetti non hanno completato il follow-up: solo 4 per fallimento farmacologico della liraglutide e solo 1 per intolleranza (importante nausea anche al dosaggio di 0.6 mg/die); degli altri pazienti 9 hanno interrotto il trattamento per inefficacia terapeutica (pa-

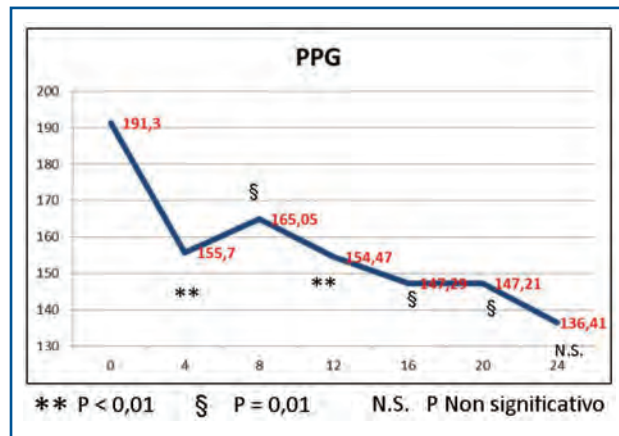


Figura 6. Andamento dei valori di PPG nei diversi intervalli analizzati.

ziente già candidato a terapia insulinica), 3 per riscontro di colestasi (per cui sospesa Liraglutide a scopo precauzionale), 4 per scarsa compliance, 1 per trasferimento ad altro centro e 3 per altre cause (sviluppo di IRC, necessità di intervento chirurgico, panico da iniezione).

Conclusioni

Questo studio ha confermato che la terapia con liraglutide, nella maggior parte dei pazienti determina una riduzione già a 4 mesi dei valori medi di emoglobina glicata in modo molto significativo (HbA1c da 8.45% a 7,25%) in linea con i dati in letteratura⁽⁹⁾.

Il mantenimento di buoni valori glicemici, sia in termini di emoglobina glicata sia in termini di valori glicemici basali e post-prandiali, dopo 24 mesi di trattamento dimostrano la durability di questa molecola, nonostante che lo studio sia ancora in corso e non tutti i pazienti abbiano completato l'osservazione.

La differenza tra l'andamento della riduzione dell'emoglobina glicata, rapida e immediata, e l'andamento della riduzione del peso e del BMI, lento e graduale, suggerisce che questi due effetti noti della liraglutide siano almeno in parte separati.

L'efficacia inoltre di liraglutide risulta sostanzialmente sovrapponibile in tutte le categorie di BMI, cosa che potrebbe giustificare un suo utilizzo indipendentemente dall'habitus del paziente.

L'evidenza di una migliore risposta alla liraglutide nei soggetti con minori anni di malattia potrebbe rappresentare un'indicazione ad un utilizzo più precoce di questo farmaco, non soltanto dopo il fallimento di altre terapie.

Ulteriori benefici di questo trattamento sono dati dalla mancanza di episodi ipoglicemici gravi e dalla buona tollerabilità che rendono liraglutide una buona opzione per il trattamento del DM2 anche negli anziani.

L'analogo sintetico di GLP-1 liraglutide si è pertanto dimostrato efficace, sicuro, ben tollerata con un effetto che si mantiene a nel tempo.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 26: 268–78, 2009.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32: 84–90, 2009.
3. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373: 473–81, 2009.
4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 32: 1224–30, 2009.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52: 2046–55, 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374: 39–47, 2009.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 48(5): 643–648, 1999.
8. Standard Italiani per la Cura del diabete mellito 2009-2010.
9. Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of Liraglutide. *Int J Clin Pharm*. 33(5):740-9, 2011.

Smart-farm: l'autocontrollo strutturato della glicemia transita anche in farmacia



G. Perrone¹, F. Corazziere¹, I. La Puzza¹, M. Costantino¹, L. Curtò², G. Saitta²

giovannisaitta55@hotmail.it

¹ Servizio Territoriale di Diabetologia, Polo Sanitario Reggio Calabria Sud; ² Ambulatorio di Diabetologia, Poliambulatori Territoriali ASP Messina

Parole chiave: Diabete tipo 2, Autocontrollo domiciliare, Farmacie, Scarico glicemico, Team di cura

Key words: Type 2 Diabetes, SMBG, Pharmacies, SMBG download, Primary Care Team

Riassunto

L'autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) è strumento irrinunciabile nella terapia dei diabetici. La sua periodica e regolare valutazione è, tuttavia, complicata da difficoltà organizzative

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

che riguardano sia i pazienti sia il team diabetologico. Molti glucometri, di recente introduzione sul mercato, consentono di scaricare e inviare i dati attraverso la disponibilità di apposito software che, però, non tutti i pazienti sono in grado di utilizzare.

La considerazione che il paziente debba necessariamente transitare dalla farmacia e l'esperienza maturata dal gruppo Farm@Dia, ci ha spinto a utilizzare un sistema d'invio telematico dei profili glicemici per valutare fattibilità, utilità e gradimento di un sistema di scarico dati attraverso la collaborazione delle farmacie territoriali.

Individuate le farmacie di due diversi ambiti (Reggio Calabria – Messina), è stato proposto ai farmacisti l'invio dei profili glicemici mediante posta elettronica utilizzando un sistema di scarico dati (Smartpix©) dotato di un semplice e specifico software d'uso. I farmacisti aderenti al progetto hanno partecipato a un corso di formazione. Due diabetologi, operanti sul territorio, hanno individuato 400 pazienti affetti da DM, che sono stati invitati a partecipare al progetto previa sottoscrizione di uno specifico consenso informato.

Allo studio hanno aderito 51/80 farmacie contattate e 79 farmacisti hanno partecipato al corso di formazione. La valutazione ha riguardato 315 diabetici (148M/167F età media 71±11 aa) di cui 126 in trattamento insulinico. Gli scarichi sono stati 591, i diabetici con più di quattro scarichi 79.

L'autocontrollo glicemico allargato alle farmacie rappresenta uno strumento promettente in grado di migliorare sicurezza e qualità delle cure. Il tempo dedicato dal diabetologo a valutare i profili glicemici scaricati e a rispondere ai farmacisti può sostituire i numerosi contatti telefonici con il vantaggio (anche medico/legale) della presenza di documentazione. In conclusione l'inserimento del Farmacista nel team diabetologico può rendere più efficace e partecipativo l'autocontrollo da parte dei pazienti.

Summary

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is an indispensable tool in the therapy of diabetic patients. Regular, periodic evaluation is complicated by difficulties that affect both patients and the diabetes healthcare team. Many recently introduced glucometers allow downloading and forwarding of data, with special software, but not all patients are able to use them.

The consideration that all patients must necessarily pass through a pharmacy, together with the experience of the Farm@Dia group, prompted us to set up a system for electronic transmission of blood glucose profiles to assess feasibility, usefulness and satisfaction of a download data system with the collaboration of local pharmacies.

We identified pharmacies in two different geographical areas (Reggio Calabria – Messina, both in southern Italy) and proposed a system for blood glucose profile transmission by e-mail through a download data system (Smartpix©), with simple, specific software. Member chemists participated in a training course. Two diabetologists, operating in the area, identified 400 patients with DM2, who were invited to participate in the project after signing a specific informed consent.

The project involved 51/80 pharmacies contacted and 79 chemists who participated in the training course. Evaluation