



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA

Disegno *evidence-based* di un intervento di educazione alimentare e *behaviour change* di gruppo con ausilio di strumenti digitali in pazienti affetti da lipodistrofia

Tesi di laurea in Scienze Tecniche Dietetiche Applicate-3

Relatrice

Dott.ssa Carolina Poli

Presentata da

Sara Cordazzo

Sessione Novembre 2024

Sommario

ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1: LE SINDROMI LIPODISTROFICHE	6
Prevalenza	6
Classificazione e caratteristiche cliniche	7
LA DISFUNZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO	9
IL RUOLO DELLA LEPTINA E IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE	10
La leptina.....	10
Il comportamento alimentare in pazienti con lipodistrofia	12
IL CARICO COMPLESSIVO DI MALATTIA.....	13
Le complicanze metaboliche	13
Carico di malattia e qualità di vita.....	14
DIAGNOSI.....	14
TRATTAMENTO	15
MODIFICHE DELLO STILE DI VITA	16
IL TRATTAMENTO CON METRELEPTINA.....	20
ULTERIORI STRATEGIE TERAPEUTICHE.....	21
CAPITOLO 2: LO SVILUPPO DI INTERVENTI EDUCATIVI DI GRUPPO CON SUPPORTO ALLA MODIFICA DELLO STILE DI VITA NELLE PATOLOGIE CRONICHE	23
EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA ED EMPOWERMENT	23
LO SVILUPPO DI INTERVENTI EDUCATIVI DI GRUPPO DI SUPPORTO ALLA MODIFICA DELLO STILE DI VITA	24
Perché un intervento educativo di gruppo?	24
Il 'behaviour change' nelle terapie di gruppo per la modifica dello stile di vita.....	25
L'AUSILIO DELLE TECNOLOGIE DI SANITÀ DIGITALE O eHEALTH	29
CAPITOLO 3: INTERVENTI DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E BEHAVIOUR CHANGE DI GRUPPO ED eHEALTH: IL DPP	33

IL DIABETES PREVENTION PROGRAM	33
DPP Lifestyle Balance: il programma di intervento sullo stile di vita.....	34
Principali risultati del DPP	35
DPP e eHealth.....	36
CAPITOLO 4: INTERVENTO DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E <i>BEHAVIOUR CHANGE</i> DI GRUPPO IN PAZIENTI AFFETTI DA LIPODISTROFIA: UNA PROPOSTA.....	39
COMPONENTI PRINCIPALI DELL'INTERVENTO	39
DESCRIZIONE DEL PROGRAMMA	41
LE SESSIONI	42
STRATEGIE DI MANTENIMENTO E MATERIALE A SUPPORTO.....	46
VALUTAZIONE DELL'INTERVENTO.....	48
CONCLUSIONE	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

ABSTRACT

Le sindromi lipodistrofiche sono un gruppo di patologie rare caratterizzate da un'anomala distribuzione del tessuto adiposo a cui conseguono complicanze metaboliche rilevanti, tra cui insulino-resistenza, diabete mellito, dislipidemie e steatosi epatica non alcolica, con compromissione della qualità di vita.

Per la prevenzione e il trattamento di tali complicanze le attuali linee guida raccomandano prima di qualunque trattamento farmacologico l'adozione di un corretto stile di vita, in particolare di un regime alimentare adeguato. Ad oggi, tuttavia, non esistono indicazioni dietetiche e nutrizionali univoche, universalmente approvate e solidamente basate sulle evidenze in questa popolazione. Non esistono inoltre approcci terapeutici mirati alla modifica dei comportamenti e dello stile di vita, fondamentali per garantire l'aderenza dei pazienti a nuove abitudini alimentari.

Il presente lavoro si propone di colmare questa lacuna, fornendo un solido razionale per lo sviluppo di un intervento *evidence-based* di educazione alimentare e *behaviour change* di gruppo con ausilio di strumenti digitali, volto a migliorare la salute e il benessere dei pazienti affetti da lipodistrofia.

Dopo un'attenta analisi della letteratura disponibile, si è approfondito il ruolo dell'educazione terapeutica e del cambiamento comportamentale nella gestione delle malattie croniche, evidenziando l'importanza dell'*empowerment* del paziente e l'utilità degli strumenti digitali per il *self-management* e il miglioramento dell'aderenza al trattamento.

Sulla base delle evidenze raccolte si propone di seguito un modello di intervento educativo di gruppo, fortemente innovativo per la sua natura multidisciplinare, adattato per i pazienti con lipodistrofia. Tale intervento, erogato in modalità ibrida (in presenza ed online) da un dietista, con il supporto di altri professionisti sanitari e di associazioni di pazienti affetti da lipodistrofia, si pone l'obiettivo di fornire ai pazienti le conoscenze, le competenze e il supporto necessari per gestire nel lungo-termine in autonomia la propria condizione e migliorare la qualità della propria quotidianità.

INTRODUZIONE

La lipodistrofia è un gruppo eterogeneo di disturbi caratterizzati da una distribuzione anormale del tessuto adiposo nel corpo. Questa condizione può manifestarsi con una perdita parziale o completa di tessuto adiposo in determinate aree o con una distribuzione anomala della massa grassa in altre zone. La lipodistrofia può essere congenita o acquisita e può essere associata a una serie di complicanze metaboliche, tra cui le più frequenti sono ipertrigliceridemia, resistenza insulinica, diabete mellito, steatosi epatica non alcolica e malattie cardiovascolari.

La gestione della lipodistrofia spesso richiede un trattamento multidisciplinare che include modifiche dello stile di vita, trattamenti farmacologici mirati e supporto psicologico per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Secondo le attuali linee guida pratiche per la diagnosi e il trattamento della lipodistrofia, l'adozione di una corretta alimentazione rappresenta uno dei pilastri nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze metaboliche che affliggono i pazienti con questa patologia.

La rilevanza della modifica dello stile di vita e di un intervento dietetico strutturato è imprescindibile nei pazienti affetti da condizioni croniche, come sottolineato all'interno del Piano Nazionale della Cronicità del 2016, che enfatizza l'importanza di azioni di prevenzione secondaria attraverso l'educazione terapeutica e l'*empowerment* dei pazienti.

Tuttavia, ad oggi, non esistono indicazioni dietetiche e nutrizionali univoche, universalmente approvate e solidamente basate sulle evidenze nella popolazione con lipodistrofia. Le principali raccomandazioni rispetto al trattamento dietetico nutrizionale sono basate sull'esperienza clinica e sulla letteratura a disposizione, prevalentemente di carattere descrittivo ed aneddotico.

Mancano evidenze solide su abitudini e comportamento alimentare nei soggetti con lipodistrofia, nonché sui possibili benefici di un intervento di educazione alimentare di gruppo specificamente destinato a pazienti con questa condizione.

Tali lacune mostrano la necessità urgente di condurre studi dedicati che possano fornire evidenze concrete sugli impatti in termini di salute e qualità di vita di programmi strutturati di educazione terapeutica e *behaviour change* in questa patologia.

Il presente lavoro si propone di fornire un quadro generale rispetto alle sindromi lipodistrofiche da cui poter derivare i bisogni formativi in base ai quali strutturare un adeguato intervento di educazione alimentare e modifica delle abitudini alimentari. Si

indagano successivamente le caratteristiche da considerare nello sviluppo di un intervento educativo efficace guardando anche alle *best practice* più appropriate (tenuto considerazione delle complicanze metaboliche della patologia). Si pone il focus sulla strutturazione di interventi di gruppo e che prevedano l'ausilio di strumenti digitali al fine di agevolare il supporto sociale e l'aderenza, due elementi critici tenuto conto della rarità delle sindromi lipodistrofiche.

CAPITOLO 1: LE SINDROMI LIPODISTROFICHE

Per sindromi lipodistrofiche si intendono un insieme eterogeneo di malattie rare accomunate da una disfunzione del tessuto adiposo, in assenza di carenze nutrizionali o stati catabolici (1).

Prevalenza

I dati di prevalenza nella popolazione mondiale presenti in letteratura sono stimati a partire dall'analisi delle cartelle cliniche dei principali database medici sulla base delle diagnosi ICD (International Classification of Diseases).

La difficoltà della diagnosi per la mancanza di criteri diagnostici definiti e di una codifica univoca per ciascuno dei 4 sottotipi di lipodistrofia ne determinano però la sottodiagnosi e una sottostima della prevalenza di malattia. In molti contesti risultano inoltre assenti registri e sistemi di monitoraggio dedicati alla lipodistrofia (2).

Ad oggi pertanto i *range* delle stime di prevalenza risultano molto ampi: Orphanet parla di un dato che oscilla tra l'1 e i 9 casi per milione di persone per la forma congenita generalizzata e indica come genericamente inferiore a 1 caso su 100.000 la prevalenza della lipodistrofia famigliare parziale (FPLD) in Europa. Chiquette et al. (2017) riportano invece una prevalenza totale di malattia (basata sulla diagnosi clinica con esclusione della lipodistrofia HIV-correlata) pari a 1,3 – 4,7 casi/milione su scala mondiale (0,23 casi per milione per le forme generalizzate e 2,84 casi per milione per le forme parziali), a conferma della rarità della patologia.

A partire dall'analisi di dati clinici e genetici relativi ad ampie coorti di soggetti, Gonzaga-Jauregui et al. (2020) hanno stimato tuttavia una prevalenza clinica (e non basata sulle diagnosi) di sindromi lipodistrofiche molto superiore a quanto riportato fino ad allora, pari a circa 1 soggetto su 20.000 e ad 1 soggetto su 7.000 considerando invece la prevalenza di varianti patogenetiche di malattia.

Anche il rapporto femmine-maschi (pari a 3:1) è probabilmente frutto di un *bias* diagnostico dovuto alla maggiore probabilità di rilevare una distribuzione o carenza anomala del tessuto adiposo nelle donne (che più raramente mostrano un aspetto molto muscoloso) rispetto agli uomini (3).

Classificazione e caratteristiche cliniche

La classificazione clinica delle sindromi lipodistrofiche si basa generalmente su 2 criteri principali: (i) la distribuzione della perdita di tessuto adiposo sulla superficie corporea, che permette di distinguere tra lipodistrofia generalizzata (se ad essere interessata è l'intera superficie corporea) e lipodistrofia parziale (se la superficie corporea è interessata solo limitatamente a determinate zone); (ii) l'eziologia, che permette di riconoscere un disturbo congenito (lipodistrofia congenita) e un disturbo acquisito (lipodistrofia acquisita).

Considerando entrambi i criteri risultano 4 principali categorie fenotipiche di sindromi lipodistrofiche: lipodistrofia congenita generalizzata (*congenital generalized lipodystrophy*, abbreviata in *CGL*), lipodistrofia familiare parziale (*familial partial lipodystrophy*, abbreviata in *FPLD*), lipodistrofia generalizzata acquisita (*acquired generalized lipodystrophy*, abbreviata in *AGL*), e lipodistrofia parziale acquisita (*acquired partial lipodystrophy*, abbreviata in *APL*).

Le evidenze attualmente disponibili (principalmente *case report* e *trial* con campioni di pazienti molto ristretti, a carattere aneddótico, senza gruppo di controllo) si riferiscono prevalentemente alle forme congenite (CGL e FPLD).

Si ricorda, inoltre, che si parla di lipodistrofia anche relativamente alla condizione indotta dalla terapia antiretrovirale somministrata nei pazienti con infezione da HIV, non oggetto del presente lavoro.

La diversità nei difetti molecolari e genetici sottostanti alle varie manifestazioni fenotipiche della lipodistrofia ne riflettono il notevole grado di eterogeneità clinica. Ciononostante, tutte le sindromi lipodistrofiche condividono una disfunzione più o meno ampia del tessuto adiposo come caratteristica patofisiologica comune. Le diverse varianti patogene influenzano principalmente lo sviluppo, la differenziazione e/o le funzioni degli adipociti.

L'estensione e la gravità della lipoatrofia è opportunamente identificabile tramite *DEXA* (*dual energy X-ray absorptiometry*), esame strumentale in grado di quantificare quantità e distribuzione di massa grassa nei vari segmenti corporei (4). Da alcuni *case studies* pubblicati in letteratura risulta che la percentuale di massa grassa in soggetti con lipodistrofia generalizzata sia inferiore al 10% (5). Ji et al. (2013) hanno invece stimato pari a $20 \pm 5.5\%$ la massa grassa di pazienti affette da lipodistrofia parziale familiare, rispetto ad un valore di $33.5 \pm 5.9\%$ in donne sane comparabili per età e BMI.

CLASSIFICAZIONE delle SINDROMI LIPODISTROFICHE		EZIOLOGIA	
		CONGENITA	ACQUISITA (autoimmune o idiopatica)
PERDITA DI TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO	GENERALIZZATA	Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL)	Acquired Generalized Lipodystrophy (AGL)
	PARZIALE	Familial Partial Lipodystrophy (FPLD)	Acquired Partial Lipodystrophy (APL)

Lipodistrofia congenita generalizzata (CGL)

La lipodistrofia congenita generalizzata è una patologia a trasmissione autosomica recessiva che presenta una pressoché totale carenza di tessuto adiposo sottocutaneo con muscoli prominenti già dalla nascita o dalla prima infanzia (7).

I pazienti affetti da CGL sono caratterizzati da severa iperfagia (conseguente a livelli minimi di leptina) i cui tratti distintivi si riconoscono in un tasso di crescita accelerato e lo sviluppo di un aspetto acromegaloide (ingrossamento di mani, piedi e mascella) (8). Presentano inoltre flebomegalia (vene prominenti), epatomegalia e/o splenomegalia.

Nell'età della crescita, talvolta già alla nascita, i soggetti affetti da CGL sviluppano anomalie metaboliche come iperinsulinemia con insorgenza precoce di *acanthosis nigricans*, diabete, steatosi epatica e ipertrigliceridemia. I livelli di colesterolo HDL tendono invece ad essere ridotti. Complicanze vascolari aterosclerotiche come coronaropatie, ictus o malattie vascolari periferiche sono state segnalate solo in pochi pazienti (7).

All'interno di questa categoria di sindromi lipodistrofiche si annoverano patologie con mutazioni a carico di almeno 6 geni diversi codificanti per proteine necessarie ad un corretto funzionamento del tessuto adiposo, ciascuna con caratteristiche cliniche uniche (1).

Lipodistrofia generalizzata acquisita (AGL)

Si tratta di sindromi lipodistrofiche clinicamente simili alle forme congenite in cui però la disfunzione a carico del tessuto adiposo si è sviluppata dopo la nascita, tipicamente in tarda infanzia o durante la pubertà. Le cause non sono ancora del tutto conosciute; è tuttavia riconosciuta una frequente associazione con altre malattie autoimmuni (7,8).

Lipodistrofia familiare parziale (FPLD)

La maggior parte delle forme di FPLD presentano una trasmissione a carattere autosomico dominante (anche se esistono rari casi di pazienti con trasmissione autosomica recessiva): la diagnosi può pertanto riguardare più soggetti della stessa famiglia (8).

Anche in questa categoria risultano una molteplicità di sottotipi risultanti da meccanismi patogenetici diversi che portano ad un'alterazione dell'adipogenesi, dello stoccaggio/ sintesi

dei lipidi o della funzionalità insulinica: la mutazione più frequente è a carico del gene LMNA e la sindrome che ne deriva è detta sindrome di Dunningan (1).

La lipodistrofia familiare parziale si manifesta tipicamente in età puberale ed è caratterizzata da una carenza di tessuto adiposo prevalentemente a carico delle estremità (soprattutto inferiori: gambe, glutei e fianchi), con una mancanza di massa grassa variabile nelle zone di viso, collo e tronco. Dipendentemente dal sottotipo di FPLD può riscontrarsi un accumulo anomalo di tessuto adiposo in alcune zone del corpo che conferiscono ai pazienti un "aspetto *cushingoide*" (1). A causa di questa peculiare distribuzione della massa grassa risulta particolarmente difficile una corretta diagnosi nel genere maschile (9).

Le complicazioni metaboliche, comuni in età adulta, sono insulino-resistenza con sviluppo di sindrome metabolica, diabete e disfunzioni sessuali, dislipidemie, ipertensione arteriosa e steatosi epatica; ne consegue un aumento del rischio cardiovascolare (9).

Lipodistrofia parziale acquisita (APL)

Contrariamente alle forme parziali congenite, i pazienti affetti da APL presentano una carenza di tessuto adiposo sottocutaneo prevalentemente a carico delle estremità superiori (volto, collo, spalle, arti superiori e porzione superiore del tronco) che si manifesta progressivamente dalla pubertà con un andamento cranio-caudale. Similmente alle AGL, l'eziologia non è ancora stata univocamente definita nonostante risulti probabile un'anomalia nei meccanismi dell'autoimmunità (8).

LA DISFUNZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO

Un tessuto adiposo sano permette il mantenimento delle funzioni metaboliche dell'organismo in un equilibrio omeostatico: attraverso un'adeguata differenziazione e maturazione degli adipociti lo protegge infatti dai fenomeni di lipotossicità (conseguente ad un eccesso di acidi grassi liberi nel sangue) e glucotossicità (indotta da elevate concentrazioni di glucosio nel sangue) (10).

In condizioni fisiologiche, adipociti maturi e ben differenziati svolgono infatti numerosi ruoli, tra cui l'immagazzinamento delle calorie in eccesso, la gestione dei lipidi circolanti nella fase postprandiale, la sintesi e la secrezione di ormoni e adipochine, influenzando anche la sensibilità all'insulina (8).

Nei pazienti con lipodistrofia, difetti genetici o acquisiti nella differenziazione, nella sopravvivenza e/o nella funzionalità degli adipociti rendono il tessuto adiposo disfunzionale e più o meno incapace di assolvere a questi compiti. La gravità delle alterazioni metaboliche

che ne conseguono risulta proporzionale alla carenza di tessuto adiposo, più grave nelle forme generalizzate e di entità più moderata nelle forme parziali (8).

In presenza di un tessuto adiposo disfunzionale (conseguentemente alla carenza di adipociti maturi e di adipochine da essi prodotte), in fase post-prandiale vi è un eccesso di trigliceridi e acidi grassi non esterificati in circolo (8). I lipidi non vengono stoccati negli adipociti, ma sono immagazzinati ectopicamente in cellule di altri organi (principalmente fegato, pancreas, muscoli e cuore). La resistenza all'azione dell'insulina nei pazienti con lipodistrofia è probabilmente secondaria alla lipotossicità indotta da questo meccanismo (8) ed è ulteriormente esacerbata dalla carenza di leptina, cruciale nella modulazione del metabolismo glucidico e lipidico. Oltre all'insulino-resistenza si osservano di conseguenza un incremento dei livelli di glicemia e di acidi grassi liberi nel sangue, iperinsulinemia, dislipidemia e aumento del rischio cardiovascolare (4).

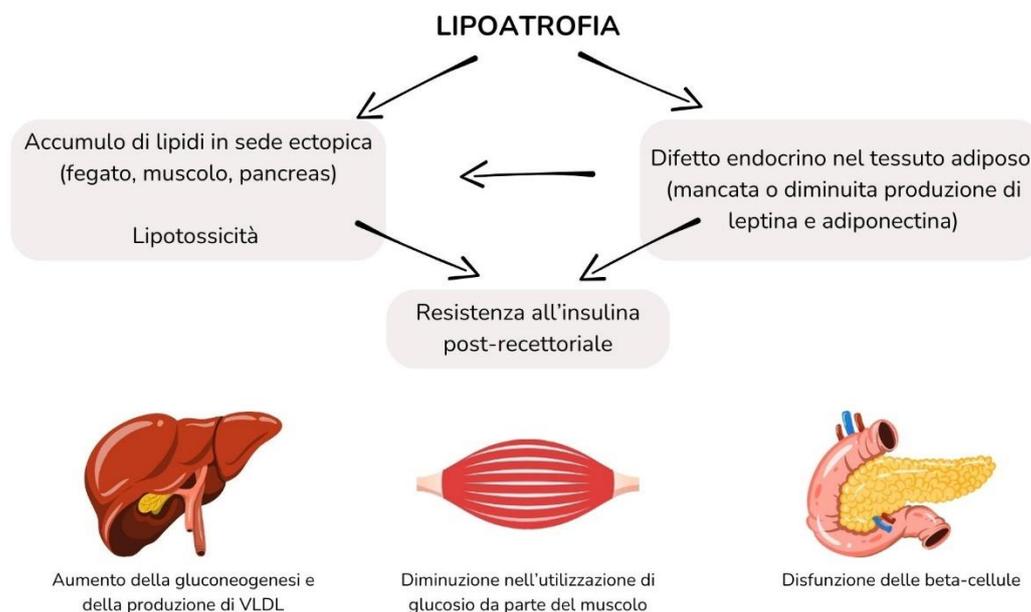


Figura adattata da Sollier et al. (2020).

IL RUOLO DELLA LEPTINA E IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

La leptina

Come descritto in precedenza, il tessuto adiposo non funge esclusivamente da riserva energetica, ma è un vero e proprio sistema endocrino che secreta una molteplicità di sostanze, tra cui adipochine, fattori di crescita, citochine e chemochine. Le adipochine sono importanti mediatori di diversi processi metabolici, tra cui l'ossidazione degli acidi grassi, l'utilizzazione di glucosio da parte delle cellule, la lipogenesi, la sensibilità all'insulina e la gluconeogenesi (11).

La leptina è un ormone prodotto dagli adipociti in quantità strettamente correlata alla quantità di massa grassa, il cui recettore è espresso da una molteplicità di tessuti, tra cui varie aree cerebrali, ipotalamo, fegato, muscoli, adipociti, cuore e cellule immunitarie (12): tramite tali recettori essa regola il comportamento alimentare, il dispendio energetico e il peso corporeo.

In particolare, i dati raccolti sul comportamento umano supportano l'ipotesi che la leptina influisca su entrambe le componenti del controllo dell'alimentazione:

- 1) In primis, essa influenza l'azione dei neuroni del nucleo arcuato dell'ipotalamo mediobasale, considerato il governatore della componente omeostatica nella regolazione del comportamento alimentare umano. A tale livello la leptina, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e perciò di esercitare la sua azione sul sistema nervoso centrale, permette la riduzione del senso di fame e del consumo di cibo attraverso l'inibizione della produzione di peptidi orexigenici (NPY, o *neuropeptide Y*, o AgRP, *Agouti-related protein*), favorendo al contempo il senso di sazietà con l'attivazione dei neuroni produttori di mediatori anoressigenici (neuroni CART, o *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*, e POMC, o *proopiomelanocortin*) (11,13,14).
- 2) In secondo luogo, la leptina interferisce con il sistema dopaminergico coinvolto nel processo di motivazione e ricompensa che guida il c.d. *hedonic eating*, ovvero la "spinta a mangiare per piacere in assenza di un deficit energetico" (15). La leptina riduce infatti il segnale della dopamina rilasciata dai neuroni che esprimono il suo recettore, portando l'organismo ad interrompere l'assunzione di cibo (13,14).

Santos & Cortés (2021) riportano inoltre che la leptina potrebbe essere implicata nella regolazione della sensibilità delle papille gustative al gusto dolce: si tratterebbe di un'ulteriore azione a livello periferico correlata al comportamento alimentare.

La secrezione di leptina sembrerebbe maggiormente influenzata dalla quantità di tessuto adiposo sottocutaneo piuttosto che di tessuto adiposo viscerale. Essa dipende inoltre dallo stato di nutrizione e diminuisce durante periodi di digiuno, proprio per favorire il senso di fame, incrementare l'assunzione di cibo e riportare l'organismo verso l'omeostasi energetica. La leptina è pertanto considerata un vero e proprio "termostato energetico" (12).

Nonostante la carenza (o assenza) di leptina sia una delle principali caratteristiche della lipodistrofia (nell'obesità invece si riscontra una resistenza alla stessa), nemmeno i valori sierici di tale ormone costituiscono uno strumento diagnostico certo, a causa di dosaggi non

standardizzati e del riscontro di valori che non sempre si discostano nettamente da quelli della popolazione generale, soprattutto nelle forme parziali (1,9,16).

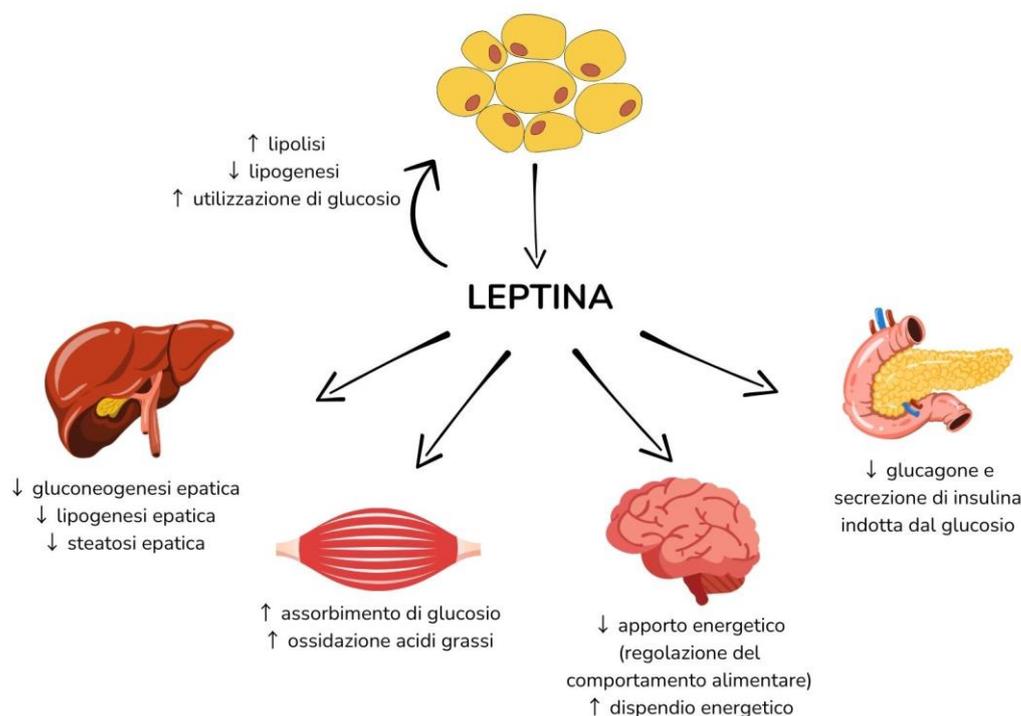


Figura adattata da Chevalier et al. (2021).

Il comportamento alimentare in pazienti con lipodistrofia

Dato il ruolo della leptina sulla regolazione del comportamento alimentare, stati di ipoleptinemia, come il digiuno prolungato o la stessa lipodistrofia, possono condurre ad iperfagia (17), con un'assunzione calorica stimata anche oltre il 40% superiore rispetto al fabbisogno (18), e/o a severe alterazioni del senso di sazietà. Ciò contribuisce a peggiorare il controllo glicemico e lipidico, esacerbandone le complicanze metaboliche (19).

Secondo Özen et al. (2020), se pazienti affetti da forme generalizzate presentano iperfagia, il controllo dell'appetito risulta quasi impossibile senza terapia con metreleptina, in particolar modo nell'età della crescita.

Anche se non iperfagici, il senso di fame risulta alterato rispetto agli individui sani: nello studio condotto da Araújo et al. (2021) individui affetti da CGL mostrano (i) livelli di grelina a digiuno, (ii) tempi di *satiation*¹ e (iii) tempi di *satiety*² (appena 1 ora dopo il pasto secondo Schlögl et al. (2016)) significativamente minori rispetto ai soggetti sani, a conferma dei dati

¹ Sensazione di pienezza che porta a terminare l'assunzione di cibo durante un pasto (McDuffie et al., 2004).

² Sensazione di pienezza tra un pasto e l'altro (quando termina, l'individuo è portato alla ricerca di cibo) (McDuffie et al., 2004).

presenti in letteratura che documentano un'insufficiente soppressione postprandiale dell'attività neurale legata alla ricerca del cibo.

Molti studi riportano un'elevata frequenza di disturbi del comportamento alimentare in pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche (19). Nonostante siano soddisfatti i criteri diagnostici, secondo Calabrò et al. (2020) sarebbe tuttavia opportuno considerare l'effetto dell'ipoleptinemia, che funge da vero e proprio fattore confondente rispetto al comportamento alimentare. Mentre nei soggetti con disturbi del comportamento alimentare assumono una rilevanza maggiore gli stimoli esterni legati al cibo (compagnia, ambiente,...), nei pazienti con lipodistrofia sono gli stimoli interni a scatenare il desiderio di cibo e l'appetito vorace che li contraddistingue (22). Si tratta tuttavia di dati da confermare con ulteriori studi e che non escludono il fatto che alcuni pazienti riferiscano di provare effettivamente una vera e propria dipendenza dal cibo, con gran parte del loro tempo libero dedicato ad acquisto, preparazione e consumo degli alimenti (15).

IL CARICO COMPLESSIVO DI MALATTIA

Le complicanze metaboliche

Le sindromi lipodistrofiche sono spesso associate a squilibri ormonali e metabolici che determinano comorbidità, la cui gravità dipende dal sottotipo (nonostante vi sia una notevole diversità anche all'interno della stessa variante patogenetica), dall'entità della perdita/mancaza di tessuto adiposo, dall'età di insorgenza della malattia e dal sesso (8). Considerate le funzioni svolte dal tessuto adiposo per mantenere la salute dell'organismo è facile intuire come le complicanze della lipodistrofia siano principalmente secondarie proprio alla carenza di massa grassa.

Il denominatore comune di tutte le sindromi lipodistrofiche è l'insulino-resistenza, anche severa, che progredisce fino allo sviluppo di diabete e relative complicanze. Circa la metà dei pazienti affetti dalla forma generalizzata soffrono di diabete, generalmente di difficile compenso e che richiede la somministrazione di alte dosi di insulina (>100 unità/die) (8).

Tra le altre complicanze metaboliche comuni a tutti i soggetti affetti da lipodistrofia vi sono le dislipidemie, in particolare bassi livelli di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia (valori superiori a 500 mg/dL refrattari alla terapia medica dovrebbero sempre condurre a sospetto di lipodistrofia) (8). L'elevata concentrazione di trigliceridi nel torrente ematico può condurre alla comparsa di xantomi eruttivi, ad episodi di pancreatite acuta ricorrenti, nonché a *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), che può evolvere a sua volta in steatosi epatica non alcolica, fibrotizzando il tessuto epatico fino alla cirrosi.

La carenza di tessuto adiposo e delle relative adipochine predispone inoltre a problematiche a livello renale (proteinuria e malattia renale cronica, soprattutto nelle forme generalizzate) e cardiovascolare (8).

Nel genere femminile sono inoltre comuni disfunzioni dell'apparato riproduttivo quali iperandrogenismo, irregolarità mestruali e sindrome dell'ovaio policistico (o PCOS).

Le principali cause di mortalità comprendono malattie cardiache (cardiomiopatia, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, aritmia), malattie epatiche (insufficienza epatica, emorragia gastrointestinale, carcinoma epatocellulare), insufficienza renale, pancreatite acuta e sepsi (1).

Carico di malattia e qualità di vita

Le sindromi lipodistrofiche comportano un severo carico di malattia tenuto conto non solo delle complicanze metaboliche della patologia, ma anche del dolore cronico (in Ajluni et al. (2017) risulta affliggere circa l'80% dei pazienti), dei sintomi neuropsichiatrici di stampo depressivo, delle preoccupazioni circa l'immagine corporea e di competenze cliniche limitate nella gestione della patologia da parte del personale sanitario che esacerbano ansia, senso di isolamento e frustrazione dei pazienti: la qualità di vita risulta pertanto fortemente compromessa (23–25). In letteratura è ampiamente riportato inoltre che le malattie rare, compresa la lipodistrofia, comportino un notevole carico anche per famiglie e *caregiver* (26,27).

DIAGNOSI

Data la bassa prevalenza della patologia e considerata la sua eterogeneità fenotipica è frequente che i pazienti incorrano in un importante ritardo diagnostico (16). Al fine di garantire una corretta diagnosi in tempi sempre più brevi, molteplici sono stati i tentativi di elaborare un algoritmo che possa rispondere a questa necessità. Ad oggi esistono approcci diagnostici elaborati da esperti delle principali società scientifiche nel campo dell'endocrinologia, ma non sono ancora stati stabiliti criteri diagnostici univoci (1,9,16).

La mancanza di tessuto adiposo, sia essa localizzata o generalizzata, deve condurre ad un sospetto di lipodistrofia. Ulteriori manifestazioni cliniche per le quali è indicato avanzare il sospetto di tale patologia sono, tra le altre, la prominenza di muscoli e vene, la presenza di *acanthosis nigricans* e/o xantomi, o ancora diagnosi di diabete mellito con necessità di elevate dosi di insulina, ipertrigliceridemia, steatosi epatica non alcolica o PCOS.

In tali casi si procede secondo quanto riportato in letteratura (1,16,28) a:

- Valutazione della storia clinica del paziente: età di insorgenza della perdita di tessuto adiposo e di eventuali comorbidità.
- Esame fisico e valutazione della composizione corporea: determinazione della quantità e della distribuzione del tessuto adiposo sottocutaneo con misure antropometriche convenzionali (circonferenze e plicometria), eventualmente affiancate da esami strumentali (metodica *dual energy x-ray absorptiometry* o risonanza magnetica per immagini *whole-body*), valutazione della presenza di muscoli prominenti, flebomegalia, *acanthosis nigricans*, epatomegalia, xantomi, aspetto progeroide o acromegaloide. La probabilità di diagnosi di lipodistrofia generalizzata aumenta se sono rilevati in tutti i distretti corporei (arti superiori, arti inferiori e tronco) valori di pliche sottocutanee inferiori al decimo percentile (28).
- Workup diagnostici per insulino-resistenza, diabete, dislipidemia, malattia renale, PCOS o altre disfunzioni riproduttive e steatoepatite, al fine di individuare potenziali comorbidità.
- Test genetico ad eventuale supporto di diagnosi di sindromi lipodistrofiche congenite.
- Analisi di autoanticorpi e livelli del complemento ad eventuale supporto di diagnosi di sindromi lipodistrofiche acquisite.

Data la mancanza di strumenti diagnostici univoci è importante procedere ad una corretta diagnosi differenziale rispetto a condizioni che prevedano una totale o parziale disfunzione o assenza/perdita del tessuto adiposo sottocutaneo (tra le altre: malnutrizione, anoressia nervosa, tireotossicosi, diabete mellito in severo scompenso metabolico, infezioni croniche, insufficienza surrenalica, cachessia da neoplasia, malnutrizione HIV-correlata) o rispetto ad altre patologie endocrine (tra cui: Sindrome di Cushing, acromegalia, obesità troncale) (1).

Una volta posta diagnosi di lipodistrofia si procede con la relativa classificazione (si veda il relativo paragrafo) (16).

TRATTAMENTO

Ad oggi non esiste una cura per la lipodistrofia. L'intervento terapeutico mira al miglioramento del quadro clinico, alla minimizzazione della sintomatologia, alla prevenzione e/o al miglioramento delle comorbidità e relative complicanze, al complessivo miglioramento della qualità di vita, con un approccio specifico ed individualizzato, dato l'ampio spettro di presentazioni cliniche in questi pazienti (29).

Un avvio precoce della terapia permette la diminuzione dei tassi di mortalità e morbilità correlati alla patologia, la riduzione del ricorso alla farmacoterapia, nonché il miglioramento della qualità di vita dei pazienti (1,30).

Nonostante l'efficacia non ne sia ancora stata chiaramente definita (8), le modifiche dello stile di vita, in particolare l'adozione di un regime alimentare adeguato, sono raccomandate in tutti i pazienti affetti da lipodistrofia già al momento della diagnosi indipendentemente dalla presenza di conclamate alterazioni metaboliche (4).

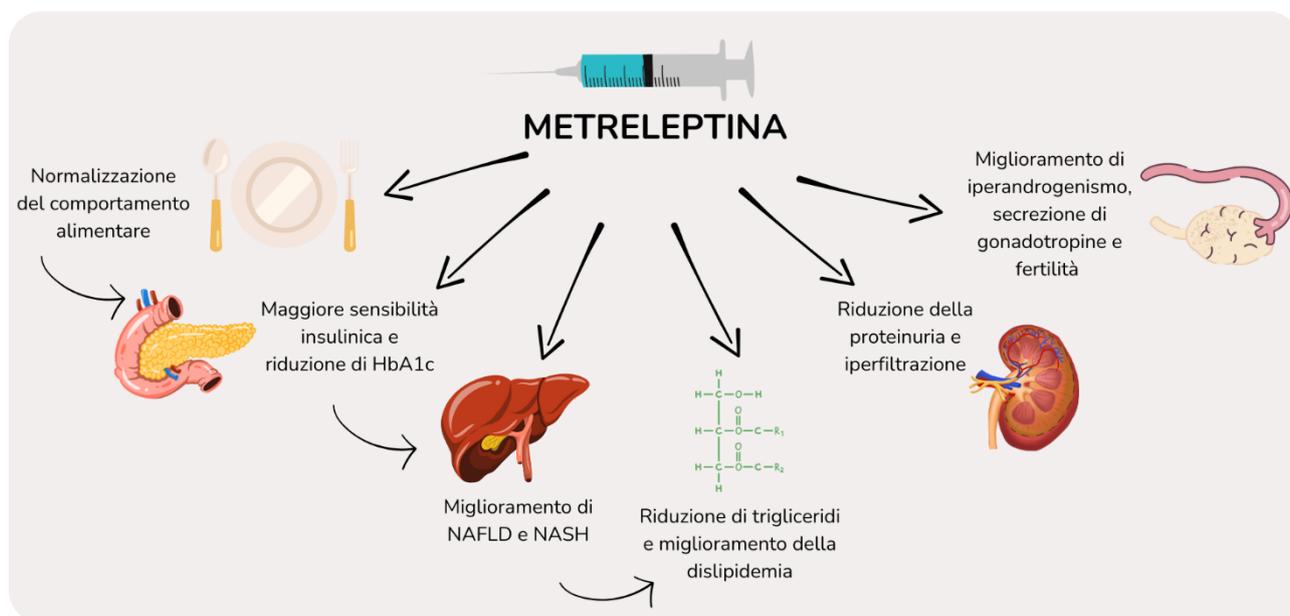


Figura adattata da Calcaterra et al. (2023).

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Terapia dietetica

Nonostante la rilevanza dell'intervento dietetico nella prevenzione e nel controllo delle complicanze e delle comorbidità, si evince ad oggi una mancanza di letteratura relativa a indicazioni dietetiche e nutrizionali solidamente basate sulle evidenze nella popolazione con lipodistrofia. Nessun *trial* clinico controllato randomizzato è stato condotto finora.

Le principali raccomandazioni rispetto al trattamento dietetico nutrizionale della lipodistrofia sono dunque basate sull'esperienza clinica e sulla letteratura a disposizione, prevalentemente di carattere descrittivo ed aneddotico (1).

Dalle principali fonti presenti in letteratura (principalmente revisioni, tratte da PubMed con le seguenti query: (i) "lipodystrophy" AND "diet*" (2015-2024) e "lipodystrophy" AND "treatment" (2015-2024)) è emerso quanto segue:

	RACCOMANDAZIONE E RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
Calo ponderale	Moderato, in particolare nella lipodistrofia parziale (8,9)
Apporto calorico	<u>Pazienti adulti</u> : Dieta ipocalorica (1,9,16,30,31) <u>Pazienti pediatrici</u> : Dieta normocalorica, evitare dieta ipercalorica/sovralimentazione (1,10,30) Evitare dieta ipercalorica (4)
Composizione % in macronutrienti del fabbisogno calorico totale	<u>Pazienti adulti e pediatrici</u> : Glucidi: 50-60%, Proteine: 20%, Lipidi: 20-30% (1,16,28,29) <u>Pazienti adulti e pediatrici</u> : Glucidi: 50-60%, Proteine: 10-20%, Lipidi: 20-30% (30) <u>CGL in pazienti pediatrici</u> : Glucidi: 50-55%, Proteine: 15-20%, Lipidi: <30% (10) <u>FPLD</u> : Glucidi: 50%, Proteine: 20%, Lipidi: 30%
Apporto glucidico	Dieta a basso indice glicemico con pasti completi di tutti i macronutrienti e ben distribuiti durante la giornata (1) Riduzione di carboidrati semplici, a favore di carboidrati complessi e ricchi di fibre (1,8) <u>CGL in pazienti pediatrici</u> : Ridotto apporto di zuccheri semplici (10) <u>Pazienti affetti da diabete</u> : dieta ipoglucidica (29,32)
Apporto lipidico	Dieta ipolipidica (33) 20-25% del fabbisogno calorico totale (31) Raccomandati cibi ricchi di acidi grassi polinsaturi omega-3 (8,29,32) Raccomandate fonti di acidi grassi cis-monoin saturi e polinsaturi omega-3 (1,30) <u>Ipertrigliceridemia in prima infanzia</u> : da considerare l'utilizzo di formule con oli MCT (1,4) <u>Pancreatite acuta da chilomicronemia</u> : dieta ipolipidica con ass(Akinci & Sahinoz, 2018; Patni & Garg, 2022)unzione di < 15% delle kcal giornaliere totali da lipidi (28,32) oppure dieta fortemente ipolipidica con <20gr di lipidi/die (1,16,30) <u>Ipertrigliceridemia e/o iperglicemia</u> : dieta ipolipidica (8,29)
Apporto di acidi grassi polinsaturi omega-3	<u>Ipertrigliceridemia</u> : indicata integrazione con olio di pesce (8,32)
Apporto di fibre	Dieta ricca in fibre (8,29,32)
Consumo di alcol	Da evitare (8,28,29,32)

Si riassumono di seguito le principali indicazioni dietetiche risultanti.

- È raccomandato un calo ponderale moderato, in particolare nei pazienti con lipodistrofia parziale. Calcaterra et al. (2023) affermano che, conseguentemente alla mancanza totale o parziale di tessuto adiposo, sia opportuno considerare un target di peso minore rispetto a quello posto per la popolazione normale (indice di massa corporea c.d. normopeso, compreso tra 18,5 e 24,9 kg/m²) e che tale obiettivo debba inoltre differenziarsi tra forme generalizzate e forme parziali. Mentre nelle prime ogni incremento di peso è a carico del tessuto adiposo in sede ectopica, con peggioramento dello stato metabolico del soggetto, nelle forme parziali l'obiettivo di peso è quello per cui un aumento ponderale non conduce a tali effetti. In particolare, secondo Koo et al. (2019) "il carico di malattia dal punto di vista metabolico dei pazienti con FPLD è equivalente a quello di soggetti affetti da obesità non FPLD con un IMC superiore di circa 9,1kg/m²". Non sono tuttavia disponibili indicazioni più precise per la definizione di un obiettivo di peso.
- Nei pazienti adulti si ritiene appropriata l'adozione di diete ipocaloriche al fine di migliorare il compenso metabolico. In pazienti in età pediatrica si raccomanda invece l'adozione di un regime normocalorico, al fine di garantire un'adeguata crescita, seppur evitando la sovralimentazione.
- In termini di composizione della dieta è consigliata l'assunzione del 50-60% del totale delle calorie da carboidrati, con limitazione degli zuccheri semplici, del 20-30% da lipidi, principalmente acidi grassi cis-monoin saturi e polinsaturi omega-3, e del 15-20% da proteine. Per favorire un adeguato compenso gluco-metabolico è raccomandata una dieta a basso indice glicemico ricca in fibre. L'introito calorico andrebbe distribuito equamente tra colazione, pranzo, cena e spuntini; tutti i pasti devono essere nutrizionalmente completi e bilanciati (1).
- Una dieta fortemente ipolipidica (<20gr di lipidi/die oppure <15% delle calorie totali da lipidi) dovrebbe essere utilizzata nella pancreatite acuta indotta da chilomicronemia.
- Nei pazienti con ipertrigliceridemia, in associazione ad una dieta ipolipidica, è indicata l'integrazione con olio di pesce ricco di acidi grassi polinsaturi omega-3. Se presente ipertrigliceridemia nella prima infanzia è da considerare l'utilizzo di formule normocaloriche, normolipidiche con olio di trigliceridi a catena media al fine di ridurre l'assunzione di trigliceridi a lunga catena.
- In base alla pratica clinica e alle evidenze tratte da studi interventistici è stato evidenziato il successo di un approccio nutrizionale individualizzato (35) con un

intervento condotto da un dietista esperto che sappia rispondere ad esigenze dietetiche specifiche.

Ciò risulta particolarmente vantaggioso:

- Nell'età della prima infanzia, al fine di sostenere la crescita ed evitare carenze, mantenendo al contempo un buon compenso metabolico (16,29,30).
- Nell'età della crescita in generale, quando l'autocontrollo del comportamento alimentare è minore e l'aderenza alla dieta può essere problematica (8,29). Nello studio di Papendieck & Araujo (2018) pazienti pediatriche sottoposte a trattamento dietetico (dieta normocalorica per età e peso, a ridotto contenuto di zuccheri semplici e composizione bilanciata in macronutrienti: 50-55% dell'assunzione calorica totale da carboidrati, <30% da lipidi, 15-20% da proteine) riportano un senso di fame controllato in presenza di una buona aderenza alla dieta, con comparsa di iperfagia solo ad una diminuzione della *compliance* al regime assegnato.

È presumibile pertanto che un'alimentazione bilanciata, adeguata dal punto di vista nutrizionale, a basso indice glicemico, impostata da un professionista, non solo prevenga o migliori le complicanze metaboliche dei pazienti affetti da lipodistrofia, ma aiuti anche il controllo dell'appetito e dell'assunzione di cibo. Il *counseling* da parte di un dietista esperto che sia in grado di costruire un rapporto di alleanza terapeutica con pazienti e familiari appare fondamentale in questo processo, tanto in età pediatrica quanto in età adulta.

Esercizio fisico

Particolare rilevanza assume anche l'esercizio fisico con effetti positivi sul compenso metabolico, grazie anche ad un incremento della sensibilità insulinica. Ai pazienti affetti da lipodistrofia è raccomandata l'adozione di uno stile di vita fisicamente attivo, adeguando il tipo di attività all'eventuale presenza di controindicazioni (legate principalmente alla presenza di problemi cardiaci, epatosplenomegalia o lesioni ossee litiche) (1,9,28,30,32,36).

Fumo ed alcol

È raccomandato il mantenimento di adeguati livelli pressori (32), pertanto è raccomandata l'astensione dal consumo di alcol e dal fumo al fine di mantenere una miglior salute cardiovascolare (8,28,32).

IL TRATTAMENTO CON METRELEPTINA

La metreleptina è un analogo ricombinante della leptina umana utilizzato come trattamento di prima linea nei pazienti con lipodistrofia generalizzata e come terapia di seconda linea in soggetti affetti da lipodistrofia parziale.

Ad oggi l'EMA (*European Medicines Agency*) autorizza l'utilizzo della metreleptina, combinato alla terapia dietetica, come trattamento delle complicanze da carenza di leptina (livelli inferiori a 4 ng/mL) nei pazienti affetti da sindromi lipodistrofiche³ e in particolare:

- in pazienti adulti o di età pari ad almeno 2 anni con diagnosi accertata di lipodistrofia congenita o acquisita generalizzata;
- in pazienti adulti o di età pari ad almeno 12 anni con diagnosi accertata di lipodistrofia parziale familiare o acquisita con comorbidità refrattarie ai trattamenti standard.

Il principale effetto della somministrazione di metreleptina è la normalizzazione del comportamento alimentare con una significativa riduzione dell'iperfagia e del senso di fame, minore frequenza nell'assunzione di cibo, minor importanza attribuita all'assunzione di cibo e decremento del piacere legato all'alimentazione (14).

Secondo Özen et al. (20), nonostante il trattamento con metreleptina, pazienti e relativi *caregiver* (principalmente genitori di pazienti pediatrici) incontrano notevoli difficoltà nel determinare le giuste quantità di cibo da assumere/somministrare. Ciò suggerisce come la possibilità di accedere ad un'adeguata educazione e un adeguato *counseling* alimentare da parte di un dietista esperto potrebbe aiutare i soggetti con lipodistrofia e le loro famiglie ad affrontare con maggiori strumenti la propria condizione.

Tra gli effetti terapeutici della leptina vi sono: la regolarizzazione del comportamento alimentare con riduzione dell'iperfagia e conseguente calo ponderale (principalmente a carico della massa grassa), aumento di *satiety* e *satiation* e diminuzione del valore del cibo come ricompensa (19,22), un incremento della sensibilità all'insulina a livello epatico e periferico, un abbassamento dei livelli di emoglobina glicata (di circa l'1,5-2%) in pazienti insulino-resistenti e con diabete mellito, aumento della secrezione di insulina, la riduzione della trigliceridemia (superiore al 50% entro il primo anno dall'inizio del trattamento) e della colesterolemia (colesterolo totale ed LDL), un miglioramento delle epatopatie (steatosi epatica, epatomegalia) attraverso un minor accumulo lipidico in sedi ectopiche, un

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/myalepta>

miglioramento della funzionalità renale (decremento di proteinuria e iperfiltrazione) e delle disfunzioni a carico dell'apparato riproduttivo (17,29).

Il miglioramento delle condizioni cliniche e la diminuzione delle preoccupazioni per il cibo ottenuti con l'assunzione a lungo termine di metreleptina (37) permettono una riduzione del carico globale di malattia e il miglioramento della qualità di vita complessiva dei soggetti con lipodistrofia (38).

A fronte di un generale miglioramento del profilo metabolico, il trattamento con metreleptina può arrivare a consentire la riduzione o l'interruzione della terapia antidiabetica (29).

Gli effetti avversi provocati dal farmaco sono rari, i più frequenti (che potrebbero riguardare più di 1 paziente su 10) sono di entità lieve, tra cui ipoglicemia (con conseguente decremento della dose necessaria di insulina) e calo ponderale (entrambi anche effetti terapeutici del medicinale), cefalea e reazioni locali sul sito d'iniezione, come riportato dall'EMA e da Maineri et. al (29).

ULTERIORI STRATEGIE TERAPEUTICHE

Trattamento delle comorbidità

Quando le modifiche dello stile di vita non sono sufficienti a garantire un adeguato controllo metabolico, al fine di prevenire lo sviluppo della malattia vascolare aterosclerotica, è raccomandato il ricorso adeguato e tempestivo al trattamento farmacologico delle comorbidità (7).

Chirurgia estetica e chirurgia plastica

In interviste semi-strutturate condotte da Adams et al. (2018) alcuni pazienti con lipodistrofia hanno mostrato importanti preoccupazioni per l'immagine corporea con impatto negativo su qualità di vita e aderenza al trattamento. Anche Mainieri et al. (2022) riportano come l'aspetto fisico tipico della patologia sia motivo di disagio psicologico.

Trattamenti di chirurgia estetica e chirurgica, tra cui la rimozione di tessuto adiposo in eccesso con liposuzione, trapianto di tessuto adiposo autologo, impianto di filler dermici, lipectomia, potrebbero considerarsi parte integrante della terapia nelle sindromi lipodistrofiche al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti (9,16,20,36).

Chirurgia bariatrica

Ad oggi la chirurgia bariatrica risulta essere stata indagata come opzione terapeutica nella lipodistrofia parziale, in particolare nella lipodistrofia familiare parziale di tipo 1 e di tipo 2.

Nonostante l'iperfagia, i pazienti affetti da lipodistrofia parziale non sviluppano obesità (BMI > 30 kg/m²), ma mantengono un BMI compatibile con una condizione di normopeso (18,5-24,9 kg/m²) o sovrappeso (25-30 kg/m²) (13), insufficiente all'idoneità alla chirurgia metabolica secondo le vigenti linee guida.

La letteratura mostra tuttavia come il bypass gastrico con ansa alla Roux (o alla Roux-en-Y) si sia dimostrato efficace in entrambi i tipi di FPLD: la riduzione dell'iperfagia ha favorito il calo ponderale e la riduzione dei depositi lipidici in sedi ectopiche, con conseguente aumento della sensibilità insulinica, permettendo la riduzione o l'interruzione dell'assunzione della terapia antidiabetica. Data la superiorità mostrata nei confronti della sola terapia medica (40), alcuni autori (41) ritengono che la chirurgia metabolica debba essere considerata in pazienti con lipodistrofia parziale e malattia metabolica refrattaria ai trattamenti di elezione.

Supporto psicologico e trattamento psichiatrico

Nella maggior parte delle coorti di pazienti studiate in letteratura è riportata in modo ricorrente e trasversale tra i diversi sottotipi di lipodistrofia la necessità di poter beneficiare di adeguato supporto psicologico come parte integrante dell'intervento terapeutico.

Un'adeguata valutazione psichiatrica e psicoemotiva con conseguente impostazione di un coerente supporto sul lungo termine in tale ambito potrebbe alleviare il carico globale di malattia (25) agendo sia sui disturbi psichiatrici/ psicologici maggiormente prevalenti nella popolazione affetta da lipodistrofia, ma anche fornendo a questi pazienti strumenti adeguati ad affrontare quella che è una patologia rara, cronica e profondamente invalidante (22).

Ad oggi sono tuttavia necessarie ulteriori evidenze relative all'effettivo impatto sul miglioramento della qualità di vita di un intervento di tale natura (39).

CAPITOLO 2: LO SVILUPPO DI INTERVENTI EDUCATIVI DI GRUPPO CON SUPPORTO ALLA MODIFICA DELLO STILE DI VITA NELLE PATOLOGIE CRONICHE

La lipodistrofia rientra nella definizione data dall'Organizzazione Mondiale della Sanità di malattia cronica (ovvero: “problemi di salute che richiedono un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni”). Si ricordi inoltre che il Piano Nazionale per le Malattie Rare (PNMR) rientra proprio nell'insieme degli Accordi Stato-Regioni che affrontano tematiche relative alla prevenzione, cura e presa in carico dei pazienti affetti da patologie croniche (42).

In accordo con i bisogni di cura dei pazienti con lipodistrofia delineati nel primo capitolo, tra gli obiettivi del sistema di assistenza previsto dal Piano Nazionale della Cronicità per la presa in carico di pazienti con patologie croniche rientrano la prevenzione e il trattamento di complicanze, comorbidità e disabilità permettendo un mantenimento nel tempo di un buon controllo della malattia e pertanto di una buona qualità di vita, attraverso l'ottimizzazione dell'uso delle risorse disponibili (economiche, umane, strutturali, organizzative)(43).

Gli strumenti che il Piano ritiene utili al raggiungimento di tali obiettivi sono la promozione dell'adozione di corretti stili di vita, nonché l'educazione del paziente, servendosi di processi di cura sviluppati con l'applicazione della EBM e delle Linee guida.

In linea con tali propositi il presente lavoro mira a rispondere alle necessità di cura dei soggetti con lipodistrofia attraverso lo sviluppo di un intervento di educazione alimentare e di supporto alla modifica dello stile di vita di gruppo basato sulle evidenze scientifiche attuali e supportato da risorse tecnologiche (strumenti di *eHealth*), al fine di migliorarne accessibilità, sostenibilità economica ed *empowerment* per pazienti e *caregiver*.

EDUCAZIONE TERAPEUTICA STRUTTURATA ED EMPOWERMENT

Secondo il Piano Nazionale della Cronicità l'educazione terapeutica strutturata è “un complesso di attività educative, rivolte a specifiche categorie di soggetti, che si esplica attraverso la trasmissione di conoscenze, l'addestramento a conseguire abilità e a promuovere modifiche dei comportamenti” necessari per vivere meglio e più a lungo. E ancora “un obiettivo educativo essenziale per i pazienti e i loro familiari è dunque percepire gli obiettivi della terapia come benefici desiderabili, con la stessa intensità con cui si desidera la soddisfazione dei propri bisogni personali”(43).

Un intervento efficace di educazione terapeutica strutturata non deve limitarsi ad assicurare un'adeguata aderenza da parte del paziente, ma “deve basarsi sullo sviluppo della capacità di 'fare fronte' alla patologia e di conviverci (*ability to cope*), delle abilità di auto-cura (*self-care* e *self-management*)” e in generale deve favorire l'*empowerment* del paziente, aiutandolo “ad acquisire padronanza della propria malattia e a percepire se stesso al centro del percorso di cura”.

EMPOWERMENT E AUTOCURA



Figura adattata dal Piano Nazionale della Cronicità.

Secondo Budych et al. (2012) un aspetto importante che medico curante e/o operatori sanitari devono considerare nella cura delle malattie rare è il riconoscimento e la valorizzazione delle competenze acquisite da parte del paziente nella gestione della patologia, frutto dell'esperienza diretta e della convivenza quotidiana con la malattia, che si scontra spesso con una mancanza di *expertise* da parte dell'*equipe* curante. La definizione del piano di cura deve pertanto considerare il paziente parte attiva del processo decisionale con l'adozione di un modello meno asimmetrico tra curante e paziente stesso. L'informazione/educazione fornite alla persona e ai *caregiver* devono essere “univoche, semplici, comprensibili, omogenee e costantemente ripetute e rinforzate” (43), anche attraverso il contributo di pazienti-esperti o associazioni di pazienti (c.d. “*Lay-led Self Management*”), più empatici e comunicativi (26), provvedendo ad una “desanitizzazione” della comunicazione.

LO SVILUPPO DI INTERVENTI EDUCATIVI DI GRUPPO DI SUPPORTO ALLA MODIFICA DELLO STILE DI VITA

Perché un intervento educativo di gruppo?

La letteratura dimostra ampiamente come il senso di autoefficacia del paziente, definito da Avery et al. (2016) come “la convinzione di un individuo di essere in grado di cambiare con successo un determinato comportamento e di poter sostenere tale modifica nel tempo”, sia

efficacemente supportato da interventi educativi di gruppo, contesti nei quali persone con la stessa condizione hanno la possibilità di incontrarsi, conoscersi, imparare insieme, favorendo lo scambio di visioni, esperienze di vita ed emozioni rispetto alla malattia e all'impatto sulla loro vita.

Il 'behaviour change' nelle terapie di gruppo per la modifica dello stile di vita

L'espressione *behavior change* si riferisce alla modificazione intenzionale di determinati comportamenti mirata al raggiungimento di specifici obiettivi o risultati desiderati, tra cui l'adozione di uno stile di vita più salutare che prevede l'adozione di un specifico regime alimentare, la riduzione dell'assunzione di bevande alcoliche, l'aumento del livello di attività fisica o ancora smettere di fumare.

Per quanto riguarda l'assistenza nutrizionale il *Nutrition Care Process*, un approccio sistematico finalizzato a fornire un'assistenza basata sulle evidenze e individualizzata, parla nello specifico di *counseling* nutrizionale, annoverandolo tra le forme di intervento nutrizionale, e definendolo come "il processo di supporto caratterizzato da una relazione collaborativa counselor-paziente/cliente alla capacità di interpretazione di dati e/o acquisizione di abilità di gestione di ausili, strumenti, tecniche riguardanti la propria salute e alimentazione" (46).

Non è infatti sufficiente trasmettere le conoscenze teoriche rispetto ai benefici di un determinato stile di vita, ma è indispensabile fornire gli strumenti necessari ad attuare concretamente i cambiamenti nella vita di tutti i giorni, attraverso un chiaro piano d'azione e sostenendo tali modifiche nel tempo.

Sono molti i modelli teorici che spiegano il processo e gli elementi che promuovono o ostacolano la modifica dei comportamenti: la loro comprensione è funzionale alla pianificazione e allo sviluppo di interventi e strategie efficaci di *behavior change*.

Uno dei modelli teorici più utilizzati nell'ambito della prevenzione e della promozione della salute è il Modello Transteorico del Cambiamento elaborato da Prochaska & DiClemente negli anni '80.

IL MODELLO TRANSTEORICO DEL CAMBIAMENTO

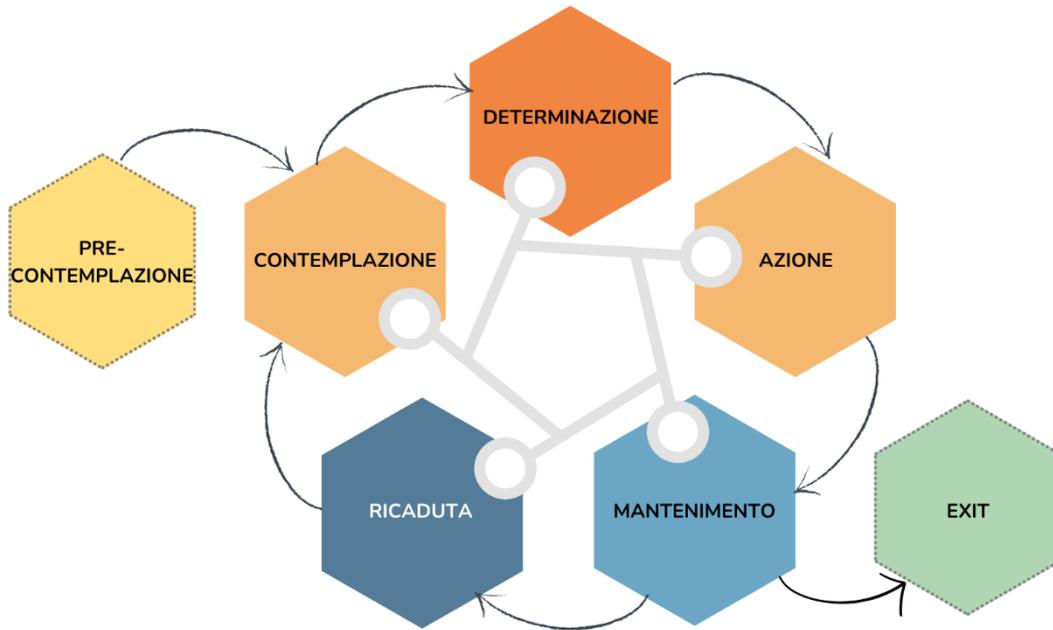


Figura adattata da Sacchetti et al. (2019).

Il percorso di cambiamento comprende le seguenti fasi:

1. Pre-contemplazione: il soggetto non ha ancora consapevolezza del problema e non ha dunque preso in considerazione la possibilità di modificare il proprio comportamento.
2. Contemplazione: il soggetto, considerando gli aspetti positivi e negativi della situazione (con utilizzo della bilancia decisionale), inizia a valutare la possibilità di modificare il proprio comportamento.
3. Determinazione: il soggetto decide intenzionalmente di modificare il proprio comportamento, pianificando il cambiamento.
4. Azione: il soggetto agisce per modificare la propria situazione adottando nuovi comportamenti.
5. Mantenimento dei nuovi comportamenti nel tempo che diventano vere e proprie abitudini.

Secondo gli autori, il cambiamento non è un fenomeno del tipo “tutto o niente”: esso si configura come un processo graduale, ciclico e progressivo, ma non sempre lineare. Il soggetto che ha raggiunto una specifica fase può infatti regredire a fasi precedenti, attraversando delle ricadute (47).

Secondo le linee guida NICE “Behaviour change: general approaches” del 2007, tuttavia, non vi è evidenza della superiorità di un determinato modello teorico sugli altri: l’aspetto fondamentale è che tutti gli operatori sanitari che intendano indurre una modifica dello stile di vita debbano sviluppare interventi di *behaviour change* (48).

Secondo il quadro di riferimento COM-B sviluppato da Michie et al. (2011), nella pianificazione dell'intervento occorre considerare:

- (i) La *capability* dei soggetti coinvolti, ovvero le loro risorse interne (capacità, competenze o conoscenze), psicologiche e/o fisiche, a cui possono far riferimento per adottare un cambiamento; un esempio potrebbe essere la capacità di acquistare alimenti sani dato un determinato budget o imparare a cucinare.
- (ii) L'*opportunity* data dagli elementi dell'ambiente che circonda i soggetti, del contesto in cui sono inseriti e che possono aiutare il cambiamento. La stessa esistenza di sessioni educative di gruppo può essere un'opportunità, grazie al supporto sociale.
- (iii) La *motivation* influenzata da entrambi gli elementi. Essa rappresenta la combinazione di tutti i fattori che permettono ad un soggetto di mettersi in moto per il raggiungimento di un determinato obiettivo (in questo caso la modifica dei comportamenti e dello stile di vita).

IL SISTEMA COM-B

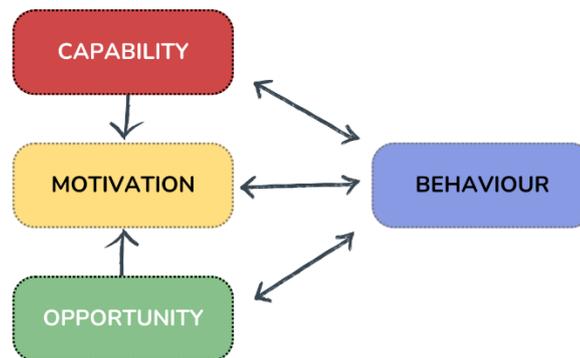


Figura adattata da Michie et al (2011).

Avery et al. (2016) ricordano che gli interventi di *behaviour change* devono essere:

- adeguatamente pianificati, con individuazione di obiettivi specifici, di azioni ed attività da porre in essere per raggiungerli e con misurazione oggettiva dei risultati ottenuti e relativo confronto con i *target* iniziali.
- descritti in modo chiaro e dettagliato di modo che possano essere replicati in modo affidabile.

Essi inoltre devono servirsi di specifiche tecniche a supporto della modifica dei comportamenti, utilizzabili anche in interventi di gruppo. Tra le principali:

- **GOAL SETTING e ACTION PLANNING:** premessa fondamentale alla definizione puntuale dello scopo dell'intervento è far riconoscere ai partecipanti la necessità di modificare il loro comportamento. Identificato lo scopo e declinato il relativo obiettivo in termini pratici, occorre poi stilare un piano d'azione che porti gradualmente e sostenibilmente alla realizzazione dello stesso. Il monitoraggio continuo, o meglio l'automonitoraggio (più efficace), permette di ottenere un feedback immediato sull'efficacia delle azioni messe in atto e di implementare eventuali azioni correttive.
- **CONTROLLO DEGLI STIMOLI:** per alcune persone determinate situazioni od emozioni (ad esempio, ansia, stress, noia o eventi sociali) possono fungere da *trigger* per l'adozione di comportamenti non desiderabili. Tali circostanze devono essere innanzitutto identificate e per ciascuna di esse occorre provvedere ad elaborare delle strategie, strettamente individuali, per controllare gli stimoli con l'aiuto del gruppo e del facilitatore.
- **DISTRAZIONE:** la strategia della distrazione può essere particolarmente d'aiuto per quei partecipanti che si trovano a dover superare abitudini ben radicate e/o forti *craving* (rispetto ad esempio a cibo, alcol e fumo). Stilare una lista di attività alternative (telefonare ad un amico, uscire per una passeggiata, innaffiare le piante,...), ma anche utilizzare delle tecniche di rilassamento potrebbe aiutare a superare queste circostanze.
- **SUPPORTO SOCIALE**, sia esso da parte di familiari o amici oppure da parte di un gruppo educativo o di un gruppo di auto-mutuo-aiuto. Il supporto può essere emotivo, tangibile oppure informativo.
- **VISUALIZZAZIONE** di immagini mentali positive da parte dei partecipanti, al fine di aiutarli a raggiungere un determinato obiettivo.

Altre tecniche sono relative alla gestione dell'imprevisto, alla ristrutturazione cognitiva e alla prevenzione delle ricadute (46).

Per provvedere correttamente alla pianificazione di un intervento educativo e di modifica dello stile di vita occorre innanzitutto identificare la popolazione target e i relativi bisogni formativi, meglio declinati sulla base delle caratteristiche individuali dei partecipanti (tra le altre: età, sesso, livello scolastico, patologie, fattori influenzanti lo stile di vita).

I temi da sviluppare nelle sessioni dell'intervento saranno mirati pertanto a rispondere specificatamente a tali esigenze. Secondo Avery et al. (2016), ciascuna sessione formativa deve essere organizzata avendo preventivamente definito lo scopo generale della sessione

(*aim*), i relativi specifici obiettivi (*objective*), nonché il risultato di apprendimento (*learning outcome*).

	AIM	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME
DEFINIZIONE	Dichiarazione di massima rispetto allo scopo generale della sessione.	Descrizioni precise dei risultati attesi che, se raggiunti, contribuiscono al raggiungimento dello scopo generale.	Fornisce una chiara indicazione del punto di arrivo desiderato per il partecipante al termine della sessione. Deve essere <i>SMART</i> , ovvero specifico, misurabile, raggiungibile, focalizzato sul risultato, rilevante.
QUANTI PER SESSIONE?	1	3-4	1, strettamente correlato allo scopo (o <i>aim</i>).

Il numero di sessioni da erogare viene stabilito sulla base dei bisogni formativi, delle evidenze e delle risorse a disposizione.

Dal punto di vista organizzativo è importante stabilire poi durata e tempistica delle sessioni formative, luogo e modalità di erogazione. A tal riguardo, l'utilizzo delle tecnologie della sanità digitale (*e-Health*) possono costituire una grande risorsa per ottimizzare le risorse a disposizione e massimizzare l'*outcome* dell'intervento nel suo complesso.

L'AUSILIO DELLE TECNOLOGIE DI SANITÀ DIGITALE O *eHEALTH*

Circa il 67% della popolazione mondiale (5,4 miliardi di persone) è ad oggi *online*. In Europa addirittura oltre il 90% della popolazione utilizza abitualmente internet, con due terzi di tutto il continente che dispone di accesso a reti di ultima generazione (copertura 5G) (50). Secondo l'ultimo report ISTAT relativo ad accesso ed utilizzo di internet da parte della popolazione italiana nel 2022 il 91,4% delle famiglie disponeva di un accesso ad internet (51).

Vista la rapida e capillare diffusione di internet e delle nuove tecnologie negli ultimi decenni, già dalla fine degli anni novanta ne è stato esplorato l'uso in ambito sanitario quando è stato coniato il concetto di *e-health*. Eysenbach (2001) la definisce come "un campo emergente all'intersezione tra informatica medica, sanità pubblica e business, che si riferisce ai servizi e alle informazioni sanitarie fornite od ottimizzate attraverso internet e le tecnologie correlate. In senso più ampio, il termine caratterizza non solo uno sviluppo tecnico, ma

anche un modo di pensare, un'attitudine e un impegno a pensare in rete, in modo globale, per migliorare l'assistenza sanitaria a livello locale, regionale e mondiale utilizzando le tecnologie dell'informazione e della comunicazione”.

Per quanto concerne l'utilizzo della rete in relazione alla salute, l'ISTAT riporta come nel 2022 circa la metà delle persone risulti utilizzare il web per avere informazioni in ambito sanitario (ad esempio su patologie o alimentazione), più o meno un quarto abbia preso un appuntamento con un medico tramite un sito web o una app, il 24% abbia consultato il proprio fascicolo sanitario o la propria cartella clinica online e il 23% abbia utilizzato il web per accedere ad altri servizi sanitari invece di recarsi personalmente dal medico o in ospedale, con un *trend* positivo per tutte le componenti (51).

Nel Piano Nazionale della Cronicità e nel Piano Nazionale delle Malattie Rare il Ministero della Salute italiano indica nello sviluppo e nell'utilizzo dei sistemi di *digital health* (ad esempio dispositivi *mobile* e sensori indossabili) e degli strumenti di telemedicina mezzi utili ad una migliore presa in carico del paziente cronico (42,43).

Gee et al. (2015) ricordano tuttavia che affinché gli interventi che utilizzano tecnologie della *eHealth* abbiano un impatto positivo sulla gestione della cronicità debbano contenere “un ciclo di *feedback* chiuso o completo” composto di 5 fasi: (1) raccolta e trasmissione di dati strutturati su stato di salute (ad esempio di sintomi, farmaci assunti,...), parametri vitali (tra cui glicemia, peso, battito cardiaco,...) e/o stile di vita (come movimento e alimentazione), (2) relativa interpretazione, (3) elaborazione di una risposta alle esigenze specifiche del paziente, (4) invio del feedback e (5) ripetizione continua e regolare del ciclo.

Questo utilizzo supporta l'implementazione di percorsi assistenziali sempre più centrati sulla persona, integrati e multidisciplinari con il trasferimento a doppio senso di conoscenze e competenze tra paziente e curante e l'abbattimento di limiti legati a tempo (tutto si svolge in tempo reale), distanza geografica (ovunque il paziente si trovi) e risorse economiche (43).

Gee et al. (2015) hanno ipotizzato un modello concettuale di gestione del paziente cronico “rafforzato” dalle tecnologie *eHealth* (*eCCM* o *eHealth Enhanced Chronic Care Model*). La *eHealth* porta il suo contributo non solo sull'implementazione di ciascuna delle componenti del modello, ma anche un supporto fondamentale nell'ambito dell'educazione e della formazione del paziente. Il modello rafforzato prevede pertanto una componente aggiuntiva proprio legata all'educazione terapeutica (*eHealth education*).

Per un miglior utilizzo di tale modello concettuale, Gee et al. (2015) consigliano di porre il focus su alcune componenti specifiche della sanità digitale: utilizzo di internet per una

miglior gestione delle informazioni sulla salute, social network, telemedicina (videoconferenze, monitoraggio remoto,..), *mHealth* (tra gli altri, tecnologia *wireless*, dispositivi indossabili, applicazioni per dispositivi mobili), cartelle cliniche elettroniche e portali elettronici per i pazienti.

Da una recente revisione sistematica della letteratura relativa all'utilizzo di strumenti digitali per l'autogestione e la promozione di uno stile di vita più sano con lo scopo di prevenire e/o gestire le patologie non trasmissibili è emerso come gli interventi digitali siano efficaci nella misura in cui integrino adeguatamente tecniche di *behavior change* (tra cui: automonitoraggio, *goal setting*, autovalutazione, *feedback*) e sostengano i valori chiave/bisogni degli utenti (tra gli altri: autogestione, assistenza personalizzata, motivazione, supporto, immagine positiva di sé, salute, autonomia) (54).

Un intervento digitale risulta efficace se garantisce al contempo (i) una buona *usability* (il paziente/utente è soddisfatto dall'esperienza di utilizzo, tecnologia e/o interfaccia sono chiari e facili da utilizzare), (ii) un'adeguata aderenza al trattamento, (iii) il raggiungimento degli obiettivi formativi e di salute; esso va dunque sviluppato e valutato considerando tali aspetti.

Se sul piano teorico le potenzialità risultano indiscutibili, le prove di efficacia a sostegno dell'uso degli strumenti digitali nell'educazione del paziente sono ancora molto parziali e limitate a certe tipologie di interventi.

Secondo recenti revisioni della letteratura in materia di *design* di interventi digitali (55,56), le componenti chiave affinché tali interventi possano essere efficaci (sulla base degli aspetti già menzionati) sono:

- l'impiego di elementi di *eCoaching* persuasivo, tra cui: *goal-setting* (meglio se piccoli obiettivi quotidiani utili al raggiungimento di obiettivi settimanali/mensili di portata maggiore), suggerimenti pratici e basati sulle evidenze (ad esempio, strategie per superare i momenti di difficoltà), *reminder* (adeguati per frequenza e tempistica), simulazioni (anche in forma di gioco o sfida), messaggi di incoraggiamento e/o elogio e premi come incentivi (per aver conseguito un obiettivo ad esempio), *feedback* (mai negativo, sempre supportivo); ogni elemento deve garantire un elevato grado di personalizzazione;
- l'utilizzo del *self-tracking*, preferibilmente senza necessità di inserimento manuale di dati da parte dell'utente, come ad esempio il monitoraggio dell'attività fisica quotidiana

tramite accelerometro incluso nello *smartphone* oppure del peso corporeo con bilancia *wireless* (55);

- il supporto sociale, inteso come possibilità di interagire non solo con gli operatori sanitari, ma anche con i pari, i famigliari o gli amici preferendo l'utilizzo di "comunità virtuali" o *social forum*, a discapito dei *social media*, aperti a chiunque;
- un adeguato processo di *onboarding*.

Emerge inoltre come sia gli utenti-pazienti sia gli operatori sanitari apprezzino l'utilizzo dell'intervento digitale ad integrazione (e non in sostituzione) delle sessioni in presenza o in modalità *live*.

Infine, la premessa fondamentale per la riuscita di un intervento che utilizzi strumenti digitali è un adeguato processo di *onboarding* del paziente che, sin dal principio, deve essere reso cosciente e consapevole degli strumenti e delle modalità con cui sarà erogato l'intervento.

CAPITOLO 3: INTERVENTI DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E BEHAVIOUR CHANGE DI GRUPPO ED eHEALTH: IL DPP

Nei pazienti affetti da lipodistrofia si riscontra un'elevata incidenza di diabete (oltre il 50% in Simha et al. (2012), addirittura l'83% nella coorte indagata da Ajluni et al. (2017)), spesso associato ad un'estrema insulino-resistenza.

Gli standard di cura relativi alla necessità di implementare specifiche modifiche dello stile di vita nei soggetti con lipodistrofia, ampiamente descritti nel primo capitolo, risultano sostanzialmente sovrapponibili a quanto riportato nelle linee guida per il trattamento del diabete (58,59): le due popolazioni mostrano bisogni formativi simili per quanto concerne l'educazione terapeutica in materia dietetico-nutrizionale.

Al fine di definire un intervento di educazione alimentare e *behaviour change* di gruppo efficace e basato sulle evidenze nella popolazione affetta da lipodistrofia si indaga pertanto il programma che costituisce la *best practice* rispetto alla prevenzione del diabete attraverso le modifiche dello stile di vita, il *Diabetes Prevention Program* (di seguito "DPP"), con approfondimento di alcune declinazioni del protocollo originale (DPP erogato in sessioni di gruppo e DPP erogato in versione digitale con l'ausilio degli strumenti di *eHealth*).

IL DIABETES PREVENTION PROGRAM

Il DPP è uno studio clinico randomizzato e controllato sviluppato a metà degli anni Novanta dall'Università di Pittsburgh in stretta collaborazione con un comitato appositamente costituito composto di esperti in nutrizione ed attività fisica, psicologi comportamentali, infermieri e medici, e condotto al fine di determinare quali interventi fossero più indicati nella prevenzione o nel ritardo dell'insorgenza di diabete di tipo 2 negli adulti ad alto rischio di sviluppare la malattia (principale *outcome* dello studio).

Lo studio ha coinvolto 27 diversi centri negli Stati Uniti d'America ed arruolato 3.234 partecipanti, ciascuno con indice di massa corporea indicativo di sovrappeso e livelli di glucosio nel sangue superiori alla norma, ma non tali da porre diagnosi di diabete.

Ogni partecipante è stato assegnato con randomizzazione a uno dei seguenti bracci:

- 1) Consigli standard su dieta ed esercizio fisico insieme alla somministrazione di placebo (1082 soggetti).
- 2) Consigli standard su dieta ed esercizio fisico insieme alla somministrazione di metformina (850 mg due volte al giorno) (1073 soggetti).

3) "*Lifestyle Balance*", ovvero un intervento individuale intensivo di modifica dello stile di vita (1079 soggetti) con obiettivo di calo ponderale pari al 7% principalmente attraverso una dieta ipolipidica e lo svolgimento di 150 minuti alla settimana di attività fisica moderata (di intensità simile alla camminata veloce).

Un quarto braccio dello studio che prevedeva il trattamento con troglitazone associato a consigli standard su dieta ed esercizio fisico è stato interrotto nel giugno 1998 a causa della potenziale tossicità del farmaco (60).

DPP Lifestyle Balance: il programma di intervento sullo stile di vita

Il programma si compone di due fasi: un *core curriculum* di 16 incontri educativi su dieta ed esercizio fisico da completarsi in 24 settimane dalla randomizzazione (fase intensiva), e una fase successiva dedicata al mantenimento dei risultati raggiunti nei primi 6 mesi di intervento (*post-core maintenance curriculum*) (61).

Il programma si caratterizza in particolare per essere un intervento:

- 1) mirato al *behaviour change* e basato su obiettivi ben definiti (calo ponderale pari al 7% e svolgimento di 150 minuti di attività fisica moderata alla settimana);
- 2) erogato da personale opportunamente formato (*case manager* o "*lifestyle coach*"), principalmente composto da dietisti;
- 3) basato su un protocollo strutturato (tutti i partecipanti ricevono le stesse informazioni), ma al contempo dotato di una flessibilità tale da consentire la personalizzazione dell'intervento relativamente a stile di vita e di apprendimento, caratteristiche culturali, capacità e competenze specifiche di ciascun partecipante;
- 4) con contatti frequenti tra *lifestyle coach* e partecipante per tutta la durata dello studio al fine di sostenere e supportare il *behaviour change*, con enfasi su autoefficacia, *empowerment* e supporto sociale.

Nell'ambito del *core curriculum* i partecipanti imparano i fondamenti in materia di nutrizione ed attività fisica utili a ridurre l'assunzione energetica con l'alimentazione e aumentare il dispendio energetico con il movimento, acquisiscono strumenti per l'automonitoraggio e per affrontare le sfide psicologiche, sociali e motivazionali legate al mantenimento di comportamenti ed abitudini salutari nel lungo termine (tra le altre: tecniche di controllo degli stimoli, capacità di *problem solving*, sviluppo di *shopping* e *cooking skills*).

Ciascuna sessione dura da 30 a 60 minuti ed ha una struttura fissa che prevede in ordine: la rilevazione del peso corporeo, la revisione del materiale di automonitoraggio, il confronto

rispetto alla presenza di eventuali difficoltà/ barriere all'adozione dei nuovi comportamenti, la revisione, se necessario, di quanto presentato nella sessione precedente, la presentazione di un nuovo argomento e, in conclusione, lo sviluppo di un piano d'azione mirato al raggiungimento degli obiettivi posti per la sessione successiva.

La fase di mantenimento risulta meno strutturata: i contatti tra partecipante e *lifestyle coach* sono meno frequenti, i *coach* detengono una maggior discrezionalità rispetto agli aspetti su cui porre il focus (in base alle criticità maggiori), le sessioni sono più brevi. Continua ad essere incoraggiato l'automonitoraggio e vengono organizzate campagne motivazionali per tutti i soggetti arruolati, stimolati a partecipare a sfide collegiali con premi in palio, tra cui buoni spesa, libri di cucina, piccoli attrezzi per l'attività fisica, o semplicemente consigli utili e strategie pratiche ad affrontare particolari circostanze (anche utilizzati come rinforzi durante il percorso).

Principali risultati del DPP

Knowler et al. (2002) riportano i principali risultati dopo circa 3 anni di *follow-up*:

- Per quanto concerne l'obiettivo di perdita di peso il 38% dei partecipanti al *DPP Lifestyle Balance* ha mantenuto il calo ponderale di almeno il 7% del peso corporeo di partenza (rispetto al 50% del totale alla fine del *core curriculum*). La perdita di peso è stata pari a 0,1 kg, 2,1 kg e 5,6 kg rispettivamente nel gruppo con *placebo*, con metformina e nel gruppo di intervento sullo stile di vita, che pertanto è risultato significativamente più efficace.
- Relativamente all'attività fisica nel gruppo di intervento intensivo sullo stile di vita il 58% dei partecipanti ha raggiunto l'obiettivo (rispetto al 74% al termine del *core curriculum*).
- Rispetto all'*outcome* dello studio l'incidenza di diabete nel gruppo di intervento di modifica dello stile di vita è risultata il 58% inferiore rispetto al placebo (mentre nel gruppo con somministrazione di metformina è stata solo il 31% in meno rispetto al gruppo con placebo).

L'intervento sullo stile di vita si è rivelato superiore al trattamento farmacologico sia per quanto concerne la perdita di peso, sia relativamente alla prevenzione dell'insorgenza di diabete in soggetti a rischio, superiorità confermata anche nel *follow-up* a 10 anni (60).

Ad oggi vi sono solide evidenze sull'efficacia del DPP non solo rispetto alla prevenzione del diabete, ma anche relativamente al miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione a rischio. Dopo il primo storico studio multicentrico condotto tra la fine degli anni Novanta e i primi anni Duemila, il DPP è stato infatti applicato in una molteplicità di

contesti, anche molto differenti dal *setting* iniziale, richiedendone adattamenti e modifiche, anche sostanziali, rispetto al protocollo originale (c.d. *translational DPP*).

Le modifiche principali riguardano: la modalità di erogazione delle sessioni (numero e durata delle stesse, numero di partecipanti con sessioni di gruppo, anziché individuali), i contenuti trattati (al fine di adattarlo ai diversi contesti culturali), la tipologia di *coach* (con inclusione di personale non sanitario), le caratteristiche della fase di mantenimento (a distanza, anziché di persona) e l'utilizzo della tecnologia (intervento erogato con diverse modalità di *eHealth*, in maniera più o meno integrale).

La revisione sistematica e metanalisi condotta da Mudaliar et al. nel 2016 che ha preso in considerazione 44 diversi studi per un totale di 8.995 partecipanti (arruolati in tutti i bracci di intervento) ha dimostrato come i *translational DPP* fossero comunque associati a cambiamenti favorevoli in peso (confermato anche nella revisione sistematica ad opera di Neamah et al. (2016)), pressione sanguigna, colesterolemia e glicemia.

Un risultato incoraggiante perché dimostra la scalabilità e il potenziale incremento nell'accessibilità del programma, premessa indispensabile per ottenere una sua diffusione capillare nella pratica dell'assistenza primaria con abbattimento delle barriere poste dalla scarsità di tempo, spazio e risorse economiche (65).

DPP e eHealth

Le evidenze risultano promettenti anche per ciò che concerne gli interventi sullo stile di vita basati sul DPP erogati attraverso modalità di *eHealth* con utilizzo delle piattaforme digitali: l'efficacia nel raggiungimento della perdita di peso, nella riduzione della glicemia e nel miglioramento di altri parametri critici per la salute cardiovascolare è comparabile agli interventi erogati in modalità *offline*, offrendo al contempo miglioramenti in termini di accessibilità, comodità e personalizzazione (66).

Da una revisione sistematica della letteratura finalizzata alla descrizione di tali interventi (67) è risultato l'impiego di una molteplicità di approcci di *eHealth*: applicazioni basate sul *web*, videoconferenze interattive svolte via *web*, applicazioni per la telefonia mobile, messaggi di testo, DVD, chiamate telefoniche con risposta vocale interattiva, videoconferenze di teleassistenza e programmi video *on-demand*. La maggior parte degli studi indagati includevano un contatto in tempo reale (*offline* od *online*) con il *coach* all'inizio dell'intervento (*baseline*) finalizzato a fornire una panoramica dei contenuti affrontati, nonché un orientamento generale rispetto alle modalità di erogazione delle sessioni e *training* all'utilizzo delle tecnologie impiegate.

Il supporto al *behaviour change* fornito dal *coach* per tutta la durata dell'intervento sia esso a distanza, attraverso messaggi *online*, *e-mail*, telefono, e/o di persona, si è rivelato un'importante determinante di efficacia per il calo ponderale (in media pari a circa il 4% del peso corporeo iniziale (67,68)) rispetto agli interventi che prevedono la completa autonomia del partecipante.

Il *trial* clinico controllato e randomizzato sviluppato e condotto da Almeida et al. (2020) ha proposto e testato l'efficacia clinica di una versione digitale, facilmente scalabile, del DPP con esito positivo. Ad un anno dal termine del programma il gruppo di intervento ha riportato una riduzione clinicamente vantaggiosa dei fattori di rischio per il diabete di tipo 2, significativamente superiore rispetto agli altri due bracci dello studio (ovvero: 1. standard di cura, 2. singola sessione formativa con un piccolo gruppo di partecipanti presieduta da un *coach* sanitario, unitamente alla consegna di opuscolo informativo sulle risorse disponibili a livello locale per il supporto all'adozione di uno stile di vita sano) (69).

L'intervento in oggetto prevede l'erogazione in piccoli gruppi ai quali è assegnato il supporto di un *coach* sanitario: i membri del gruppo possono relazionarsi tra loro attraverso un forum privato *online* in cui possono postare commenti e domande, partecipare a discussioni moderate dal *coach* e fornire sostegno reciproco. L'intervento prevede inoltre strumenti di monitoraggio digitale (bilancia pesapersona e un pedometro *wireless*), la possibilità di inviare messaggi privati al *coach* per una consulenza individuale e un programma di sessioni settimanali da poter completare in modo asincrono. Al pari del DPP originale, il programma comprende una fase intensiva iniziale di 16 settimane incentrata sulla perdita di peso e una fase successiva di 36 settimane incentrata sul mantenimento del peso, con una durata totale di 12 mesi.

A 12 mesi i partecipanti alla versione digitale del DPP hanno mostrato un calo ponderale clinicamente significativo ($\geq 5\%$) con una probabilità superiore del 61% rispetto ai partecipanti all'intervento in presenza (69).

La criticità principale alla traduzione in soluzioni scalabili di interventi erogati senza il supporto di un *coach*, interamente in modalità digitale, rimane un tasso di *engagement* limitato da parte dei partecipanti con *drop out* superiori rispetto agli interventi convenzionali o agli interventi ibridi in cui è mantenuto il contatto con un esperto.

Le soluzioni sviluppate al fine di incrementare il coinvolgimento dell'utente sono molteplici e includono strumenti di *feedback* e promemoria su dispositivi mobili (tablet o cellulare), *coaching* basato su *app*, *gamification*, ma anche l'utilizzo dell'apprendimento automatico

(*machine learning*) e l'analisi dei *big data* “per implementare (...) algoritmi di coinvolgimento e *chatbot* basati sull'intelligenza artificiale” (66). Quanto questo possa effettivamente tradursi in un cambiamento dei comportamenti, tuttavia, è ancora da definire.

CAPITOLO 4: INTERVENTO DI EDUCAZIONE ALIMENTARE E BEHAVIOUR CHANGE DI GRUPPO IN PAZIENTI AFFETTI DA LIPODISTROFIA: UNA PROPOSTA

La panoramica fornita sulla lipodistrofia all'interno del primo capitolo ha permesso la comprensione e l'identificazione dei principali bisogni formativi (*aim*) dei pazienti rispetto ad alimentazione e nutrizione. I capitoli successivi hanno fornito un metodo di lavoro e *best practice* utili allo sviluppo di un intervento strutturato di gruppo a supporto del miglioramento della loro qualità di vita.

Secondo Golovaty et al. (2023) l'efficacia di un programma di modifica dello stile di vita con impiego di strumenti di *eHealth*, determinata da aderenza all'intervento stesso e *retention* dei suoi partecipanti, è strettamente dipendente dalla sua durata (l'adesione a programmi di modifica dello stile di vita più lunghi è più impegnativa e richiede pertanto maggiori risorse da parte dei partecipanti), dal numero e dalla frequenza dei contatti con il *team* di cura, dalla qualità del materiale didattico messo a disposizione, dalla strutturazione in 2 fasi, una più intensiva e una successiva "di mantenimento", nonché dalle strategie di mantenimento implementate.

La proposta di seguito riportata cerca di tenere in considerazione tutti questi aspetti offrendo il miglior rapporto tra costi in termini di risorse economiche, umane, temporali e fisiche impiegate, e benefici in termini di *outcome* di salute.

COMPONENTI PRINCIPALI DELL'INTERVENTO

COMPONENTE	DESCRIZIONE
Contenuto	Intervento di gruppo di educazione alimentare e accompagnamento alla modifica dello stile di vita.
Fasi di erogazione dell'intervento e durata	FASE 1 – FASE INTENSIVA: 8 sessioni formative con cadenza settimanale. Durata: 8 settimane FASE 2 – MANTENIMENTO E FOLLOW-UP: fase meno strutturata, focalizzata sul rinforzo e la pratica dei concetti introdotti nella fase intensiva. Sono previsti 2 momenti dedicati a <i>follow-up</i> individuali con il dietista a 1 mese e a 3 mesi dal termine della prima fase. Durata: circa 3 mesi Durata totale dell'intervento: circa 5-6 mesi
Modalità di erogazione	Ibrida: <ul style="list-style-type: none">• 1° sessione (sessione di <i>onboarding</i> e formativa) in presenza.

	<ul style="list-style-type: none"> • Sessioni successive e fase di mantenimento <i>online</i> con possibilità di contatti <i>real-time</i> (tramite messaggi o videochiamate) o in differita (<i>e-mail</i>, messaggi su <i>app</i> di messaggistica o <i>forum</i>) tra partecipanti e tra partecipanti e dietista.
Strumenti digitali	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Software / app</i> di videoconferenze (ad esempio <i>Zoom</i>, <i>Google Meet</i>, <i>Microsoft Teams</i>) per l'erogazione delle sessioni <i>real-time</i>. - Piattaforma <i>LMS</i> (ovvero <i>Learning Management System</i>) <i>open source</i> (come ad esempio <i>Moodle</i>): si tratta di software per la gestione dell'apprendimento online. Il gestore del corso utilizza la piattaforma per caricare contenuti e documentazione, tenere traccia dei progressi dei partecipanti, controllare il livello di <i>engagement</i>. I discenti vi accedono per seguire le lezioni, scaricare i materiali, svolgere gli esercizi/attività proposte, confrontarsi con il gestore del corso e partecipare alle discussioni nel forum del corso. È integrabile con i <i>software</i> per videoconferenze ed accessibile da diversi dispositivi mobili. <p>I partecipanti potranno dunque fruire del corso e di tutti i materiali di supporto da molteplici dispositivi: <i>personal computer</i>, <i>tablet</i>, cellulare mobile.</p>
Coach / Team di cura	Dietista con eventuale supporto di altre figure professionali, quali psicologo/psicoterapeuta/ <i>counselor</i> , chinesologo, pazienti esperti e/o associazioni di pazienti.
Luogo	Prima sessione in presenza. Sessioni successive online (somministrate attraverso <i>software/app</i> di videoconferenza). Le sessioni saranno registrate per permettere ai partecipanti assenti la loro visione in differita.
Orario	Fascia oraria di pranzo (12.00-14.00) e/o cena (19.00-21.00).
Target e numero di partecipanti	Pazienti affetti da lipodistrofia generalizzata o parziale presi in carico dal centro di cura. Numero massimo di partecipanti: 10 per ciascuna edizione del corso.
Intensità (n. di contatti)	Contatti minimi tra dietista e ciascun partecipante: 10 (8 sessioni formative e 2 follow-up durante la fase di mantenimento). Possibilità di contatti aggiuntivi tramite la piattaforma <i>LMS</i> .

DESCRIZIONE DEL PROGRAMMA

La fase intensiva si compone di 8 sessioni formative con cadenza settimanale.

La prima sessione è prevista in presenza e con durata pari a 90 minuti: i primi 30 minuti sono dedicati alla presentazione del *team* di cura e alla descrizione dettagliata del programma rispetto ad obiettivi, tempistiche e modalità di esecuzione dell'intervento; i 60 minuti successivi sono invece dedicati alla prima sessione formativa.

Ciascuna delle sessioni formative, di durata pari a 60 minuti, è strutturata come segue:

- 10 minuti: revisione dei principali punti trattati nella sessione precedente, valutazione del progresso e dei cambiamenti adottati dai partecipanti tramite presa visione del materiale di automonitoraggio compilato e/o delle attività assegnate in precedenza.
- 10 minuti: confronto relativamente ad eventuali difficoltà emerse, barriere all'adozione dei nuovi comportamenti o allo svolgimento delle attività assegnate. Discussione collegiale rispetto a strategie/idee/supporto utili al gruppo.
- 25 minuti: presentazione della didattica della sessione.
- 10 minuti: trasposizione della teoria alla pratica con esercitazioni e confronto (a titolo esemplificativo: stilare un menu settimanale oppure selezionare i prodotti migliori in base alla lettura delle etichette nutrizionali ipotizzando di fare la spesa online).
- 5 minuti: presentazione degli obiettivi da raggiungere per la sessione successiva con pianificazione dei passi successivi. Assegnazione di specifiche attività da svolgere utili ad applicare i concetti a situazioni della vita reale e mirate ad aumentare il coinvolgimento diretto dei partecipanti, favorire l'apprendimento attivo e rinforzare il loro senso di responsabilità personale e di autoefficacia.

Tra due sessioni successive e durante tutta la fase di mantenimento, il *team* di cura partecipa attivamente alla *chat* (o al *forum*) dedicata al gruppo di intervento stimolando lo svolgimento delle attività (in forma ad esempio di esercizi interattivi, giochi, sfide, compilazione di *form* di automonitoraggio), incoraggiando all'azione (ad esempio: lancio di sfide, proposte di preparazione di ricette, condivisione dei risultati ottenuti e/o di difficoltà incontrate), chiarendo eventuali dubbi, favorendo il confronto con e tra i partecipanti.

Per tutta la durata dell'intervento inoltre, tramite la piattaforma LMS attraverso cui viene erogato il corso, i partecipanti hanno la possibilità di accedere in qualunque momento a: sessioni formative (che rimangono fruibili per tutta la durata del programma) e corrispondente materiale didattico, materiale di supporto alle attività didattiche, attività interattive (come quiz o giochi), *form* di automonitoraggio, dati e statistiche su obiettivi, piano

d'azione e relativi progressi e/o avanzamenti, *forum* di gruppo (in cui poter condividere messaggi, immagini, video, audio), *chat* privata con il *team* di cura.

LE SESSIONI

Ciascun bisogno formativo individuato è stato declinato nei rispettivi obiettivi ed *outcome* per giungere dunque alla definizione del numero complessivo e del contenuto di ciascuna delle sessioni formative.

Di seguito si riporta una proposta elaborata in base alle evidenze raccolte:

AIM 1	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:
Sviluppare un'adeguata consapevolezza rispetto a: (i) relazione tra lipodistrofia e stile di vita; (ii) necessità di modifica dello stile di vita.	Comprensione delle conseguenze sulla salute imputabili alla disfunzione del tessuto adiposo sottocutaneo. Insulino-resistenza, relative complicanze. Relazione tra insulino-resistenza e stile di vita.	Illustrare i meccanismi attraverso cui dieta ed esercizio fisico contribuiscono alla prevenzione delle complicanze della lipodistrofia (normalizzazione di peso, composizione corporea e parametri bioumorali).

Sessioni dedicate: 1

Modalità di erogazione: sessione in presenza presieduta da un dietista. Si ritiene utile il coinvolgimento di pazienti esperti e/o rappresentanti di associazioni di pazienti con lipodistrofia per sostenere l'*engagement* e supportare l'aderenza al programma.

AIM 2	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:
Attuare efficacemente il cambiamento dello stile di vita. Supportare il senso di autodeterminazione ed autoefficacia.	Definire un obiettivo: la regola SMART. Comprendere l'importanza della motivazione. Impostare un piano d'azione e di automonitoraggio.	Definire 3 obiettivi SMART relativi al cambiamento delle abitudini alimentari e 3 obiettivi SMART relativi all'attività fisica. Identificare in quale stadio del processo di cambiamento ci si trova

	<p>Comprendere come funziona il processo di cambiamento: il “modello transteorico degli stadi del cambiamento” e l’autoefficacia.</p> <p>Utilizzare la bilancia decisionale: costi e benefici del cambiamento.</p> <p>Costruire e/o sostituire un’abitudine.</p> <p>Come affrontare le difficoltà (problem solving).</p>	<p>rispetto ai cambiamenti individuati.</p> <p>Elaborare la bilancia decisionale per ciascuno degli obiettivi individuati.</p> <p>Elaborare il piano d’azione settimanale/mensile per il raggiungimento di ciascuno degli obiettivi individuati.</p> <p>Auto monitorare l’implementazione del piano ed elaborare eventuali azioni correttive.</p>
--	--	---

Sessioni dedicate: 1

Modalità di erogazione: sessione in videoconferenza presieduta da un dietista. Si ritiene utile il supporto di uno psicologo/psicoterapeuta o di un *counselor*.

AIM 3	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME
		Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:
Raggiungere/mantenere un peso sano e un’adeguata composizione corporea.	<p>Comprendere:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il concetto di BMI. - la relazione tra circonferenza addominale, <i>waist to hip ratio</i>, grasso viscerale e malattie metaboliche. - i concetti di metabolismo e bilancio energetico. <p>Auto monitoraggio (peso e circonferenze).</p>	<p>Calcolare il proprio fabbisogno energetico.</p> <p>Identificare i comportamenti da adeguare al fine di poter raggiungere/mantenere indici antropometrici nel range opportuno (BMI compreso tra 18,5 e 23 e circonferenza vita < 80cm per le donne e < 90cm per gli uomini) (71).</p>

Sessioni dedicate: 1

Modalità di erogazione: sessione in videoconferenza presieduta da un dietista.

AIM 4	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME
Adottare una dieta sana e bilanciata, a basso indice glicemico e a moderato contenuto di grassi.	<p>Identificare macronutrienti e micronutrienti negli alimenti.</p> <p>Identificare i diversi gruppi alimentari, nonché porzioni e frequenze raccomandate per ciascuno di essi.</p> <p>Comprendere il concetto e il ruolo di indice glicemico e carico glicemico degli alimenti e dei pasti.</p> <p>Costruire una giornata alimentare e un menu settimanale.</p> <p>Come fare la spesa e come leggere le etichette.</p> <p>Auto monitorarsi tramite il diario alimentare.</p>	<p>Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:</p> <p>Strutturare un menu giornaliero e settimanale bilanciato in termini di suddivisione in macronutrienti (~ 50 - 60% dell'introito calorico totale da carboidrati, 20–30% da lipidi, 20% da proteine) e adeguato dal punto di vista calorico (corrispondente al fabbisogno individuale o - 10% rispetto ad esso).</p> <p>Elencare 3 strategie per creare un pasto a basso indice glicemico.</p> <p>Utilizzare le etichette degli alimenti per identificare cibi a ridotto contenuto di zuccheri semplici e alimenti a ridotto contenuto di grassi.</p>

Sessioni dedicate: 3

Modalità di erogazione: sessione in videoconferenza presieduta da un dietista.

AIM 5	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME
Comprendere la causa dell'iperfagia e controllarla tramite adeguate scelte alimentari.	<p>Comprendere il ruolo dell'ormone leptina nella regolazione del senso di fame/sazietà.</p> <p>Effettuare scelte alimentari a bassa densità energetica.</p> <p>Auto monitorarsi tramite il diario alimentare (senso di fame e sazietà, emozione/attività che ha</p>	<p>Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:</p> <p>Elencare 5 strategie pratiche per controllare e gestire l'iperfagia in ambiente domestico e 5 al di fuori dell'ambiente domestico.</p> <p>Gestire e/o diminuire i livelli di ansia e/o stress in situazioni difficili.</p>

	<p>scatenato la necessità di mangiare, luogo e compagnia del pasto).</p> <p>Utilizzare tecniche di gestione dello stress e dell'ansia.</p>	
--	--	--

Sessioni dedicate: 1

Modalità di erogazione: sessione in videoconferenza presieduta da un dietista. Si ritiene utile il supporto di uno psicologo/psicoterapeuta.

AIM 6	OBJECTIVE	LEARNING OUTCOME
		Al termine del corso i partecipanti saranno in grado di:
Incrementare/mantenere un adeguato livello di attività fisica.	<p>Sviluppare consapevolezza rispetto alle raccomandazioni sull'attività fisica.</p> <p>Identificare le principali barriere che limitano lo svolgimento di attività fisica.</p> <p>Elaborare strategie pratiche per integrare l'esercizio fisico nella vita quotidiana.</p>	<p>Elencare almeno 4 benefici dell'attività fisica.</p> <p>Auto monitorare la propria attività fisica.</p> <p>Identificare le barriere che limitano lo svolgimento di attività fisica, identificare per ciascuna di esse almeno una strategia per superarle.</p> <p>Costruire un piano d'azione settimanale e mensile che permetta di implementare progressivamente l'attività fisica raccomandata (150 minuti/settimana).</p>

Sessioni dedicate: 1

Modalità di erogazione: sessione in videoconferenza presieduta da un dietista. Si ritiene utile il supporto di un chinesiologo.

STRATEGIE DI MANTENIMENTO E MATERIALE A SUPPORTO

Tra le strategie di mantenimento (e di supporto all'*engagement* dei partecipanti) si ritiene utile includere:

- Invio di notifiche automatiche periodiche in forma di promemoria, come stimolo, ad esempio, all'esecuzione di attività consigliate o partecipazione a sfide di gruppo, o ancora come *call to action* all'automonitoraggio.
- Esercizi in forma di gioco (c.d. *gamification*) come ad esempio: "Caccia all'errore" in cui si richiede ai partecipanti di correggere un menu giornaliero/settimanale sbilanciato; "Bilanciamo!" che prevede di selezionare opzioni per la creazione di un menu settimanale o di un pasto bilanciato dal punto di vista nutrizionale; "Indovina quanta energia!" in cui i partecipanti devono stimare il contenuto calorico di alcune pietanze; "Bufale da sfatare" con domande a risposta multipla relative a falsi miti su alimentazione e nutrizione; esercizi di completamento, come "fornisci esempi di prodotti commerciali a ridotto contenuto di zuccheri semplici/grassi saturi/..."; "Make it healthy!" in cui è richiesta la rivisitazione di una pietanza ad elevata densità calorica in un piatto a bassa densità energetica.
- Sfide di gruppo mirate all'automiglioramento (e non alla competizione tra partecipanti): ad esempio, rispetto alla costanza nella consegna dei moduli di auto monitoraggio ai membri del *team* di cura, alla varietà della dieta (*plant points* per ciascuna diversa varietà di vegetale introdotto in una settimana, varietà delle fonti proteiche, frequenza e modalità di utilizzo dei legumi,...), all'attività fisica. A tal riguardo sono resi disponibili dei premi (che fungono da rinforzo per i pazienti) in forma di ulteriore materiale reso disponibile nell'area privata della piattaforma; oppure può essere messa in palio la partecipazione a classi e/o corsi previo lo sviluppo di *partnership* con strutture/ professionisti/ associazioni del territorio.
- Attività che stimolino la partecipazione collegiale dei membri del gruppo (*social support*) come l'elaborazione in *team* di ricette sane con un particolare ingrediente con condivisione di idee, ricette, foto, oppure di strategie pratiche per affrontare e superare le più comuni barriere al cambiamento (difficoltà nell'automonitoraggio, affrontare periodi di vacanza o di stress intenso, risorse economiche limitate, mancanza di tempo, ambiente ostile e poco collaborativo,...), favorendo lo scambio e il supporto sociale.

Importante il ruolo del materiale educativo a supporto degli obiettivi didattici, un vero e proprio *toolkit* (o “cassetta degli attrezzi”), fornito attraverso la piattaforma; le risorse devono essere chiare, accessibili e facilmente fruibili in qualsiasi momento del programma. In particolare:

- Risorse per l'automonitoraggio e l'autovalutazione dei progressi nella modifica dello stile di vita (diario alimentare, tabella per il monitoraggio del peso corporeo e delle altre misure antropometriche, modello per tracciare graficamente l'andamento del peso, diario dell'attività fisica). La possibilità di comunicazione tra piattaforma e LMS con altri dispositivi mobili potrebbe ulteriormente facilitare l'automonitoraggio, ad esempio, attraverso l'integrazione con un pedometro *wireless* per la registrazione dell'attività fisica, o ancora della fotocamera del cellulare per il caricamento delle immagini dei pasti assunti al fine di ottenere l'autocompilazione del diario alimentare con l'utilizzo dell'intelligenza artificiale. Un altro metodo di digitalizzazione ed ulteriore semplificazione da impiegarsi nella compilazione del diario potrebbe essere la possibilità di selezionare da un atlante degli alimenti tipologia e porzione degli alimenti assunti, consentendo una maggior precisione dei dati raccolti e il loro utilizzo per analisi e statistiche accurate che, utilizzando l'intelligenza artificiale, potrebbero condurre alla generazione automatica di consigli e/o contenuti adattati con precisione a ciascun partecipante.
- Materiale di supporto alla motivazione, al cambiamento e alla costruzione di nuove abitudini, tra cui modelli per la stesura di un piano d'azione (tenendo traccia dei propri successi e rinforzando così il senso di autoefficacia), ma anche per elencare le proprie motivazioni intrinseche/estrinseche al cambiamento, *form* per l'elaborazione della bilancia decisionale, consigli sul *mindset* da adottare a seconda della fase del processo di cambiamento in cui il paziente si trova, strumenti pratici di *problem solving* o utili al superamento delle ricadute, contatti delle associazioni di pazienti affetti da lipodistrofia.
- Risorse di sostegno alla modifica delle abitudini alimentari: modello della piramide alimentare (eventualmente declinata per i diversi gruppi culturali), modello del piatto sano, misure volumetriche e atlante degli alimenti, gruppi alimentari e relative porzioni, liste di scambio di alimenti all'interno di uno stesso gruppo alimentare, esempi di schema dietetico per diversi target energetici, esempi di pasti bilanciati a basso indice glicemico e a contenuto ridotto di grassi, idee per *snack* a bassa densità energetica, sistema del semaforo per la lettura delle etichette (contenuto di lipidi/sale/zuccheri semplici), esempi di composizione di un pasto sano e bilanciato fuori casa (con scelte

da menu reali di ristoranti/bar/mense), modello precompilato per la lista della spesa, modello per la compilazione di un menu settimanale da appendere in cucina, consigli per *meal prep* e pianificazione settimanale, lista di strategie per l'ideazione di ricette a bassa densità energetica, indicazioni sul consumo di alcol e di integratori.

- Materiale di supporto all'inserimento dell'attività fisica nella propria quotidianità, tra cui esempi di allenamenti da svolgere in casa a corpo libero, senza necessità di alcuna attrezzatura (con diversificazione tra attività aerobica, anaerobica e di flessibilità), lista di gruppi di cammino o altre attività a partecipazione gratuita organizzate nella zona di residenza, lista di canali *youtube* con esercizi per vari livelli di allenamento.
- Materiale utile ad affrontare la fame emotiva, tra cui esercizi di *mindful eating*, lista di attività gratificanti (da sostituire al consumo di alimenti appetibili), modello di automonitoraggio della fame emotiva, rispondendo a domande quali ad esempio: Perché sento la necessità di mangiare? Che emozione sto provando? Cosa ha scatenato quest'emozione? Qual è il problema? Il cibo aiuterà a risolverlo? Se il cibo non mi aiuta, cosa posso fare invece?).

VALUTAZIONE DELL'INTERVENTO

Al fine della valutazione dell'efficacia del programma, al momento del reclutamento (*baseline*) e ai *follow-up* (a 1 mese e a 3 mesi dalla conclusione della fase intensiva) è da rilevare quanto di seguito:

- abitudini alimentari tramite compilazione di *Food Frequency Questionnaire* (72);
- comportamento alimentare tramite compilazione del questionario *Three Factors Eating Questionnaire* (TFEQ) (73);
- esame antropometrico completo di rilevazione di peso corporeo, circonferenze (braccio, vita, fianchi, coscia), pliche cutanee (bicipitale, tricipitale, sottoscapolare, sovrailiaca, quadricipitale) ed esecuzione di bioimpedenziometria vettoriale (o BIVA);
- esami ematochimici (profilo glucidico, assetto lipidico e proteico, funzionalità renale, funzionalità epatica).

Al fine della valutazione del gradimento del programma e in ottica di miglioramento continuo dell'aderenza al termine dell'intervento si provvede alla raccolta del *feedback* dei pazienti.

CONCLUSIONE

Il presente lavoro di tesi affronta il tema dell'educazione alimentare e del cambiamento comportamentale di gruppo con l'ausilio di strumenti digitali in pazienti affetti da lipodistrofia, un gruppo di patologie rare caratterizzate da un'anomala distribuzione del tessuto adiposo, con conseguenti complicanze metaboliche (tra le altre, insulino-resistenza, diabete mellito, dislipidemie, steatosi epatica non alcolica) che ne compromettono la vita quotidiana.

Dopo un'attenta analisi della letteratura disponibile, si è evidenziata una mancanza di studi dedicati all'impatto di approcci di educazione terapeutica e di supporto alla modifica dello stile di vita strutturati, innovativi, efficaci e basati sull'evidenza in questa popolazione. Partendo da tale presupposto, il presente elaborato si propone di colmare questa lacuna, fornendo un solido razionale per lo sviluppo di un intervento *evidence-based* di educazione alimentare e *behaviour change* di gruppo con ausilio di strumenti digitali, volto a migliorare la salute e il benessere dei pazienti affetti da lipodistrofia.

In particolare, si è approfondito il ruolo dell'educazione terapeutica e del cambiamento comportamentale nella gestione delle malattie croniche, evidenziando l'importanza dell'*empowerment* del paziente e l'utilità degli strumenti digitali per il *self-management* e miglioramento dell'aderenza al trattamento.

A tal fine, è stato preso come riferimento il *Diabetes Prevention Program* (DPP), programma che ha dimostrato efficacia nella prevenzione del diabete mellito di tipo 2 in soggetti ad alto rischio, grazie all'adozione di un corretto stile di vita. Sono state discusse le metodologie educative, le tecniche di cambiamento comportamentale e l'uso di tecnologie di *eHealth* per migliorare l'aderenza e i risultati clinici.

Sulla base delle evidenze raccolte, si è dunque proposto un modello di intervento educativo di gruppo, fortemente innovativo per la sua natura multidisciplinare, adattato per i pazienti con lipodistrofia. Tale intervento, erogato in modalità ibrida (prima sessione in presenza e sessioni successive online), prevede una fase intensiva di 8 settimane, seguita da una fase di mantenimento e follow-up della durata di 3 mesi. Il programma proposto, guidato da un dietista con l'eventuale supporto di altri professionisti del campo della salute (psicologo, chinesiologo), ma anche di associazioni di pazienti o pazienti esperti, si pone l'obiettivo di fornire ai pazienti le conoscenze, le competenze e il supporto necessari per gestire la propria condizione e migliorare la qualità della vita.

In conclusione, questo lavoro dimostra che un intervento educativo strutturato e personalizzato, supportato da strumenti digitali, può rappresentare una strategia efficace

per la gestione della lipodistrofia. L'approccio multidisciplinare, che coinvolge diverse figure professionali e valorizza l'esperienza dei pazienti, insieme all'uso di tecnologie innovative, potrebbero rivelarsi elementi chiave per il successo dell'intervento.

In particolare, si aprono nuove prospettive per la ricerca futura, che potrebbe concentrarsi sull'ottimizzazione e la validazione di questo modello di intervento attraverso studi clinici controllati, valutando l'efficacia a lungo termine e l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Inoltre, l'integrazione di tecnologie di *eHealth* sempre più avanzate, come l'intelligenza artificiale e il *machine learning*, potrebbe offrire ulteriori opportunità per personalizzare l'intervento e migliorarne l'efficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* dicembre 2016;101(12):4500–11.
2. Chiquette E, Oral E, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* settembre 2017;Volume 10:375–83.
3. Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, Van Hout C, Yadav A, Colonie R, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes.* 1 febbraio 2020;69(2):249–58.
4. Sollier C, Vazier C, Capel E, Lascols O, Auclair M, Janmaat S, et al. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol.* febbraio 2020;81(1):51–60.
5. Vazier C, Vantghem MC, Storey C, Jéru I, Christin-Maitre S, Fève B, et al. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. *Curr Med Res Opin.* 4 marzo 2019;35(3):543–52.
6. Ji H, Weatherall P, Adams-Huet B, Garg A. Increased Skeletal Muscle Volume in Women With Familial Partial Lipodystrophy, Dunnigan Variety. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 agosto 2013;98(8):E1410–3.
7. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology (Phila).* febbraio 2019;51(2):202–12.
8. Calcaterra V, Magenes VC, Rossi V, Fabiano V, Marnelli C, Zuccotti G. Lipodystrophies in non-insulin-dependent children: Treatment options and results from recombinant human leptin therapy. *Pharmacol Res.* gennaio 2023;187:106629.

9. Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Cobelo-Gómez S, Hermida-Ameijeiras Á, Araújo-Vilar D. Familial partial lipodystrophy syndromes. *Presse Médicale*. novembre 2021;50(3):104071.
10. Papendieck L, Araujo MB. Clinical outcome in a series of pediatric patients with congenital generalized lipodystrophies treated with dietary therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 26 gennaio 2018;31(1):77–83.
11. Chait A, Hartigh LJ den. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020 [citato 15 giugno 2024];7. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052117/>
12. Chevalier B, Lemaitre M, Leguier L, Mapihan KL, Douillard C, Jannin A, et al. Metreleptin treatment of non-HIV lipodystrophy syndromes. *Presse Médicale*. novembre 2021;50(3):104070.
13. Schlögl H, Janssen L, Fasshauer M, Miehle K, Villringer A, Stumvoll M, et al. Reward Processing During Monetary Incentive Delay Task After Leptin Substitution in Lipodystrophy—an fMRI Case Series. *J Endocr Soc*. 5 maggio 2023;7(6):bvad052.
14. Schlögl H, Villringer A, Miehle K, Fasshauer M, Stumvoll M, Mueller K. Metreleptin Robustly Increases Resting-state Brain Connectivity in Treatment-naïve Female Patients With Lipodystrophy. *J Endocr Soc*. 3 luglio 2023;7(8):bvad072.
15. Schlögl H, Müller K, Horstmann A, Miehle K, Püschel J, Villringer A, et al. Leptin Substitution in Patients With Lipodystrophy: Neural Correlates for Long-term Success in the Normalization of Eating Behavior. *Diabetes*. 1 agosto 2016;65(8):2179–86.
16. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(1):61–73.

17. Brown RJ, Valencia A, Startzell M, Cochran E, Walter PJ, Garraffo HM, et al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest*. 1 agosto 2018;128(8):3504–16.
18. Moran SA, Patten N, Young JR, Cochran E, Sebring N, Reynolds J, et al. Changes in body composition in patients with severe lipodystrophy after leptin replacement therapy. *Metabolism*. 1 aprile 2004;53(4):513–9.
19. Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obes Rev*. gennaio 2021;22(1):e13114.
20. Özen S, Akıncı B, Oral EA. Current Diagnosis, Treatment and Clinical Challenges in the Management of Lipodystrophy Syndromes in Children and Young People. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 1 marzo 2020;12(1):17–28.
21. Araújo COD, Montenegro RM, Pedroso AP, Fernandes VO, Montenegro APDR, de Carvalho AB, et al. Altered acylated ghrelin response to food intake in congenital generalized lipodystrophy. *PLoS ONE*. 7 gennaio 2021;16(1):e0244667.
22. Calabrò PF, Ceccarini G, Calderone A, Lippi C, Piaggi P, Ferrari F, et al. Psychopathological and psychiatric evaluation of patients affected by lipodystrophy. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. agosto 2020;25(4):991–8.
23. Ajluni N, Meral R, Neidert AH, Brady GF, Buras E, McKenna B, et al. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. maggio 2017;86(5):698–707.
24. Vieira DB, Antel J, Peters T, Miehle K, Stumvoll M, Hebebrand J, et al. Suggestive Evidence for an Antidepressant Effect of Metreleptin Treatment in Patients with Lipodystrophy. *Obes Facts*. 2022;15(5):685–93.

25. Demir T, Simsir IY, Tuncel OK, Ozbaran B, Yildirim I, Pirildar S, et al. Impact of lipodystrophy on health-related quality of life: the QuaLip study. *Orphanet J Rare Dis.* 5 gennaio 2024;19(1):10.
26. Gomes A, Cook K, Wong A, Tuttle E, Stratton A, Sanders R. Experiences and Perspectives of Patients with Non-HIV-Associated Lipodystrophies and Their Caregivers: A Qualitative Study. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* settembre 2021;14(5):673–85.
27. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet.* giugno 2008;371(9629):2039–41.
28. Patni N, Garg A. Lipodystrophy for the Diabetologist—What to Look For. *Curr Diab Rep.* settembre 2022;22(9):461–70.
29. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Treatment Options for Lipodystrophy in Children. *Front Endocrinol.* 4 maggio 2022;13:879979.
30. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* dicembre 2016;45(4):783–97.
31. Cecchetti C, Belardinelli E, Dionese P, Teglia R, Fazzeri R, D' Apice MR, et al. Is it possible to achieve an acceptable disease control by dietary therapy alone in Berardinelli Seip type 1? Experience from a case report. *Front Endocrinol.* 6 giugno 2023;14:1190363.
32. Akinci B, Sahinoz M. Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment. 2018;
33. Rodríguez-García C, Sánchez-Quesada C, Martínez-Ramírez MJ, Gaforio JJ. PPAR γ Gene as a Possible Link between Acquired and Congenital Lipodystrophy and its Modulation by Dietary Fatty Acids. *Nutrients.* 10 novembre 2022;14(22):4742.
34. Koo E, Meral R, Ozer M, Jalal Eldin A, Miller N, Rothberg A, et al. MON-104 Defining the Contribution of Weight to the Extent of Metabolic Disease in FPLD: Insights from

- a Retrospective «Matched» Case-Control Study. *J Endocr Soc.* 15 aprile 2019;3(Supplement_1):MON-104.
35. Dantas De Medeiros Rocha É, Dantas Leite L, De Fátima Paiva Baracho M, Goretti Do Nascimento Santos M, De Araújo DM, Cavalcante França M, et al. Effect of Diet Intervention and Oral Zinc Supplementation on Metabolic Control in Berardinelli-Seip Syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(1):9–17.
 36. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in Children. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(4):305–20.
 37. Püschel J, Miehle K, Müller K, Villringer A, Stumvoll M, Fasshauer M, et al. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment. *Cytokine.* gennaio 2019;113:400–4.
 38. Cook K, Adamski K, Gomes A, Tuttle E, Kalden H, Cochran E, et al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc.* 1 aprile 2021;5(4):bvab019.
 39. Adams C, Stears A, Savage D, Deaton C. “We’re stuck with what we’ve got”: The impact of lipodystrophy on body image. *J Clin Nurs.* 2018;27(9–10):1958–68.
 40. Grundfest-Broniatowski S, Yan J, Kroh M, Kilim H, Stephenson A. Successful Treatment of an Unusual Case of FPLD2: The Role of Roux-en-Y Gastric Bypass—Case Report and Literature Review. *J Gastrointest Surg.* aprile 2017;21(4):739–43.
 41. Melvin A, Adams C, Flanagan C, Gaff L, Gratton B, Gribble F, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in the Management of Familial Partial Lipodystrophy Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 ottobre 2017;102(10):3616–20.
 42. Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026, 2022. Direzione generale della Programmazione sanitaria - Ministero della Salute. [<https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALAT>

TIERARE2023(1).pdf](https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023(1).pdf).

43. Piano nazionale della cronicità, 2016. Direzione generale della Programmazione sanitaria - Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2584&lingua=italiano[https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=2584&lingua=italiano).
44. Budyk K, Helms TM, Schultz C. How do patients with rare diseases experience the medical encounter? Exploring role behavior and its impact on patient–physician interaction. *Health Policy*. maggio 2012;105(2–3):154–64.
45. Avery A, Whitehead K, Halliday V. How to Facilitate Lifestyle Change: Applying Group Education in Healthcare [Internet]. Newark, UNITED KINGDOM: John Wiley & Sons, Incorporated; 2016 [citato 11 giugno 2024]. Disponibile su: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/unibo/detail.action?docID=4658581>
46. Manuale ANDID (Associazione Nazionale Dietisti). *International Dietetics and Nutrition Terminology: Un linguaggio condiviso per la pratica professionale*. Rubiera (RE): ANDID, 2014.
47. Sacchetti C, Bassani M, Negretti F, Martinelli S. L'osservazione degli stadi di cambiamento negli interventi di prossimità e in rapporto allo sviluppo del progetto educativo. 2019;
48. Public health guideline National Institute for Health and Care Excellence – NICE “Behaviour change: general approaches” Published: 24 October 2007 ISBN: 978-1-4731-2774-6 <https://www.nice.org.uk/guidance/ph6> [Internet]. [citato 2 luglio 2024]. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph6/resources/behaviour-change-general-approaches-pdf-55457515717>

49. Michie S, Van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci.* dicembre 2011;6(1):42.
50. International Telecommunication Union (ITU) [Internet]. [citato 23 giugno 2024]. Measuring Digital Development - Facts and Figures 2023. Disponibile su: https://www.itu.int/hub/publication/d-ind-ict_mdd-2023-1/
51. Cittadini e ICT - Anno 2022 [Internet]. 2023 [citato 23 giugno 2024]. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/archivio/282257>
52. Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res.* 18 giugno 2001;3(2):e20.
53. Gee PM, Greenwood DA, Paterniti DA, Ward D, Miller LMS. The eHealth Enhanced Chronic Care Model: A Theory Derivation Approach. *J Med Internet Res.* 1 aprile 2015;17(4):e86.
54. Qiu LT, Sun GX, Li L, Zhang JD, Wang D, Fan BY. Effectiveness of multiple eHealth-delivered lifestyle strategies for preventing or intervening overweight/obesity among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 5 settembre 2022;13:999702.
55. Jakob R, Harperink S, Rudolf AM, Fleisch E, Haug S, Mair JL, et al. Factors Influencing Adherence to mHealth Apps for Prevention or Management of Noncommunicable Diseases: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 25 maggio 2022;24(5):e35371.
56. Lentferink AJ, Oldenhuis HK, De Groot M, Polstra L, Velthuisen H, Van Gemert-Pijnen JE. Key Components in eHealth Interventions Combining Self-Tracking and Persuasive eCoaching to Promote a Healthier Lifestyle: A Scoping Review. *J Med Internet Res.* 1 agosto 2017;19(8):e277.
57. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, Quittner C, Adams-Huet B, Snell P, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Leptin Replacement Therapy in Moderately and

- Severely Hypoleptinemic Patients with Familial Partial Lipodystrophy of the Dunnigan Variety. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo 2012;97(3):785–92.
58. American Diabetes Association. Standards of Care. 2024.
 59. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
 60. DPPOS - DPPOS - dppos.org [Internet]. [citato 11 giugno 2024]. Disponibile su: <https://dppos.bsc.gwu.edu/>
 61. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP). *Diabetes Care.* 1 dicembre 2002;25(12):2165–71.
 62. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 7 febbraio 2002;346(6):393–403.
 63. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, et al. Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. Wareham NJ, curatore. *PLOS Med.* 26 luglio 2016;13(7):e1002095.
 64. Neamah HH, Kuhlmann AKS, Tabak RG. Effectiveness of Program Modification Strategies of the Diabetes Prevention Program: A Systematic Review. *Diabetes Educ.* aprile 2016;42(2):153–65.
 65. Almeida FA, Michaud TL, Wilson KE, Schwab RJ, Goessl C, Porter GC, et al. Preventing diabetes with digital health and coaching for translation and scalability (PREDICTS): A type 1 hybrid effectiveness-implementation trial protocol. *Contemp Clin Trials.* gennaio 2020;88:105877.
 66. Rodriguez DV, Chen J, Viswanadham RVN, Lawrence K, Mann D. Leveraging Machine Learning to Develop Digital Engagement Phenotypes of Users in a Digital Diabetes Prevention Program: Evaluation Study. *Jmir Ai.* 1 marzo 2024;3:e47122.

67. Joiner KL, Nam S, Whittemore R. Lifestyle interventions based on the diabetes prevention program delivered via eHealth: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* luglio 2017;100:194–207.
68. Bian RR, Piatt GA, Sen A, Plegue MA, De Michele ML, Hafez D, et al. The Effect of Technology-Mediated Diabetes Prevention Interventions on Weight: A Meta-Analysis. *J Med Internet Res.* 27 marzo 2017;19(3):e76.
69. Katula JA, Dressler EV, Kittel CA, Harvin LN, Almeida FA, Wilson KE, et al. Effects of a Digital Diabetes Prevention Program: An RCT. *Am J Prev Med.* aprile 2022;62(4):567–77.
70. Golovaty I, Ritchie ND, Tuomilehto J, Mohan V, Ali MK, Gregg EW, et al. Two decades of diabetes prevention efforts: A call to innovate and revitalize our approach to lifestyle change. *Diabetes Res Clin Pract.* aprile 2023;198:110195.
71. World Health Organization (WHO) - Western Pacific Region. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment.* 2000.
72. Buscemi S, Rosafio G, Vasto S, Massenti FM, Grosso G, Galvano F, et al. Validation of a food frequency questionnaire for use in Italian adults living in Sicily. *Int J Food Sci Nutr.* 19 maggio 2015;66(4):426–38.
73. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res.* 1985;29(1):71–83.