

## Attività fisica in giovani donne con disturbo borderline di personalità in trattamento ambulatoriale: protocollo di studio per un trial randomizzato controllato

GIOVANNI DE GIROLAMO<sup>1</sup>, SILVIA LEONE<sup>1</sup>, MIRIAM D'ADDAZIO<sup>1</sup>, ELENA TOFFOL<sup>1</sup>, ALESSANDRA MARTINELLI<sup>1</sup>, DAMIANO ARCHETTI<sup>2</sup>, SONIA BELLINI<sup>3</sup>, STEFANO CALZA<sup>4</sup>, MARTINA CARNEVALE<sup>4</sup>, NADIA CATTANE<sup>5</sup>, ANNAMARIA CATTANEO<sup>5,6</sup>, SILVIA DE FRANCESCO<sup>2</sup>, ROBERTA GHIDONI<sup>3</sup>, ANTONIO LONGOBARDI<sup>3</sup>, DEBORAH MAFFEZZONI<sup>1</sup>, DONATO MARTELLA<sup>1</sup>, SERENA MELONI<sup>7</sup>, ELISA MOMBELLI<sup>5</sup>, SILVIA POGGIAGHI<sup>8</sup>, ALBERTO REDOLFI<sup>2</sup>, CLAUDIA SARACENO<sup>3</sup>, GIOVANNI BATTISTA TURA<sup>9</sup>, ROBERTA ROSSI<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Unità di Psichiatria Epidemiologica e Digitale, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio di Neuroinformatica, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia; <sup>3</sup>Laboratorio di Marcatori Molecolari, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia; <sup>4</sup>Unità di Biostatistica e Bioinformatica, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia; <sup>5</sup>Laboratorio di Biologia Psichiatrica, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano; <sup>7</sup>Unità di Psichiatria, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia; <sup>8</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e di Scienze del Movimento, Università di Verona; <sup>9</sup>Centro di Riabilitazione Psichiatrica, IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia.

**Riassunto. Scopo.** I trattamenti per i disturbi mentali, come la farmacoterapia e gli interventi psicosociali, non garantiscono sempre la remissione sintomatologica. L'efficacia dell'attività fisica (AF) nel miglioramento della salute psicofisica di individui affetti da vari disturbi mentali è ormai consolidata, ma i suoi effetti sul disturbo borderline di personalità (DBP) non sono stati ancora adeguatamente studiati. Attualmente, non esistono trattamenti farmacologici approvati per il DBP e l'accesso a interventi psicoterapeutici efficaci rimane limitato. Questo studio si propone di valutare l'efficacia di un programma di AF come trattamento aggiuntivo per pazienti con DBP, confrontandolo con un trattamento di controllo. Gli obiettivi includono la riduzione dei sintomi del DBP e il miglioramento dei livelli di AF, della salute fisica e psicologica. **Metodi.** PABORD è uno studio clinico randomizzato controllato (RCT) rivolto a pazienti ambulatoriali di sesso femminile (18-40 anni) con diagnosi di DBP. Il gruppo di intervento (n=32) parteciperà a un programma strutturato di AF della durata di 12 settimane, supervisionato da un medico dello sport e preceduto da tre sessioni di psicoeducazione sulle corrette abitudini alimentari. Il gruppo di controllo (n=32) seguirà in parallelo 8 sessioni di psicoeducazione focalizzate su AF, dieta e sui rischi della sedentarietà. Saranno condotte valutazioni standardizzate all'inizio, alla fine dell'intervento e a tre mesi dal termine dello stesso. **Risultati.** Non ancora disponibili. **Discussione e Conclusioni.** Si ipotizza che il programma di AF risulti superiore al trattamento di controllo in termini di stato di salute e di livelli di AF al termine dell'intervento. Valutazioni cliniche ripetute contribuiranno a identificare i fattori psicosociali associati al mantenimento dell'AF. Lo studio potrebbe fornire nuove informazioni utili a migliorare le opzioni terapeutiche per le pazienti affette da DBP.

**Parole chiave.** Accelerometro, attività fisica, disturbo borderline di personalità, donne sottoposte a trattamento ambulatoriale, *experience sampling method*, funzionamento generale, motivazione alla pratica di attività fisica, sintomatologia premestruale.

*Physical activity in people with borderline personality disorder: a study protocol for a randomised controlled trial.*

**Summary. Purpose.** Treatments for mental disorders, such as pharmacotherapy and psychosocial interventions, do not always guarantee symptomatic remission. The effectiveness of Physical Activity (PA) in improving the psychophysical health of individuals with various mental disorders is well-established; however, its effects on borderline personality disorder (BPD) have yet to be adequately studied. Currently, there are not approved pharmacological treatments for BPD, and access to effective psychotherapeutic interventions remains limited. This study aims to evaluate the efficacy of a PA programme as an adjunctive treatment for patients with BPD, in comparison with a control treatment. Objectives include reducing BPD symptoms and improving PA levels, as well as physical and psychological health. **Methods.** PABORD is a randomised controlled trial (RCT) targeting female outpatients aged 18-40 with a diagnosis of BPD. The intervention group (n=32) will participate in a structured 12-week PA programme, supervised by a sports physician and preceded by three psychoeducational sessions on healthy eating habits. The control group (n=32) will receive 8 parallel psychoeducational sessions focusing on PA, diet, and the risks associated with sedentary behaviour. Standardised assessments will be conducted at baseline, at the end of the intervention, and three months post-intervention. **Results.** Not yet available. **Discussion and conclusions.** The PA programme is expected to outperform the control treatment in terms of health status and PA levels at the end of the intervention. Repeated clinical assessments will aid in identifying psychosocial factors associated with the maintenance of PA. The study may provide valuable insights that could improve therapeutic options for patients with BPD.

**Key words.** Accelerometer, borderline personality disorder, experience sampling method, female outpatients, general functioning, physical activity, physical activity motivation, premenstrual symptoms.

## Introduzione

I trattamenti attualmente disponibili per i disturbi mentali, come farmacoterapia e interventi psicosociali, hanno effetti spesso limitati e non garantiscono la remissione completa del quadro clinico. Inoltre, non considerano le pur rilevanti problematiche di salute fisica associate ai disturbi mentali, come i disturbi metabolici e cardiovascolari: per questo motivo è da tutti riconosciuta la necessità di trattamenti aggiuntivi finalizzati a migliorare la salute complessiva dei cittadini che sono in trattamento nei Dipartimenti di Salute Mentale.

Gli effetti benefici dell'attività fisica (AF) (definita come qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che richieda un dispendio energetico) su un ampio numero di organi e apparati corporei sono ampiamente dimostrati da decenni, e l'AF si è dimostrata ampiamente efficace nel migliorare le condizioni di salute della popolazione generale. Per esempio, la partecipazione a programmi strutturati di AF può avere effetti sulla pressione arteriosa sistolica di individui affetti da ipertensione paragonabili ai comuni trattamenti farmacologici<sup>1</sup>, e contribuisce a preservare le funzioni cognitive, garantendo così un invecchiamento in buona salute<sup>2,3</sup>.

Negli ultimi dieci anni un crescente numero di ricerche ha dimostrato che l'AF, se praticata con intensità e regolarità, può offrire notevoli benefici a chi soffre di disturbi mentali, ed è quindi emersa come una promettente opzione terapeutica aggiuntiva per un ampio spettro di condizioni psicopatologiche. Per esempio elevati livelli di AF contribuiscono a ridurre significativamente il rischio di depressione, ansia e disturbi correlati allo stress, migliorando le probabilità di remissione per chi ne soffre<sup>4,5</sup>. L'AF modula infatti la produzione di ormoni, come le endorfine – comunemente note come “ormoni della felicità” – che migliorano l'umore e riducono la percezione del dolore e dello stress, e stimola neurotrasmettitori, come serotonina e dopamina, anche questi fondamentali per la regolazione dell'umore e della motivazione, così come le neurotrofine, che agiscono sulla neuroplasticità attraverso la produzione del Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)<sup>6</sup>. Inoltre, l'AF svolge un ruolo cruciale nel migliorare la qualità del sonno<sup>7</sup> e potenziare le funzioni cognitive<sup>8</sup>, aspetti spesso compromessi nelle persone con disturbi mentali. Dal punto di vista psicosociale, l'AF facilita l'integrazione sociale e il supporto interpersonale: partecipare a sessioni di esercizio di gruppo o a sport di squadra offre opportunità significative di interazione sociale e di costruzione di relazioni, contribuendo a ridurre il senso di isolamento spesso associato ai disturbi mentali. Inoltre, l'AF può promuovere l'autostima e il senso di autoefficacia: l'impegno nell'esercizio fisico

e il raggiungimento di obiettivi legati all'AF possono migliorare la percezione di sé e la fiducia nelle proprie capacità, generando un senso di soddisfazione personale<sup>9</sup>. Un aumento dell'autostima può favorire una gestione più efficace del quadro psicopatologico e una migliore adesione ai trattamenti nelle persone che soffrono di disturbi mentali. Analogamente, il miglioramento delle condizioni di salute fisica, la riduzione del rischio di malattie croniche e la prevenzione o il controllo dell'aumento di peso, frequentemente associato al trattamento con farmaci psicotropi, favoriscono una migliore percezione di sé e contribuiscono alla diminuzione di un'ampia serie di sintomi spesso associati alle preoccupazioni per la propria salute e per il proprio corpo. Tuttavia, nonostante i benefici ampiamente riconosciuti dell'AF, le persone con disturbi mentali continuano a praticare significativamente meno AF e a essere più sedentarie rispetto alla popolazione generale<sup>10</sup>.

Mentre vari studi controllati, condotti anche su campioni molto ampi, hanno indagato l'effetto dell'AF su specifiche condizioni psicopatologiche, quali la depressione maggiore<sup>11</sup>, la depressione pre- e post-natale<sup>12,13</sup>, i disturbi d'ansia<sup>14</sup>, il disturbo da stress post-traumatico<sup>15</sup>, la schizofrenia<sup>16</sup>, i disturbi da uso di sostanze<sup>17</sup> e il disturbo bipolare<sup>18</sup>, l'efficacia dell'AF nel trattamento del disturbo borderline di personalità (DBP) resta ancora da esplorare. Il DBP, disturbo sovrarappresentato nel sesso femminile, è caratterizzato da marcate disfunzioni psicosociali, da un perdurante senso di vuoto, da marcata instabilità emotiva, da disturbi dell'identità, da impulsività e rabbia intensa, e da instabilità delle relazioni interpersonali; inoltre, i pazienti con DBP presentano un elevato rischio di comportamenti autolesivi (con una prevalenza nel corso della vita del 90%) o francamente suicidari. Secondo dati recenti, tra il 50% e il 90% dei pazienti con DBP ha una storia di tentativi di suicidio, e tra il 3% e il 10% muore per suicidio<sup>19,20</sup>. Inoltre, è noto che i pazienti con DBP riportano spesso sensazioni di iperattivazione emotiva e corporea, la percezione di una tensione interna che nella maggior parte dei casi viene gestita con il ricorso ad agiti autolesivi che hanno lo scopo di ridurre lo stress psicofisico. Non a caso, tra le strategie di coping proposte nell'ambito della Terapia Dialettico-Comportamentale (DBT), una delle psicoterapie di provata efficacia per il trattamento del DBP, vi è la promozione di strategie di coping centrate sul corpo (per es., attività fisica, rilassamento progressivo).

Per tutte queste ragioni, il DBP comporta un massiccio carico assistenziale sia sui familiari che sugli operatori dei servizi di salute mentale. La prevalenza del DBP è stimata tra lo 0,7% e il 2,7% negli adulti e tra il 2% e il 3% negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni; il disturbo è significativamente più frequente nelle donne, con una prevalenza di circa

2,6 volte superiore rispetto agli uomini (72% contro 28%)<sup>21</sup>. Attualmente, nessuna delle principali autorità regolatorie (Food and Drug Administration - FDA, European Medicines Agency - EMA, Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA) ha approvato alcun trattamento farmacologico per il DBP, anche se molti studi di farmacoepidemiologia mettono in luce elevati livelli di prescrizione di farmaci psicotropi in donne con DBP<sup>22,23</sup>. Vi sono inoltre evidenze testimonianti l'ampio utilizzo di molecole come il valproato, farmaco del tutto privo di evidenze di efficacia in questa condizione clinica e nel contempo responsabile di gravi rischi teratogeni per il feto, rischi che in pazienti giovani di sesso femminile, con disturbi del comportamento (tra cui rapporti sessuali occasionali non protetti), assumono un particolare rilievo. Al contrario dei trattamenti farmacologici, vari interventi psicosociali si sono dimostrati efficaci in studi clinici randomizzati controllati (RCT) rigorosi, tra cui la già citata DBT, la Schema Therapy (ST), la Terapia Focalizzata sul Transfert (TFP) e la Terapia Basata sulla Mentalizzazione (MBT)<sup>24</sup>. Si tratta tuttavia di trattamenti che richiedono personale con un elevato livello di training qualificato, e ciò ne limita in maniera significativa l'utilizzo nei servizi di salute mentale<sup>25</sup>.

È quindi importante sottolineare che a oggi nessuno studio ha valutato l'efficacia di un programma strutturato di AF come possibile trattamento aggiuntivo per il DBP.

## Obiettivi

L'obiettivo di questo RCT è quello di indagare gli effetti di un programma strutturato di AF della durata di tre mesi, con un follow-up di altri tre mesi, sulle condizioni cliniche di pazienti ambulatoriali di sesso femminile che soddisfano i criteri del DSM-5 Text revision (DSM-5 TR)<sup>26</sup> per una diagnosi di DBP. L'obiettivo primario è valutare l'efficacia dell'intervento di AF (abbinato a un breve intervento di psicoeducazione sulle sane abitudini alimentari) nella riduzione dei sintomi clinici e nel miglioramento di alcuni parametri a essi associati, confrontandolo con un intervento strutturato di psicoeducazione focalizzato sulla promozione di uno stile di vita sano. Sarà monitorato il livello di AF attraverso un biosensore indossabile (accelerometro) e saranno indagati alcuni domini psicologici in tempo reale attraverso l'Experience Sampling Method (ESM). Ipotizziamo che l'intervento di AF produrrà un miglioramento dei sintomi del DBP rispetto alla sola psicoeducazione. In particolare, ci aspettiamo miglioramenti in:

1. *variabili psicologiche*: sintomi del DBP e sintomatologia associata (tono dell'umore, ansia, impulsività e funzionamento psicosociale globale);

2. *componenti fisiche e fisiologiche*: fitness cardiorespiratoria, forza muscolare, resistenza fisica, qualità e quantità del movimento;
3. *fattori motivazionali e psicologici associati all'AF*: motivazione a impegnarsi (mantenimento a lungo termine) nell'AF, autostima e ottimismo;
3. *livelli di biomarcatori periferici (saliva e/o sangue) modulati dall'AF*: BDNF, chinurenina, cortisolo, deidroepiandrosterone (DHEA), agrina, catena leggera dei neurofilamenti (Nf-L), vescicole extracellulari plasmatiche (EV), glicemia e profilo lipidico.

## Materiali e metodi

### PARTECIPANTI

Saranno reclutate 64 pazienti di sesso femminile trattate in regime ambulatoriale e che soddisfano i criteri diagnostici del DSM-5-TR per il DBP<sup>26</sup>. Dopo essere state informate sugli obiettivi, le procedure e i potenziali rischi e benefici del trial, le partecipanti firmeranno un modulo di consenso informato scritto, a cui seguirà una valutazione dell'idoneità alla partecipazione allo studio. Le donne eleggibili che avranno accettato di partecipare saranno successivamente randomizzate a un gruppo di intervento (n=32) o a un gruppo di controllo (n=32). Questo RCT ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico del centro promotore (numero di protocollo: 0027604/24) ed è condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki<sup>27</sup>, con il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR) [Regolamento (UE) 2016/679], con le Good Clinical Practice (ICH-GCP 2016) e tutte le normative vigenti applicabili.

### CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Nella selezione della popolazione verranno applicati i seguenti criteri di inclusione:

- sesso femminile;
- età compresa tra 18 e 40 anni;
- diagnosi primaria di DBP secondo i criteri diagnostici del DSM-5-TR<sup>26</sup>;
- trattamento ambulatoriale presso una qualsiasi struttura assistenziale (pubblica, privata, liberi professionisti);
- capacità di fornire consenso informato scritto, buona comprensione della lingua italiana e competenza nell'uso dello smartphone.

La presenza di trattamenti farmacologici e/o psicoterapeutici in corso non costituirà motivo di esclusione e le partecipanti potranno continuare i trattamenti previsti per tutta la durata dello studio. Qualsiasi interruzione o modifica nella terapia farmacologica e nel trattamento psicoterapico sarà registrata e documentata.

Verranno invece applicati i seguenti criteri di esclusione:

- donne in stato di gravidanza (o che pianificano una gravidanza nei prossimi sei mesi);
- presenza di sintomi psicotici acuti o comorbidità con disturbi alimentari, disturbi da uso di sostanze o disturbo bipolare<sup>26</sup>;
- controindicazioni assolute all'esercizio fisico, soggette a verifica da parte del medico dello sport durante la visita di screening iniziale (condizioni mediche che potrebbero interferire con la capacità di eseguire esercizi, per esempio condizioni ortopediche e/o neurologiche, o influenzare la risposta fisiologica ai test da sforzo, per esempio uso di agenti beta-bloccanti adrenergici).

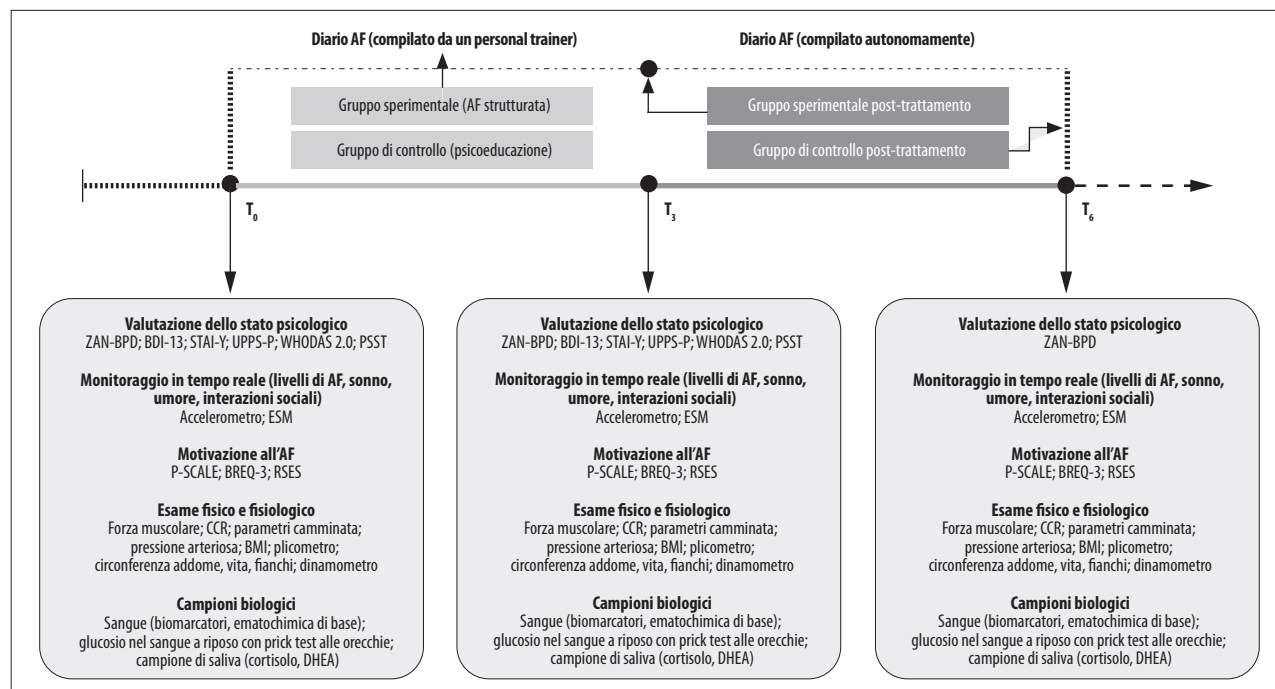
## DISEGNO SPERIMENTALE

Lo studio prevede diverse fasi (figura 1), nelle quali saranno somministrati due tipi di intervento, ciascuno destinato a un gruppo di partecipanti e da realizzarsi contemporaneamente nell'arco di 12 settimane (dal tempo  $T_0$  a  $T_3$ ): un gruppo sperimentale,

che parteciperà a un programma strutturato di AF e a tre sessioni di psicoeducazione sulle sane abitudini alimentari, e un gruppo di controllo, che seguirà otto sessioni di psicoeducazione sui principi propri di un sano stile di vita. Prima dell'avvio dell'intervento a  $T_0$ , attraverso un'intervista strutturata saranno raccolte informazioni socio-demografiche, cliniche e sullo stile di vita delle partecipanti; un medico dello sport valuterà le condizioni di salute fisica, al fine di garantirne l'idoneità all'inserimento nei gruppi (che avverrà in modo casuale). Seguiranno valutazioni cliniche, fisiche, fisiologiche e biologiche lungo tutta la durata dello studio nelle seguenti fasi temporali: all'inizio dell'intervento ( $T_0$ ), a fine intervento ( $T_3$ ) e dopo tre mesi di follow-up ( $T_6$ ).

## Descrizione degli interventi

Durante la visita di idoneità iniziale un medico dello sport svilupperà un piano personalizzato di AF per le partecipanti al progetto basato sul profilo clinico. Il programma prevede 36 sessioni di allenamento supervisionate da un personal trainer, con tre



**Figura 1.** Cronologia delle procedure di intervento e di valutazione per pazienti ambulatoriali di sesso femminile con DBP durante il periodo di 12 settimane.

La linea puntinata rappresenta tutte le fasi precedenti la baseline ( $T_0$ ), corrispondenti all'arruolamento e all'assegnazione delle partecipanti. La linea grigio chiaro rappresenta il periodo di 3 mesi durante il quale si svolgono i due trattamenti; la linea grigio scuro rappresenta il follow-up di altri 3 mesi; la linea tratteggiata è per la fase finale di analisi e diffusione dei risultati. Le caselle in alto indicano il programma di trattamento e post-trattamento per il gruppo sperimentale e di controllo. Infine, il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo condividono lo stesso piano di valutazione specificato nelle tre caselle in basso.

incontri settimanali di 60 minuti in piccoli gruppi di massimo 3 persone, scelte in base ai loro obiettivi e alle abilità residue, con eventuale possibilità di recuperare le sessioni perse. Il personal trainer monitorerà la partecipazione e manterrà contatti regolari con il team di ricerca. Le partecipanti seguiranno anche tre sessioni di psicoeducazione (60 minuti ciascuna) su dieta sana e abitudini alimentari.

Il gruppo di controllo parteciperà a otto sessioni di psicoeducazione su dieta e benefici dell'AF effettuate nell'arco di 12 settimane ( $T_0$ - $T_3$ ), e che comprenderà tre sessioni focalizzate sui benefici di una dieta sana (Modulo 1, in comune con il gruppo sperimentale), due sui rischi di uno stile di vita sedentario (Modulo 2), e tre sui benefici dell'AF (Modulo 3). Le partecipanti al gruppo di controllo potranno, al termine dello studio, accedere a un programma di AF personalizzato. Tutte le sessioni di psicoeducazione saranno condotte da una nutrizionista e due psicologi clinici.

Gli interventi di AF e di controllo potranno essere integrati a eventuali trattamenti già in corso.

#### *Procedure di valutazione*

Le valutazioni saranno comuni ai due gruppi e saranno condotte a  $T_0$  e  $T_3$ ; un set finale di valutazioni avverrà a  $T_6$ , tre mesi dopo la conclusione della fase di trattamento. Un elenco dettagliato degli strumenti utilizzati nelle diverse fasi dello studio è consultabile nella tabella 1.

*Raccolta anamnestica e delle variabili sociodemografiche.* Prima dell'avvio degli interventi, da ciascuna partecipante saranno raccolti dati sociodemografici (per es., età, livello di istruzione, stato socio-economico e civile), ostetrici (per es., numero di gravidanze, numero di interruzioni di gravidanza, eventuali trattamenti farmacologici contraccettivi e terapie ormonali), clinici (per es., età di esordio del disturbo, disturbi da uso di sostanze, prescrizione di trattamenti farmacologici e aderenza agli stessi, presenza di eventi traumatici nel corso della vita, interventi psicoterapici in atto) e relativi allo stile di vita (per es., utilizzo di sostanze d'abuso, livelli di AF attuali e trascorsi, durata del sonno e stile alimentare).

*Valutazioni dello stato psicologico.* Nelle fasi di pre- e post-intervento, a  $T_0$  e a  $T_3$ , saranno condotte valutazioni psicopatologiche utilizzando la versione italiana di strumenti standardizzati auto ed etero-somministrati. Le valutazioni si concentreranno sui sintomi del DBP, esaminando umore, ansia, impulsività e funzionamento globale, mentre a  $T_6$  sarà valutata la sola gravità dei sintomi del DBP. Gli strumenti che saranno utilizzati includeranno:

- *Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD)*<sup>28</sup>: misura la gravità dei sinto-

mi del DBP su 9 item con Likert da 0 (assenza di sintomi) a 4 (sintomi gravi);

- *Beck Depression Inventory short form (BDI-13)*<sup>29</sup>: questionario autosomministrato con 13 item, per valutare la gravità dei sintomi depressivi su una scala da 0 (assenza di sintomi) a 3 (sintomi gravi);
- *State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)*<sup>30</sup>: valuta i livelli di ansia con 40 item valutati su una scala da 1 (per nulla) a 4 (molto);
- *UPPS-P Impulsive Behaviour Scale*<sup>31</sup>: misura i livelli di impulsività con 20 item che, su una scala da 0 (per nulla) a 4 (molto), rappresentano quattro sottodimensioni dell'impulsività (premeditazione, urgenza, ricerca di sensazioni e perseveranza);
- *World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0)*<sup>32</sup>: valuta il funzionamento percepito in sei domini (cognizione, mobilità, cura di sé, relazioni interpersonali, attività quotidiane e partecipazione sociale) con 15 item su una scala Likert da 1 (nessuna difficoltà) a 5 (incapacità completa);
- *Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST)*<sup>33</sup>: misura i sintomi premestruali e il loro impatto sulle attività quotidiane con 19 item autosomministrati su una scala Likert a 4 punti (0 = assente, 3 = grave).

*Monitoraggio in tempo reale.* I livelli di AF e i pattern di sonno/veglia saranno monitorati in tempo reale utilizzando un accelerometro indossabile al polso (*Actigraph GT9X*) per sette giorni consecutivi nei tre tempi di valutazione. Questo strumento fornirà dati continui sull'AF quotidiana e sulla durata del sonno. In particolare, l'accelerometro permetterà di ottenere informazioni dettagliate sui seguenti parametri:

- quantità obiettiva di AF, misurata secondo specifici parametri biometrici (vector magnitude - VM; minuti spesi in condizioni di sedentarietà, AF leggera, moderata o intensa; consumo calorico misurato con i *metabolic equivalents* - MET);
- pattern di movimento, analizzati per identificare i livelli di AF e i periodi di inattività;
- quantità di sonno, valutata attraverso la misurazione di parametri come il tempo di addormentamento, il tempo di risveglio, il tempo totale di sonno (TST), e l'efficienza del sonno (tempo effettivo di sonno durante la notte);
- frammentazione del sonno, con monitoraggio del risveglio dopo l'insorgenza del sonno (WASO) e della frammentazione del sonno.

L'ESM via smartphone sarà impiegato nel corso delle stesse settimane di monitoraggio con accelerometro. Le partecipanti riceveranno otto notifiche giornaliere a cui rispondere per una settimana, che forniranno informazioni su:

- tono dell'umore;

| Tabella 1. Pianificazione temporale delle principali fasi del protocollo: dalla procedura di reclutamento al follow-up. |                                                |              |                            |              |                   |       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------|-------------------|-------|-----------|
|                                                                                                                         | Approvazione<br>Territoriale (CET Lombardia 6) | Arruolamento | Valutazione<br>di idoneità | Assegnazione | Post-assegnazione |       | Follow-up |
| Timepoints                                                                                                              | $-t_3$                                         | $-t_2$       | $-t_1$                     | 0            | $T_0$             | $T_3$ | $T_6$     |
| Approvazione CET                                                                                                        |                                                |              |                            |              |                   |       |           |
| Redazione protocollo                                                                                                    | X                                              |              |                            |              |                   |       |           |
| Sottomissione documentazione                                                                                            | X                                              |              |                            |              |                   |       |           |
| Noleggio strumenti                                                                                                      | X                                              |              |                            |              |                   |       |           |
| Arruolamento                                                                                                            |                                                |              |                            |              |                   |       |           |
| Consenso informato                                                                                                      |                                                | X            |                            |              |                   |       |           |
| Modulo di raccolta dati e<br>anamnesi ostetrica                                                                         |                                                | 0            | X                          |              |                   |       |           |
| Assegnazione                                                                                                            |                                                |              |                            | X            |                   |       |           |
| Interventi                                                                                                              |                                                |              |                            |              |                   |       |           |
| 1. Gruppo di controllo<br>(psicoeducazione)                                                                             |                                                |              |                            |              | <div></div>       |       |           |
| 2. Gruppo sperimentale (AF<br>strutturata)                                                                              |                                                |              |                            |              | <div></div>       |       |           |
| 3. Trattamento condiviso (3<br>sessioni psicoeducative sulla dieta)                                                     |                                                |              |                            |              | <div></div>       |       |           |
| Valutazioni                                                                                                             |                                                |              |                            |              |                   |       |           |
| Esame fisico e fisiologico                                                                                              |                                                |              |                            |              | X                 | X     | X         |
| Accelerometro + ESM settimanale                                                                                         |                                                |              |                            |              | X                 | X     | X         |
| Prelievo di sangue                                                                                                      |                                                |              |                            |              | X*                | X*    | X*        |
| Prelievo salivare                                                                                                       |                                                |              |                            |              | X*                | X*    | X*        |
| Glicemia a riposo                                                                                                       |                                                |              |                            |              | X                 | X     | X         |
| ZAN-BPD                                                                                                                 |                                                |              |                            |              | X                 | X     | X         |
| BDI-13                                                                                                                  |                                                |              |                            |              | X                 | X     |           |
| STAI-Y                                                                                                                  |                                                |              |                            |              | X                 | X     |           |
| UPPS-P                                                                                                                  |                                                |              |                            |              | X                 | X     |           |

(Segue)

(Continua) Tabella 1.

|            | Approvazione Comitato Etico Territoriale (CET Lombardia 6) | Arruolamento | Valutazione di idoneità | Assegnazione | Post-assegnazione | Follow-up |
|------------|------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------|-----------|
| Timepoints | $-t_3$                                                     | $-t_2$       | $-t_1$                  | 0            | $T_0$             | $T_3$     |
| WHODAS 2.0 |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |
| Myfood24   |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |
| PSST       |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |
| Diario AF  |                                                            |              |                         |              |                   |           |
| P-scale    |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |
| BREQ-3     |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |
| RSES       |                                                            |              |                         |              | X                 | X         |

Legenda: AF= attività fisica; ESM= experience sampling method; ZAN-BPD= Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder; BDI-13= Beck Depression Inventory short form; STAI= State-Trait Anxiety Inventory; UPPS-P= Impulsive Behavior Scale; WHODAS 2.0= World Health Organization Disability Assessment Schedule; PSST= Premenstrual Symptom Screening Tool; P-Scale= Positivity Scale, BREQ-3= Behavioural Regulation Exercise Questionnaire-3; RSES= Rosenberg Self-Esteem Scale.

\*At **T0**, **T3**, e **T6** verranno analizzati i livelli di: BDNF, chinurenina, cortisolo, DHEA, Agrina (marcatore specifico della funzione muscolare), Nf-L (marcatore della funzione sinaptica), e glicemia e svolti esami ematochimici di base: emocromo e profilo lipidico. Verrà inoltre determinata la concentrazione e la dimensione delle EV plasmatiche.

- monitoraggio delle attività quotidiane;
- eventi di vita stressanti;
- interazioni sociali positive e negative;
- presenza di comportamenti disfunzionali come agiti autolesivi, abuso di alcool e/o sostanze, promiscuità sessuale, abbuffate.

Inoltre, il giovedì, il venerdì e la domenica della settimana successiva a ogni periodo di monitoraggio con accelerometro, le partecipanti compileranno un diario alimentare attraverso la piattaforma *Myfood24*, che sarà utilizzata per monitorare e analizzare le loro abitudini alimentari.

*Motivazione e aderenza all'AF nel breve e nel lungo termine.* Nei tre tempi di valutazione verranno somministrati strumenti standardizzati per esaminare la motivazione all'AF, l'autostima e il livello di positività:

- *Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire-3 (BREQ-3)*<sup>34</sup>: valuterà la motivazione all'esercizio fisico. Basato sulla Teoria dell'Autodeterminazione, il BREQ-3 esplora diversi tipi di motivazione lungo un continuum che va dalla regolazione esterna alla motivazione intrinseca. Il questionario è composto da 18 item valutati su una scala Likert a cinque punti e include sottoscale come regolazione esterna, regolazione introiettata, regolazione identificata, regolazione integrata, motivazione intrinseca e assenza di motivazione.
- *Positivity Scale (P-scale)*<sup>35</sup>: mostra forti associazioni con l'affettività e la depressione e misurerà la predisposizione a sperimentare emozioni positive, riflettendo ottimismo e mantenimento di un atteggiamento positivo nella vita. Questa scala include 8 item, che valutano aspetti come l'auto-efficacia, la soddisfazione nella vita e l'ottimismo.
- *Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES)*<sup>36</sup>: sarà utilizzata per valutare la percezione di sé e il benessere emotivo. Questa scala è composta da 10 item valutati su una scala Likert a quattro punti e riflette aspetti dell'autoefficacia e del valore di sé.

Saranno inoltre utilizzati diversi metodi di monitoraggio a breve e medio termine dell'aderenza al trattamento e ai livelli volontari di AF. Nel corso dell'intervento, un personal trainer compilerà un diario cartaceo presso il centro sportivo esclusivamente per il gruppo sperimentale, registrando i livelli di AF e monitorando il livello di partecipazione al trattamento. Nei tre mesi di follow-up, le partecipanti di entrambi i gruppi anoteranno quotidianamente i propri livelli di AF in un diario cartaceo personale.

*Valutazioni fisiche e fisiologiche.* Per monitorare l'impatto dell'AF sui cambiamenti fisici e personalizzare mensilmente i programmi di allenamento individuali, il medico dello sport valuterà a  $T_0$ ,  $T_3$  e  $T_6$  le condizioni di salute fisica attraverso la misurazione della forza muscolare, della *fitness* cardiorespiratoria, della

pressione arteriosa e delle misure antropometriche. La forza muscolare sarà misurata utilizzando un dinamometro manuale, mentre la forza degli arti superiori e inferiori sarà valutata rispettivamente con test di *push-up* balistici e il test delle cinque ripetizioni di alzata e seduta. La forza del tronco sarà valutata tramite un test di *plank* cronometrato. I parametri della camminata, tra cui velocità, cadenza, lunghezza del passo, tempo di contatto, tempo di volo, simmetria e variabilità, saranno misurati a una velocità auto-selezionata utilizzando sensori ottici (*Optogait*). La *fitness* cardiorespiratoria sarà valutata con il test *step-ramp-step* su un cicloergometro e attraverso la misurazione degli scambi gassosi e della ventilazione. Verranno identificati le soglie ventilatorie e il  $\text{VO}_2\text{max}$ . La pressione arteriosa sarà misurata con uno sfigmomanometro (dispositivo medico, certificato CE: 0476) a riposo e durante la valutazione della *fitness* cardiorespiratoria. Inoltre, saranno misurate la composizione corporea (percentuale di grasso corporeo) tramite plicometria e le circonferenze vita-fianchi-addome.

**Raccolta dei campioni biologici: analisi dei biomarcatori associati all'AF.** In ciascuno dei momenti di valutazione ( $T_0$ ,  $T_3$  e  $T_6$ ) verranno raccolti campioni di sangue e saliva per l'analisi di marcatori biologici soggetti a possibili variazioni indotte dall'AF. Prelievi di sangue, effettuati presso il centro di ricerca da personale infermieristico, verranno utilizzati per misurare i livelli di alcuni marcatori, tra cui: il BDNF, la chinurenina, il cortisolo, il DHEA, Agrina (marcatore specifico della funzione muscolare), Nf-L (marcatore della funzione sinaptica), la concentrazione e la dimensione delle EV plasmatiche e i livelli di glicemia. Inoltre, il medico dello sport eseguirà dei test rapidi di glicemia capillare (pungidito) per la misurazione della glicemia a riposo durante le valutazioni fisiche. Per l'ematochimica di base, comprendente l'emocromo e il profilo lipidico, i campioni di sangue saranno prelevati da strutture esterne convenzionate con l'IRCCS. I campioni di saliva saranno raccolti autonomamente dalle partecipanti a domicilio, attraverso dispositivi di raccolta passiva, e saranno utilizzati per la quantificazione dei livelli di cortisolo e DHEA. Tutti i materiali biologici raccolti saranno conservati in congelatori ( $-20^\circ\text{C}$ ) o ultracongelatori ( $-80^\circ\text{C}$ ) da laboratorio dotati di sistemi di allarme. Le analisi saranno eseguite da personale di laboratorio specializzato.

### Setting dello studio

Lo studio sarà condotto presso l'IRCCS Fatebenefratelli di Brescia (Italia). Oltre a questo istituto, le partecipanti saranno reclutate attraverso altre strutture assistenziali locali, come i Dipartimenti di Salute Mentale, professionisti della salute mentale

operanti in ambito privato (per es., psichiatri e psicologi clinici) e associazioni di familiari di persone con DBP. L'intervento di AF si svolgerà in un centro sportivo di Brescia, mentre le sessioni di psicoeducazione avranno luogo presso l'IRCCS. Tutte le valutazioni e gli esami, inclusa la raccolta di campioni di sangue (fatta eccezione per l'ematochimica di base, di cui i campioni di sangue saranno prelevati da strutture esterne convenzionate con l'Istituto di Ricerca), saranno effettuati presso l'IRCCS, mentre i campioni di saliva saranno raccolti dalle partecipanti a domicilio.

### MISURE ATTESE: END-POINT PRIMARI E SECONDARI

#### End-point primario

L'end-point primario dello studio è rappresentato dalla variazione media del punteggio ottenuto nella ZAN-BPD<sup>37</sup> dall'inizio sino alla conclusione dello studio. Sulla base dei risultati emersi in studi precedenti<sup>38,39</sup>, una riduzione di almeno 3,5 punti nel punteggio ZAN-BPD va considerata come clinicamente significativa. Tale riduzione indica un miglioramento dei sintomi centrali del DBP, suggerendo che l'intervento strutturato di AF abbia prodotto un effetto positivo in confronto alla sola psicoeducazione.

#### End-point secondari

Gli end-point secondari dello studio sono orientati a valutare gli effetti dell'AF su vari domini psicologici, comportamentali e biologici. Ci si aspetta che l'AF induca miglioramenti significativi in diversi ambiti:

- **Domini psicologici e comportamentali:** si prevede una riduzione dei sintomi depressivi e ansiosi, misurata rispettivamente tramite il BDI-13 e la STAI-Y, una riduzione dell'impulsività (UPPS-P Impulsive Behaviour Scale), un miglioramento della qualità della vita e del funzionamento quotidiano (WHODAS 2.0), dei sintomi premenstruali (PSST), della motivazione a praticare esercizio fisico, dell'autostima e della positività (BREQ-3, P-Scale e RSES), del tono dell'umore e delle interazioni sociali monitorati con ESM.
- **Biomarcatori periferici:** il ruolo dell'AF potrebbe incidere sulla modulazione dei biomarcatori, inclusi BDNF, chinurenina, cortisolo, DHEA, e i marcatori specifici della funzione muscolare (agrina) e sinaptica (Nf-L), sulla concentrazione e dimensione delle EV plasmatiche e sui livelli di glicemia a riposo.
- **Quantità di AF:** un aumento nei livelli di AF praticata potrebbe favorire una maggiore motivazione a proseguire l'attività stessa oltre i tre mesi del trial. I dati raccolti attraverso il diario di AF e l'accelerometro forniranno informazioni dettagliate sulla quantità di esercizio svolto, il che potrebbe

riflettersi in una motivazione aumentata per mantenere e incrementare l'AF a lungo termine.

#### **CONDIZIONI PER LA MODIFICA O LA SOSPENSIONE DEGLI INTERVENTI ASSEGNATI**

Lo studio è considerato a rischio minimo. Per ridurre i rischi di possibili eventi avversi (*adverse events*) ogni partecipante sarà valutata inizialmente da uno specialista in medicina sportiva e la risposta agli esercizi sarà monitorata da un personal trainer. Eventuali difficoltà fisiche impreviste e problematiche di adattamento saranno continuamente controllate. Gli eventi avversi saranno segnalati al principal investigator, che provvederà a registrarli nei moduli specifici dello studio (*case report forms* - CRF). Reazioni avverse gravi inattese (*suspected unexpected serious adverse reactions*), come rischi significativi per la salute, inclusi problemi cardiaci, rottura muscolare o tendinea, problemi respiratori o renali, o peggioramento dei sintomi psichiatrici, saranno segnalati entro tre giorni. Gravi eventi avversi (*serious adverse events*), come un infortunio derivante dall'AF o un peggioramento dei sintomi psichiatrici, saranno documentati e valutati per causalità e gravità. Il team di ricerca esaminerà regolarmente i progressi e adatterà il protocollo, se necessario. Gli interventi saranno personalizzati per ciascuna partecipante. Le partecipanti potranno ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e senza conseguenze, con successiva immediata registrazione nei CRF dell'avvenuto abbandono dallo studio.

#### **STRATEGIE PER MIGLIORARE L'ADERENZA AI TRATTAMENTI**

Per ottimizzare l'aderenza, il personale di ricerca sarà disponibile telefonicamente e invierà promemoria prima di ogni sessione di AF e di psicoeducazione. Le sessioni di AF saranno condotte da un personal trainer, che monitorerà la partecipazione e fornirà feedback. Dopo i tre mesi di intervento, le partecipanti riceveranno un fitness tracker per incentivare l'AF durante il follow-up e potranno richiedere i risultati delle valutazioni.

#### *Dimensione del campione*

La dimensione del campione è stata calcolata tramite simulazione basata su un disegno longitudinale con tre punti di misurazione e una distribuzione normale per il punteggio ZAN-BPD. Si prevede di includere 32 pazienti per gruppo, con l'obiettivo di ottenere una potenza statistica di almeno l'88% per rilevare una riduzione di almeno 4 punti nel punteggio ZAN-BPD nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di

controllo a  $T_3$ , e una stabilizzazione della differenza fino a  $T_6$ . Le simulazioni fatte ( $N=200$ ) garantiscono una potenza statistica di almeno l'80% per il confronto simultaneo a  $T_3$  e  $T_6$ .

#### **ASSEGNAZIONE DEGLI INTERVENTI: GENERAZIONE DELLA SEQUENZA DI ALLOCAZIONE**

Le partecipanti saranno assegnate a uno dei due gruppi con un rapporto 1:1, utilizzando una lista casuale generata al computer mediante un algoritmo di blocchi permutati con dimensioni di blocco variabili (lista delle dimensioni dei blocchi: 2, 4, 6). Il reclutamento avverrà gradualmente nel tempo, il che significa che le partecipanti potrebbero essere reclutate in modo intermittente anziché tutte in una sola volta: questo approccio garantisce che l'assegnazione rimanga imprevedibile e mantenga l'integrità del processo di randomizzazione.

#### **ANALISI STATISTICHE**

##### *Elaborazione dei dati dell'accelerometro*

I file individuali dell'Actigraph GT9X saranno elaborati mediante l'uso del pacchetto GGIR<sup>40</sup> per stimare l'ampiezza del vettore (VM)<sup>41</sup>, utilizzando un intervallo di 60 secondi e le impostazioni predefinite (calibrazione e senza imputazione dei dati). La VM misura il movimento totale come una combinazione delle accelerazioni lungo i tre assi. È richiesto che ogni partecipante disponga di almeno quattro giorni di monitoraggio validi, con almeno 10 ore di utilizzo valido per ciascun giorno.

##### *Metodi statistici per gli end-point primari e secondari*

Le analisi seguiranno il principio dell'analisi *intention-to-treat* (ITT). L'end-point primario, relativo alla variazione dei sintomi del DBP misurati con la scala ZAN-BPD, sarà valutato tramite un Modello Lineare Misto con intercetta casuale e interazione tempo-trattamento, allo scopo di esaminare le differenze tra i gruppi di trattamento. Il modello considererà i valori basali di DBP e le variabili confondenti come il livello di AF, l'anamnesi ostetrica, le comorbidità psichiatriche, il trattamento farmacologico e i livelli di motivazione.

Saranno impiegati modelli di regressione lineare per esplorare l'effetto dei livelli di AF (VM) e delle emozioni sui sintomi e sul funzionamento psicologico. Per variabili misurate a più punti temporali ( $T_0$ ,  $T_3$ ,  $T_6$ ) si utilizzeranno modelli longitudinali che terranno conto di età, uso di farmaci, disabilità, fumo e stagionalità. Per variabili valutate solo a  $T_0$  e  $T_3$  si applicherà una regressione lineare con il metodo dei minimi quadrati (*ordinary least squares*).

Le emozioni saranno mediate e analizzate su una

scala 0-100, e i dati saranno confrontati tra i gruppi di trattamento con un modello lineare misto. L'impatto dell'intervento su misure antropometriche e marcatori biologici sarà valutato tramite modelli lineari misti.

Analisi di sensibilità su campioni stratificati, per esempio in base alle fasi del ciclo mestruale, confermeranno il ruolo delle covariate e dei fattori confondenti. Tuttavia, i risultati delle analisi sui sottogruppi saranno interpretati con cautela e utilizzati esclusivamente per formulare ipotesi.

Tutti i test saranno bilaterali al 5% di significatività e i risultati presentati con intervalli di confidenza al 95%. Le analisi saranno condotte con il software *R*, versione 4.4.1 o superiore.

## Gestione dei dati del progetto

### PROCEDURE DI MASCHERAMENTO, RANDOMIZZAZIONE, PSEUDONIMIZZAZIONE

Un analista di sistemi informatici, membro del team di ricerca, sarà incaricato della gestione dei dati e delle procedure di mascheramento, randomizzazione e pseudonimizzazione delle partecipanti. Considerata la natura degli interventi, il personale responsabile della somministrazione delle procedure e le partecipanti non saranno ciechi rispetto all'assegnazione dei gruppi; tuttavia, le valutazioni degli esiti saranno condotte e analizzate mantenendo il mascheramento rispetto alle assegnazioni dei gruppi.

### TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEI DATI E RISERVATEZZA

I dati raccolti a  $T_0$ ,  $T_3$ , e  $T_6$  saranno gestiti tramite una piattaforma sicura per la gestione dei dati di ricerca (CRF). I dati digitali, come quelli degli accelerometri, dell'ESM e dell'app myFood24, saranno memorizzati sui dispositivi e successivamente integrati nel database del progetto per l'analisi. I backup saranno settimanali e l'accesso al database sarà protetto da password e connessione Secure Shell (SSH). I campioni di sangue e saliva, pseudonimizzati, saranno conservati per un appropriato periodo in congelatori e ultracongelatori da laboratorio sicuri. La gestione dei dati sarà condotta utilizzando misure tecniche specifiche per prevenire furti, perdite e trasferimenti illeciti.

I dati saranno trattati in conformità al GDPR. Le partecipanti avranno codici univoci casuali che non consentiranno l'identificazione diretta. Solo il personale autorizzato avrà accesso ai collegamenti tra codici e dati personali, conservati separatamente e in modo sicuro. Al termine dello studio, i dati pseudonimizzati saranno depositati su Zenodo, e dopo cinque

anni le informazioni identificative saranno cancellate. Le partecipanti saranno informate che i loro dati potrebbero essere condivisi con altri ricercatori, e dei loro diritti secondo il GDPR.

## Discussione e conclusioni

L'AF è riconosciuta per i suoi benefici fisici e come terapia aggiuntiva per numerosi disturbi mentali, inclusi depressione e disturbi d'ansia. Il DBP è un disturbo che può avere un grosso impatto sul funzionamento psicosociale della persona affetta ed è associato a un elevato rischio suicidario. Nonostante l'assenza di trattamenti farmacologici approvati e la scarsa disponibilità dei pur efficaci trattamenti psicosociali all'interno del servizio sanitario nazionale, l'efficacia dell'AF nel trattare il DBP è tuttora poco chiara. Questo studio fornisce un'opportunità cruciale per colmare questa lacuna: è il primo a investigare gli effetti di un programma strutturato di AF della durata di tre mesi su giovani donne con DBP. Se i risultati dimostreranno che la AF è in grado di ridurre significativamente i sintomi del DBP rispetto a un intervento di psicoeducazione tradizionale, vi saranno ampie implicazioni di carattere assistenziale: l'AF potrebbe essere integrata nelle raccomandazioni cliniche e promossa come una componente fondamentale dei protocolli di trattamento quotidiano per i pazienti con DBP, offrendo una nuova e potenzialmente efficace modalità integrativa di intervento, che non presuppone formazioni complesse per i clinici e facilmente "prescrivibile".

Il progetto si distingue inoltre per il suo approccio multidimensionale alla valutazione degli effetti della AF, dal momento che sarà utilizzata una combinazione di questionari self-report, misure oggettive tramite accelerometro e dinamometro, registrazioni tramite app e analisi di campioni biologici. Questo approccio multidimensionale fornirà una panoramica completa degli effetti della AF su diverse dimensioni del DBP e permetterà di esaminare i cambiamenti nei sintomi somatici e psicologici, nei livelli di AF e nella motivazione a breve e medio termine. L'importanza di questo progetto risiede inoltre nella possibilità di identificare e comprendere i fattori che facilitano l'inizio e il mantenimento dell'AF nel tempo, nonché le barriere alla AF. Tutte queste informazioni potranno essere preziose per sviluppare interventi personalizzati che migliorino l'atteggiamento verso l'AF e riducano il comportamento sedentario nei pazienti con DBP. In conclusione, questo studio può colmare una significativa carenza nella pratica clinica e nelle nostre conoscenze sul DBP, promuovendo interventi di ampio respiro che potrebbero essere introdotti su larga scala con costi contenuti.

## LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE DI RICERCA

I limiti potenziali dello studio includono una dimensione campionaria limitata, una possibile difficoltà nel reclutamento di un campione adeguato e nel mantenimento della partecipazione. Tuttavia, la semplicità e la fattibilità dell'intervento fanno pensare che l'aderenza al progetto potrà essere soddisfacente, mentre la ridotta dimensione campionaria potrebbe rendere difficile trarre conclusioni robuste e applicabili a una popolazione più ampia.

Per le ricerche future sarebbe opportuno includere campioni più ampi al fine di ottenere risultati più facilmente generalizzabili, migliorando nel contempo la comprensione dell'efficacia dell'AF in pazienti con DBP. Un'altra area di indagine futura riguarda la comparazione dell'efficacia dell'AF rispetto ad altri trattamenti già in uso per il DBP, come la DBT, la MBT, la TFP e la ST, per meglio comprendere il posizionamento di un programma strutturato di AF nel contesto delle opzioni terapeutiche esistenti. Infine, la realizzazione di studi longitudinali che valutino gli effetti dell'AF a lungo termine permetterebbe di determinare se i benefici osservati siano duraturi e quali fattori contribuiscano maggiormente al mantenimento dei risultati nel tempo.

*Registrazione della sperimentazione.* ClinicalTrials.gov NCT06461104. Registrato il 6 giugno 2024.

*Ringraziamenti:* gli autori desiderano ringraziare anticipatamente tutte le pazienti che parteciperanno a questo studio, il medico specialista in medicina dello sport e il suo team, il nutrizionista, i personal trainer del centro sportivo e tutto il personale infermieristico che assisterà le pazienti durante le fasi di trattamento. Un ringraziamento speciale va inoltre ai dottori Manuel Zamparini e Giulia Moncalieri, i quali hanno contribuito alle fasi iniziali di questo progetto di ricerca con grande dedizione.

*Contributi degli autori:* tutti gli autori hanno contribuito alla progettazione dello studio, hanno revisionato le bozze del protocollo e fornito supporto tecnico durante l'intero processo sperimentale. GdG è stato responsabile della concezione dello studio, della supervisione generale e dell'ottenimento dei fondi. GdG, SL, MD ed ET hanno condotto la ricerca bibliografica. SL, MD, ET, RR, SP e AM hanno partecipato alla stesura iniziale del protocollo. SL e MD si occuperanno del reclutamento delle partecipanti, della raccolta e dell'inserimento dei dati. SP condurrà le visite mediche sportive per le partecipanti e sarà responsabile dello screening iniziale per la loro inclusione nello studio come potenziali soggetti del gruppo di intervento. DM, DM e SC hanno contribuito all'implementazione delle analisi statistiche e condurranno l'analisi dei dati. SC e MC si occuperanno dell'elaborazione dei dati relativi all'accelerometro. RR, SM, GBT e AM hanno partecipato alla progettazione dello studio e metteranno a disposizione le loro competenze in ambito clinico in fase di reclutamento delle pazienti e durante l'intervento. RG, AC, SB, CS, AL, EM e NC condurranno le analisi biologiche. AR, DA e SDF si occuperanno dello sviluppo dell'app ESM e del portale per la raccolta dei dati. Tutti gli autori hanno letto e approvato il protocollo finale.

*Finanziamenti:* lo studio è finanziato dal Ministero della Salute (numero di concessione 10128) attraverso il contributo

del "5 x mille" per l'anno 2021, con fondi assegnati l'8 marzo 2023. Finanziamenti aggiuntivi sono stati ricevuti da Banca d'Italia tramite il "Contributo volontario gennaio-febbraio 2024". Entrambi i finanziatori hanno il ruolo di fornire supporto finanziario, coprendo vari aspetti dello studio, come i salari del personale di ricerca, il compenso per i partecipanti, i materiali e altri costi operativi. Inoltre, promuovono la ricerca in sanità pubblica e mantengono una supervisione per garantire l'uso appropriato dei fondi. Tuttavia, non hanno influenza diretta sulla ricerca, poiché non intervengono negli aspetti scientifici o operativi dello studio. Questo lavoro è stato inoltre sostenuto dal Ministero della Salute italiano (Ricerca corrente).

*Disponibilità dei dati e dei materiali:* al termine dello studio, tutti i dati e i materiali saranno depositati su Zenodo e resi disponibili. Inoltre, i dati saranno resi disponibili su richiesta formale, soggetta all'approvazione del PI.

*Approvazione etica e consenso alla partecipazione:* questo studio è stato approvato dal Comitato Etico competente (Comitato Etico Territoriale Lombardia 6 - C.E. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo e ASST degli Spedali Civili di Brescia, Viale Camillo Golgi 19, 27100 Pavia) il 17 maggio 2024 (Numero di protocollo: 0027604/24). Lo studio sarà condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki e in linea con le Buone Pratiche Cliniche (2016 ICH-GCP) e tutti i requisiti normativi applicabili. Tutti i partecipanti che confermeranno volontariamente la propria disponibilità a partecipare allo studio forniranno un consenso informato scritto, firmato e datato.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

1. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med* 2019; 53: 859-69.
2. Voyer H, Aytur S, Tanda N. Linking adverse childhood experiences and other risk factors to subjective cognitive decline in an aging population. *Prev Chronic Dis* 2023; 20: E115.
3. Mellow ML, Dumuid D, Thacker JS, Dorrian J, Smith AE. Building your best day for healthy brain aging-The neuroprotective effects of optimal time use. *Maturitas* 2019; 125: 33-40.
4. McKeon G, Curtis J, Rosenbaum S. Promoting physical activity for mental health: an updated evidence review and practical guide. *Curr Opin Psychiatry* 2022; 35: 270-6.
5. Smith PJ, Merwin RM. The role of exercise in management of mental health disorders: an integrative review. *Annu Rev Med* 2021; 72: 45-62.
6. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical activity and brain health. *Genes* 2019; 10: 720.
7. Alnawwar MA, Alraddadi MI, Alghemhi RA, Salem GA, Salem MA, Alharbi AA. The effect of physical activity on sleep quality and sleep disorder: a systematic review. *Cureus* 2023; 15: e43595.
8. Mandolesi L, Polverino A, Montuori S, et al. Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: biological and psychological benefits. *Front Psychol* 2018; 9: 509.
9. Martín-Rodríguez A, Gostian-Ropotin LA, Beltrán-Velasco AI, et al. Sporting mind: the interplay of physical activity and psychological health. *Sports* 2024; 12: 37.

10. Zarbo C, Rota M, Calza S et al. Ecological monitoring of physical activity, emotions and daily life activities in schizophrenia: The DiAPAs study. *BMJ Mental Health* 2023; 26: e300836.
11. Blumenthal JA, Rozanski A. Exercise as a therapeutic modality for the prevention and treatment of depression. *Prog Cardiovasc Dis* 2023; 77: 50-8.
12. Kołomańska-Bogucka D, Mazur-Bialy AI. Physical activity and the occurrence of postnatal depression-A systematic review. *Medicina* 2019; 55: 560.
13. Ribeiro MM, Andrade A, Nunes I. Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription. *J Perinat Med* 2022; 50: 4-17.
14. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017; 249: 102-8.
15. Rosenbaum S, Vancampfort D, Steel Z, Newby J, Ward PB, Stubbs B. Physical activity in the treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015; 230: 130-6.
16. Bueno-Antequera J, Munguía-Izquierdo D. Exercise and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1228: 317-32.
17. Giménez-Meseguer J, Tortosa-Martínez J, Cortell-Tormo JM. The benefits of physical exercise on mental disorders and quality of life in substance use disorders patients. Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 3680.
18. Thomson D, Turner A, Lauder S, et al. A brief review of exercise, bipolar disorder, and mechanistic pathways. *Front Psychol* 2015; 6: 147.
19. Reichl C, Kaess M. Self-harm in the context of borderline personality disorder. *Curr Opin Psychol* 2021; 37: 139-44.
20. Xu YE, Barron DA, Sudol K, Zisook S, Oquendo MA. Suicidal behavior across a broad range of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 2764-810.
21. Leichsenring F, Fonagy P, Heim N, et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies. *World Psychiatry* 2024; 23: 4-25.
22. Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Pereira Ribeiro J, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: CD012956.
23. Andrade C, Jyothi SA, Renitha T, et al. Use of valproate in women: an audit of prescriptions to 10,001 psychiatry, neurology, and neurosurgery outpatients. *J Clin Psychiatry* 2021; 83: 21m14023.
24. Zanarini MC, Conkey LC, Temes CM, Fitzmaurice GM. Randomized controlled trial of web-based psychoeducation for women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 16m11153.
25. Nicolò G, Azzara C, Cantelmi V, Contrada C, Mozzetta G. Sintesi delle evidenze scientifiche e delle linee guida per il trattamento psicologico dei Disturbi Borderline e Antisociale di Personalità. *Quaderni di Psicoterapia Cognitiva* 2023; (52): 15-49.
26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.
27. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. *JAMA* 2013; 310: 2191-4.
28. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA, Boulanger JL, Frankenburg FR, Hennen J. ZAN-Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003; 17: 233-42.
29. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 77-100.
30. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *State-Trait Anxiety Inventory Self Evaluation Questionnaire, Form Y (STAI)*. Lindley P, Bartram D (eds). British Psychological Society, 2003.
31. Fossati A, Somma A, Karyadi KA, Cyders MA, Bortolla R, Borroni S. Reliability and validity of the Italian translation of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale in a sample of consecutively admitted psychotherapy patients. *Pers Individ Dif* 2016; 91: 1-6.
32. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 815-23.
33. Nappi RE, Molinaro P, Battista F, et al. Riconoscere la Sindrome Premestruale/Disturbo Disforico Premestruale nella pratica clinica. *Clinical Practice* 2023; 4.
34. Cavicchiolo E, Sibilio M, Lucidi F, et al. The psychometric properties of the Behavioural Regulation in Exercise Questionnaire (BREX-3): factorial structure, invariance and validity in the Italian context. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 1937.
35. Caprara GV, Alessandri G, Eisenberg N, et al. The positivity scale. *Psychol Assess* 2012; 24: 701-12.
36. Prezza M, Trombaccia FR, Armento L. La scala dell'autostima di Rosenberg: traduzione e validazione italiana [The Rosenberg Self-Esteem Scale: Italian translation and validation]. Vol. 223. Firenze: Giunti Organizzazioni Speciali, 1997.
37. Zanarini MC. ZAN-Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003; 17: 233-42.
38. Crawford MJ, Sanatnia R, Barrett B, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of lamotrigine in borderline personality disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 756-64.
39. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, et al. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 485-92.
40. Van Hees VT. GGIR Package. 2022.
41. Doherty A, Jackson D, Hammerla N, et al. Large scale population assessment of physical activity using wrist worn accelerometers: The UK Biobank Study. *PLoS One* 2017; 12: e0169649.

Corresponding author:  
Giovanni de Girolamo  
IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio  
Via Pilastroni 4  
25125 Brescia  
E-mail: gdegiorlamo@fatebenefratelli.eu