

Acidi grassi omega-3 associati al valproato nel trattamento del disturbo borderline di personalità: uno studio controllato

Omega-3 fatty acids associated with valproate in the treatment of borderline personality disorder: a controlled study

S. Bellino, P. Bozzatello, C. Brunetti, E. De Grandi, F. Bogetto

Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Summary

Object

Long-chain omega-3 fatty acids, because of their role of stabilization of neuronal membranes, have been used in the treatment of various psychiatric disorders, including schizophrenia and unipolar and bipolar depression. The available data suggest that clinical conditions marked by high levels of impulsivity, hostility and aggression may get some benefit from these therapeutic agents. Two recent RCTs reported the efficacy of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) versus placebo in improving the psychopathology of patients with borderline personality disorder (BPD) and self-harm conducts.

The aim of the present study is to assess the efficacy and tolerability of omega-3 fatty acids in combination with valproic acid in a group of BPD patients.

Materials and methods

We recruited 43 consecutive outpatients with a diagnosis of BPD (DSM-IV-TR). Patients with lifetime comorbidity with dementia, delirium and other cognitive disorders, schizophrenia and other psychotic disorders or bipolar disorder were excluded. Co-occurring Axis I or II disorders and recent substance abuse were also excluded. Patients were randomly assigned to one of two treatments for 12 weeks: (1) valproic acid (800-1300 mg/day) (plasma range: 50-100 µg/ml), (2) EPA (1.2 g/day) and DHA (0.6 g/day) in combination with valproic acid. Duration of study was 12 weeks. We assessed patients at baseline (T0), 4 weeks (T1) and 12 weeks (T2) with the following scales: the Clinical Global Impression Scale, Severity item (CGI-S), Hamilton Rating Scales For Depression and Anxiety (HAM-D, HAM-A); Social Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS), BPD Severity Index (BPDSI) for the severity of BPD related symptoms, Barratt Impulsiveness Scale version 11 (BIS-11); Modified Overt Aggression Scale (MOAS), and Self Harm Inventory (SHI) for self-injurious behaviours.

Adverse effects were evaluated after 4 and 12 weeks of treatment with the Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES).

Statistical analysis was performed using the univariate General Linear Model with 2 factors: duration and type of treatment.

Results

Statistical analysis was conducted on the 34 completers (M:F = 8:26, age ± DS: 25.2 ± 6.4 years). Nine drop-outs (20.9%) occurred in the first 4 weeks of therapy. Changes in the CGI-S, SOFAS, and HAM-A scores did not differ between treatments. The time factor and interaction between time and treatment factors both had a significant effect on the HAM-D score (respectively, $p = 0.0005$; $p = 0.024$) and on the item affective instability of the BPDSI ($p = 0.0005$; $p = 0.0005$). The time ($p = 0.002$) and treatment factor ($p = 0.005$) both had a significant effect on the SHI score. Significant effects on the BIS-11 score, BPDSI total score and the items 'impulsivity' and 'outbursts of anger' were found for the time factor (respectively, $p = 0.0005$; $p = 0.0005$; $p = 0.0005$; $p = 0.0005$), treatment factor (respectively, $p = 0.003$; $p = 0.023$; $p = 0.012$; $p = 0.0005$) and interaction between time and treatment factors (respectively, $p = 0.010$; $p = 0.009$; $p = 0.0005$; $p = 0.003$).

The side effects reported in two patients receiving combined therapy with fatty acids were moderate in severity (dyspepsia).

Conclusions

Valproate monotherapy and the combination of valproate and omega-3 fatty acids can both be proposed as useful therapeutic options for the treatment of BPD: they have a similar efficacy on global symptoms, anxiety and socio-relational functioning. However, combined therapy with fatty acids and valproate is more effective than valproate monotherapy in reducing the severity of several BPD symptoms, such as self-rated and clinician rated impulsivity, outbursts of anger and self-mutilating conducts. The difference between treatments on depressive symptoms and mood instability was not significant at the 12 week evaluation, but increases with continued therapy.

Key words

Omega-3 fatty acids • Valproate • Pharmacotherapy • Borderline personality disorder • Efficacy • Tolerability

Correspondence

Silvio Bellino, Centro per i Disturbi di Personalità, Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, via Cherasco 11, 10126 Torino, Italy • Tel. +39 011 6634848 • Fax +39 011 673473 • E-mail: silvio.bellino@unito.it

Introduzione

La letteratura scientifica ha dimostrato da tempo il ruolo degli acidi grassi nella prevenzione delle malattie cardiovascolari grazie all'ottimizzazione dei livelli di trigliceridi e colesterolo nel sangue e alla regolazione delle risposte infiammatorie¹. È stata infatti riportata una relazione inversa tra consumo di pesce, ricco di acidi grassi ω -3, e rischio di morte per incidenti cardiovascolari. Tuttavia, oltre all'apporto dietetico complessivo, risulta fondamentale l'equilibrio reciproco tra acidi grassi ω -3 e ω -6, che hanno distinte e opposte funzioni fisiologiche: mentre gli ω -3 hanno proprietà anti-infiammatorie, anti-trombotiche, anti-aritmiche, ipolipidizzanti e vasodilatatrici, gli ω -6 promuovono i fenomeni flogistici, neoplastici e le patologie cardiovascolari e autoimmuni^{2,3}.

Le evidenze cliniche indicano che gli acidi grassi ω -3 sono incorporati in alte concentrazioni nei fosfolipidi delle membrane plasmatiche e intracellulari, sia a livello periferico che neuronale, dove si trovano soprattutto a livello dendritico e sinaptico. Si stima che l'80% dei lipidi neuronali sia rappresentato dagli acidi grassi polinsaturi⁴. Essi sono costituenti della membrana plasmatica e ne garantiscono l'integrità e la stabilizzazione⁴: la loro carenza determina una variazione allosterica della struttura terziaria e quaternaria delle proteine recettoriali che influenza il rilascio dei neurotrasmettitori da parte dei sistemi monoaminergici. A livello sinaptico gli acidi grassi polinsaturi aumentano la fluidità della membrana plasmatica^{5,6} e aumentano il turnover delle monoamine corticali⁷. È stato evidenziato infatti che la deplezione degli ω -3 a livello neuronale provoca un'alterazione delle concentrazioni di serotonina e dopamina nelle strutture nervose centrali⁸. A livello molecolare agiscono come inibitori della proteina-chinasi AMP ciclico dipendente (PKC) inibendo l'attività dei secondi messaggeri, con un effetto analogo a quello degli stabilizzatori dell'umore litio e acido valproico. Rappresentano infine un elemento essenziale per un corretto sviluppo neurologico, tanto che ne è stata suggerita la supplementazione dietetica in gravidanza e durante l'allattamento⁹.

In ambito psichiatrico gli acidi grassi polinsaturi ω -3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosae-saenoico (DHA), sono stati oggetto di notevole interesse da parte dei ricercatori e il numero dei trial randomizzati controllati che ne hanno valutato l'efficacia rispetto al placebo in monoterapia o in aggiunta alle farmacoterapie convenzionali è notevolmente cresciuto negli ultimi anni. L'efficacia degli omega-3 è stata valutata nel trattamento della schizofrenia¹⁰, del disturbo da iperattività e deficit dell'attenzione (ADHD)¹¹, della depressione unipolare¹² e bipolare¹³ e dei disturbi di personalità^{14,15}.

Il razionale d'impiego di questi agenti risiede nel riscontro di diminuiti livelli di acidi grassi nelle membrane eritrocitarie e in quelle neuronali di pazienti affetti da disturbi psichiatrici. È stato inoltre osservato che la sup-

plementazione di queste sostanze con la dieta si associa a un'aumentata concentrazione a livello delle membrane plasmatiche e, in genere, a un miglioramento della psicopatologia.

Gli studi che hanno indagato l'effetto degli omega-3 in pazienti affetti da schizofrenia hanno fornito risultati contrastanti: mentre alcuni RCT^{10,16} ne testimoniano la superiorità rispetto al placebo nel ridurre la sintomatologia positiva e negativa, i sintomi generali e nel migliorare il funzionamento sociale, altri Autori hanno ottenuto risultati meno favorevoli e discordanti¹⁷.

Gli acidi grassi ω -3, utili a migliorare le capacità attentive anche in soggetti adulti sani¹⁸, sembrano avere un ruolo promettente nel trattamento dell'ADHD, come è emerso dai risultati di uno studio in aperto, in cui l'acido omega-3 alfa-linolenico (ALA) è stato somministrato in adolescenti con importante riduzione dell'iperattività¹¹. Per quanto riguarda i disturbi dell'umore, l'impiego di questi agenti, in associazione alle terapie standard, si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti con depressione moderata^{19,20}. L'associazione di omega-3 con antidepressivi, stabilizzatori dell'umore o antipsicotici è risultata superiore al placebo nel migliorare la sintomatologia depressiva e la psicopatologia globale e nel prevenire le ricadute del disturbo bipolare^{21,22}. Anche la depressione postpartum, considerata la deplezione materna di acidi grassi tipica dell'ultimo trimestre di gestazione, è una condizione che potrebbe giovare della supplementazione di acidi grassi, soprattutto di DHA^{23,24}.

Infine, gli acidi grassi polinsaturi hanno trovato applicazione anche nella prevenzione della sindrome metabolica in pazienti trattati con antipsicotici, soprattutto clozapina e olanzapina^{25,26}, e nella prevenzione della malattia di Alzheimer, per la quale il deficit di ω -3 costituisce un probabile fattore di rischio²⁷.

Per quanto riguarda i disturbi di Asse II, gli acidi grassi ω -3 sono stati impiegati nel trattamento delle condotte impulsivo-aggressive, autolesionistiche e parasuicidarie, tipiche del disturbo borderline di personalità (DBP). Tali comportamenti sono sottesi da disfunzioni serotoninergiche e sono stati messi in correlazione con un'importante riduzione dell'EPA e del DHA nel sistema nervoso centrale^{28,29}. È un dato coerente con il ruolo esercitato dagli acidi grassi ω -3 sui sistemi monoaminergici. Inoltre, a conferma dell'effetto opposto che esercitano gli ω -3 e gli ω -6, risulta che gli ω -3 generalmente diminuiscono l'impulsività, mentre gli ω -6 la incrementano^{5,30}. Per quanto concerne l'applicazione clinica di questi agenti nel DBP, attualmente sono disponibili due studi controllati. Il primo è stato condotto da Zanarini e Frankenburg¹⁴ in un gruppo di 30 donne con diagnosi di DBP a cui è stato assegnato con criterio random un trattamento a base di EPA alla dose di 1 g/die (20 pazienti) oppure placebo (10 pazienti), per un periodo di 8 settimane. Solo tre pazienti (due in trattamento con ω -3 e uno con placebo)

hanno interrotto la terapia per non-compliance. I risultati sono stati molto promettenti, in quanto si è osservata una superiorità statisticamente significativa degli ω -3 rispetto al placebo nel controllare i comportamenti aggressivi misurati con la MOAS e nel ridurre i sintomi depressivi valutati con la scala di *Montgomery-Asberg* (MADRS).

In uno studio pubblicato successivamente da Hallahan et al.¹⁵, sono stati inclusi 49 pazienti con condotte autolesionistiche, di cui 39 avevano una diagnosi di DBP. Ventisette pazienti hanno assunto placebo e ventidue sono stati trattati con EPA alla dose di 1,2 g/die e DHA alla dose di 0,9 g/die per un periodo di dodici settimane. In questo trial clinico gli ω -3 sono stati somministrati in combinazione alle terapie psichiatriche standard. Dai risultati è emerso un significativo miglioramento nei pazienti trattati con acidi grassi *dei sintomi depressivi (misurati con la Beck Depression Inventory e con la HAM-D)*, dei comportamenti parasuicidari e della reattività allo stress. Per quanto riguarda invece l'aggressività (valutata con la *Overt Aggression Scale Modified – OAS-M*) e l'impulsività (misurata con l'*Immediate and Delayed Memory Tasks*) non si sono osservate differenze significative rispetto al placebo.

Risulta evidente che i dati di cui disponiamo sull'efficacia degli acidi grassi ω -3 nella terapia delle malattie mentali sono iniziali e non permettono di trarre conclusioni e indicazioni di intervento. Tuttavia, il numero degli studi riguardanti gli ω -3 è in crescita, anche in relazione al fatto che il loro profilo di tollerabilità è molto favorevole. La letteratura spesso sottolinea l'assenza di effetti collaterali o in qualche caso la comparsa di effetti lievi e transitori. I sintomi più frequentemente riferiti sono la dispepsia e la difficoltà a tollerare il retrogusto delle capsule¹⁵.

Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è indagare l'efficacia e la tollerabilità degli acidi grassi ω -3 in combinazione con l'acido valproico in un gruppo di pazienti con DBP, in confronto con la monoterapia con acido valproico.

Materiali e metodi

I partecipanti allo studio sono stati arruolati tra i pazienti ambulatoriali afferenti al Centro per i Disturbi di Personalità della Clinica Psichiatrica 1, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino.

Sono stati inclusi 43 pazienti consecutivi che soddisfano i criteri per una diagnosi di DBP secondo il DSM-IV-TR (2000). Sono stati esclusi i pazienti con una diagnosi lifetime di delirium, demenza, disturbo amnestico e altri disturbi cognitivi; schizofrenia e altri disturbi psicotici; disturbo bipolare. Ulteriori criteri di esclusione sono rappresentati dalla presenza di una codiagnosi attuale di Asse I o II. Le diagnosi sono state formulate da un clinico esperto (S.B.) e confermate tramite la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders - Axis I and II* (SCID-I e SCID-II)³¹.

Sono stati inoltre esclusi¹ i pazienti che avevano ricevuto un trattamento farmacologico o psicoterapico indirizzato al DBP o che avevano abusato di sostanze psicotrope nei due mesi precedenti lo studio e² le donne in età fertile che non adottavano un adeguato metodo anticoncezionale a giudizio del clinico.

Prima di partecipare allo studio tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato in conformità alle linee guida di Helsinki. Lo studio è stato autorizzato dal Comitato Etico locale.

I pazienti sono stati assegnati con criterio random a uno dei due tipi di trattamento: 1) acido valproico (800-1300 mg/die), così da ottenere un range ematico compreso tra 50 e 100 μ g/ml; 2) acido eicosapentaenoico (EPA) (1,2 g/die in due somministrazioni) e acido docosaesaenoico (DHA) (0,8 g/die in unica somministrazione) in combinazione con acido valproico alla stessa dose prevista per la monoterapia. La durata del trattamento è stata di 12 settimane. La concentrazione plasmatica dell'acido valproico è stata misurata dopo la prima settimana di terapia e, se non era stato raggiunto un valore entro il range indicato, ripetuto a intervalli settimanali.

Tutti i pazienti sono stati valutati al baseline, alla quarta e alla dodicesima settimana con i seguenti strumenti:

- la *Clinical Global Impression Scale, item Severity* (CGI-S) per valutare la gravità della psicopatologia globale³²;
- le *scale di Hamilton* (HAM-D e HAM-A) per la sintomatologia depressiva e ansiosa^{33 34};
- la *Social Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) per il funzionamento socio-lavorativo³⁵;
- il *Borderline Personality Disorder Severity Index* (BPD-SI), un'intervista clinica semistrutturata per valutare la gravità della sintomatologia borderline. Questo strumento prende in considerazione nove item (abbandono, relazioni interpersonali, impulsività, comportamenti parasuicidari, instabilità affettiva, senso di vuoto, accessi di rabbia, ideazione paranoide, identità) e attribuisce un punteggio variabile da 0 a 10 per i primi 8 item e da 0 a 4 per l'item identità. Il BPD-SI ha mostrato coefficienti di ottima affidabilità e indici di buona validità in due studi³⁶;
- la *Barratt Impulsiveness Scale* - versione 11 (BIS-11)³⁷. La BIS-11 è un questionario di autovalutazione costituito da 30-item che valutano il tratto dell'impulsività su una scala da 0 a 4³⁷. Punteggi più alti per ciascun item indicano un maggior livello di impulsività. Dodici item sono valutati all'inverso, per ridurre la possibilità di risposta in automatico. La BIS-11 è stata validata in campioni di pazienti sia statunitensi³⁸, sia italiani³⁹;
- la *Modified Overt Aggression Scale* (MOAS) per valutare l'aggressività⁴⁰. Tale scala è composta da 4 sottoscale che corrispondono ciascuna a una differente tipologia di aggressività (aggressività verbale, aggressività nei confronti degli oggetti, eteroaggressività e autoaggressività). Il punteggio di ciascuna sottoscala è

costituito da 5 punti (0-4) e viene attribuito dal clinico. Punteggi più elevati corrispondono a una maggiore gravità dell'aggressività. È stata utilizzata in questo studio la versione italiana validata da Margari et al.⁴¹;

- il *Self Harm Inventory* (SHI) per stimare le condotte autolesive⁴². Si tratta di uno strumento di autovalutazione composto da 22 item con risposta sì/no. Il punteggio è la somma del numero di risposte affermative. Lo strumento è stato validato dagli autori.

Gli effetti collaterali sono stati registrati utilizzando la *Dosage Record and Treatment Emergent Symptom Scale* (DOTES)³².

L'intervistatore è addestrato all'uso degli strumenti di valutazione ed è cieco al tipo di trattamento cui i pazienti vengono sottoposti.

Le analisi statistiche dei dati sono state effettuate utilizzando il programma SPSS versione 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). È stato impiegato il *General Linear Model* (GLM) univariato per calcolare gli effetti dei fattori durata e tipo di trattamento su ciascuna scala di valutazione. Sono stati considerati significativi i valori di $p \leq 0,05$.

Risultati

Dei quarantatré pazienti inizialmente inclusi nello studio, ventiquattro (55,81%) hanno assunto gli acidi grassi ω -3 in associazione con valproato e diciannove (44,19%) sono stati trattati con valproato in monoterapia. Non sono state rilevate differenze significative al baseline tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda le variabili cliniche e demografiche e i punteggi medi delle scale somministrate. Durante le prime 4 settimane, si sono verificati 9 drop-out (20,93%): 5 nel gruppo di trattamento con acidi grassi ω -3 + valproato (20,83% dei casi) e 4 nel gruppo in

terapia con valproato (21,05% dei controlli). Due drop-out nel gruppo in terapia combinata sono stati provocati da effetti avversi (dispepsia); gli altri 7 casi sono dovuti a insufficiente aderenza al trattamento.

L'analisi statistica è stata condotta sui 34 pazienti (18 in terapia con ω -3 + valproato e 16 in monoterapia con valproato) che hanno portato a termine lo studio. Il campione aveva un'età media di $25,2 \pm 6,4$ anni; il rapporto tra maschi e femmine era di 8:26.

I risultati del GLM univariato applicato ai punteggi della CGI-S, della HAM-D, della HAM-A e della SOFAS sono riportati nella Tabella I. Per quanto riguarda la CGI-S, la SOFAS e la HAM-A si osserva che solo il fattore tempo ha un effetto significativo (rispettivamente, $p = 0,014$; $p = 0,012$; $p = 0,017$): entrambi i trattamenti risultano efficaci sulla sintomatologia globale, ansiosa e sul funzionamento socio-occupazionale.

Sia il fattore tempo ($p = 0,0005$), sia l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,024$) esercitano un effetto significativo sulla scala HAM-D (Fig. 1), indicando che entrambi i trattamenti sono ugualmente efficaci sui sintomi depressivi a 12 settimane, ma con una tendenza a incrementare nel tempo la differenza a favore della terapia combinata.

Nella Tabella II vengono riportati i risultati del GLM univariato applicato ai punteggi della MOAS, della BIS-11, del SHI e del BPDSI totale. Per quanto riguarda la MOAS, nessun fattore ha un effetto significativo (né il tempo, né il trattamento, né l'interazione dei due fattori).

Sia il fattore tempo ($p = 0,002$), sia il fattore trattamento ($p = 0,005$) hanno invece un effetto significativo sulla scala SHI (Fig. 1). Per quanto riguarda la BIS-11 (Fig. 1) e il punteggio totale del BPDSI (Fig. 2), si è riscontrato un effetto significativo di tutti e tre i fattori, tempo (per entrambe le scale $p = 0,0005$), trattamento (rispettiva-

TABELLA I

Risultati del GLM univariato applicato alle seguenti scale di valutazione: CGI-S, HAM-A, HAM-D, e SOFAS. *Results of univariate GLM applied to the following rating scales: CGI-S, HAM-A, HAM-D, and SOFAS.*

Scala	Terapia	T0 Media \pm DS	T1 Media \pm DS	T2 Media \pm DS	P
CGI-S	Omega-3 + valproato valproato	3,89 \pm 0,76	3,66 \pm 0,63	3,33 \pm 0,84	*T = 0,014 **t = ns Tx t=ns
		3,75 \pm 0,68	3,55 \pm 0,61	3,38 \pm 0,72	
HAM-A	Omega-3 + valproato valproato	19,33 \pm 3,66	18,45 \pm 4,11	16,44 \pm 4,15	T = 0,017 t = ns Tx t = ns
		19,38 \pm 2,36	18,87 \pm 2,55	18,25 \pm 2,82	
HAM-D	Omega-3 + valproato valproato	14,89 \pm 1,23	13,92 \pm 1,56	12,33 \pm 2,47	T = 0,0005 t = ns Tx t = 0,024
		14,38 \pm 0,88	14,21 \pm 0,93	13,63 \pm 1,26	
SOFAS	Omega-3 + valproato valproato	65,22 \pm 9,23	68,34 \pm 8,11	74,00 \pm 11,11	T = 0,012 t = ns Tx t = ns
		66,50 \pm 9,35	67,12 \pm 7,89	70,25 \pm 9,98	

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

mente, $p = 0,003$; $p = 0,023$) e interazione tempo x trattamento ($p = 0,010$; $p = 0,009$). In questi casi la terapia combinata è superiore alla farmacoterapia singola e la differenza tende a crescere col passare del tempo.

Nella Tabella III sono riportati i risultati del GLM univariato applicato al punteggio dei nove item del BPD-SI. Per quanto riguarda le relazioni interpersonali, il solo fattore tempo è risultato statisticamente significativo ($p = 0,016$). I fattori tempo ($p = 0,0005$) e l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,0005$), ma non il trattamento, presentano un effetto significativo sull'instabilità affettiva. Questo dato suggerisce che i due trattamenti hanno simile efficacia al termine dello studio di 12 settimane, ma sussiste la possibilità che si sviluppi una differenza significativa nel corso di un trattamento più prolungato. Sull'impulsività e sugli accessi di rabbia hanno un effetto significativo sia il fattore tempo ($p = 0,0005$), sia il fattore trattamento ($p = 0,012$; $p = 0,0005$), sia l'interazione tempo x trattamento ($p = 0,0005$; $p = 0,003$). Per quanto riguarda gli altri item del BPD-SI (abbandono, identità, vuoto, comportamento parasuicidiario e dissociazione/ideazione paranoide), non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra i due tipi di trattamento.

Per quanto concerne la tollerabilità, gli effetti collaterali di un certo rilievo riguardano 2 casi in terapia con acidi grassi, che hanno abbandonato il trattamento per dispepsia. Altri effetti di lieve entità, senza differenze tra i due gruppi e senza conseguenze sul completamento dello studio, comprendono tremore e incremento ponderale.

Discussione

Lo scopo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità degli acidi grassi ω -3 in aggiunta al trattamento con uno stabilizzatore dell'umore, quale l'acido valproico, in un gruppo di pazienti con diagnosi di DBP, senza comorbidità di Asse I e II. Abbiamo scelto di selezionare pazienti borderline relativamente "puri" in termini diagnostici così da poter meglio valutare l'azione di questi agenti sulla sintomatologia nucleare del disturbo. Il gruppo di confronto è costituito da pazienti con DBP in monoterapia con acido valproico nello stesso range di concentrazione plasmatica.

Data la complessità e la gravità clinica del DBP, abbiamo ritenuto opportuno somministrare ai pazienti una terapia basata non sulla monoterapia con acidi grassi, ma sull'associazione di questi agenti con acido valproico. Il valproato è infatti attualmente lo stabilizzatore dell'umore che è stato più ampiamente studiato nel trattamento dei pazienti borderline⁴³⁻⁴⁴. Questa scelta è anche in linea con i dati pubblicati dalla *Cochrane Collaboration*⁴⁵, secondo cui vi sono evidenze scientifiche di efficacia nella terapia di questi pazienti per gli antipsicotici di nuova generazione, gli stabilizzatori dell'umore e gli acidi grassi omega-3.

I risultati ottenuti indicano che la monoterapia con valproato e l'associazione di valproato e acidi grassi ω -3 sono

entrambi opzioni terapeutiche complessivamente valide per il trattamento del DBP: presentano infatti efficacia sovrapponibile sulla sintomatologia globale, sui sintomi d'ansia e sul funzionamento socio-occupazionale.

Tuttavia, differenze importanti a favore della terapia combinata emergono rispetto ad altri parametri clinici e funzionali. Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva e l'instabilità affettiva, i due trattamenti sono sovrapponibili per efficacia a dodici settimane, ma si differenziano successivamente in funzione del tempo (come indicato dall'effetto significativo dell'interazione dei fattori tempo e trattamento). Si può dunque ipotizzare che l'effetto degli omega-3 sulla sintomatologia affettiva sia più tardivo rispetto a quello esercitato su altri domini sintomatologici e che un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo possa essere riscontrato solo dopo una terapia più prolungata. I dati disponibili in letteratura e riguardanti il trattamento della depressione maggiore con gli acidi grassi omega-3 in monoterapia o in associazione ad antidepressivi sono controversi. Tuttavia, alcuni studi riportano un effetto di questi agenti nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti che presentano episodi depressivi di notevole gravità⁴⁶. Uno studio condotto da Hallahan et al.¹⁵ su pazienti con comportamenti autolesivi ha riportato un significativo miglioramento dei sintomi depressivi nei soggetti che assumevano acidi grassi rispetto al placebo. Bisogna considerare che i pazienti borderline considerati da questi autori presentavano condizioni di comorbidità, tra cui la depressione maggiore, ed erano tutti in trattamento con antidepressivi. Nel nostro campione la comorbidità attuale con depressione maggiore è uno dei criteri di esclusione: pertanto i sintomi misurati con la HAM-D sono di entità relativamente lieve. Questa caratteristica dei nostri pazienti rende poco affidabile il confronto con i dati di letteratura e può contribuire a spiegare il fatto che l'aggiunta degli omega-3 al valproato non superi in efficacia la monoterapia nel ridurre i sintomi affettivi dopo tre mesi di trattamento.

Per quanto concerne l'aggressività, non si sono osservate nel nostro studio differenze significative del punteggio della MOAS rispetto al baseline, né nel gruppo in trattamento combinato, né nel gruppo di controllo. Questo dato è in accordo con quanto riportato da Hallahan et al.¹⁵, ma in contrasto con quanto osservato da Zanarini e Frankenburg¹⁴, che invece hanno rilevato la superiorità degli ω -3 rispetto al placebo nel ridurre gli agiti aggressivi. È una discordanza che può essere spiegata considerando che nel nostro studio i punteggi della MOAS al baseline erano relativamente bassi: l'assenza di efficacia potrebbe quindi dipendere dal fatto che il campione non presentava livelli considerevoli di aggressività.

La combinazione di EPA e DHA con acido valproico si è invece dimostrata significativamente superiore all'acido valproico nel ridurre la sintomatologia caratteristica del DBP, gli accessi di rabbia e l'impulsività (misurati con il punteggio totale e i singoli item del BPD-SI). La supe-

TABELLA II.

Risultati del GLM univariato applicato alle seguenti scale di valutazione: MOAS, BIS-11, SHI, e BPDSI totale. *Results of univariate GLM applied to the following rating scales: MOAS, BIS-11, SHI, and BPDSI total score.*

Scala	Terapia	T0 Media ± DS	T1 Media ± DS	T2 Media ± DS	P
MOAS	Omega-3 + valproato valproato	3,33 ± 2,27 4,00 ± 2,31	3,12 ± 1,63 3,72 ± 2,23	2,78 ± 2,10 3,38 ± 2,12	*T = ns **t = ns Tx t = ns
BIS-11	Omega-3 + valproato valproato	80,22 ± 9,30 81,13 ± 5,96	76,57 ± 8,13 79,80 ± 4,98	64,78 ± 12,74 77,37 ± 5,51	T = 0,0005 t = 0,003 Tx t = 0,010
SHI	Omega-3 + valproato valproato	6,11 ± 2,85 7,00 ± 2,07	5,92 ± 1,78 6,80 ± 1,97	3,33 ± 2,74 5,88 ± 1,89	T = 0,002 t = 0,005 Tx t = ns
BPDSI totale	Omega-3 + valproato valproato	48,09 ± 5,85 47,45 ± 6,32	44,78 ± 6,23 46,20 ± 6,61	36,09 ± 8,57 44,57 ± 6,53	T = 0,0005 t = 0,023 Tx t = 0,009

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

riore efficacia dell'associazione terapeutica sulle manifestazioni dell'impulsività, indicata dalla misurazione dell'esaminatore con il BPDSI, è confermata dall'autovalutazione del paziente con il questionario della BIS-11. Le differenze fra le due terapie sono tutte significative al termine delle 12 settimane del trial, ma tendono a incrementare in funzione della durata della terapia. Al momento non sono rintracciabili in letteratura studi che abbiano stimato l'azione degli acidi grassi a lungo termine, ma il nostro dato suggerisce la possibilità che il contributo di questi agenti all'azione terapeutica prosegua e si intensifichi nel periodo di mantenimento.

L'effetto degli ω -3 sull'impulsività è un dato atteso, in quanto molte ricerche neurobiologiche hanno dimostrato che una deplezione di queste sostanze a livello neuronale è correlata a un incremento dei livelli di impulsività e la loro integrazione normalizza i comportamenti impulsivi^{5 18 29}. Per quanto riguarda gli unici due RCT condotti sui pazienti con DBP, Zanarini e Frankenburg¹⁴ non hanno preso in esame l'effetto degli ω -3 sull'impulsività, mentre Hallahan et al.¹⁵ non hanno riportato variazioni significative dell'impulsività dopo somministrazione di questi farmaci. Bisogna considerare però che gli autori hanno scelto uno strumento di valutazione dell'impulsività poco utilizzato in letteratura, la *Immediate and Delayed Memory Tasks* (IMT/DMT)⁴⁷ e pertanto non confrontabile con la BIS-11 del nostro studio.

È in linea con i dati di letteratura il risultato che interventi terapeutici limitati nel tempo non incidono su aree psicopatologiche profonde del disturbo come le paure abbandoniche, il senso di vuoto e il disturbo dell'identità. Un effetto significativo non è stato registrato neanche sui sintomi dissociativi e sui comportamenti parasuicidari esaminati con il BPDSI. Per quanto riguarda quest'ultimo parametro,

i nostri risultati presentano un'apparente incongruenza. Infatti, l'associazione di omega-3 e acido valproico si è dimostrata più efficace della monoterapia nel ridurre i comportamenti autolesivi misurati con la scala SHI, in sostanziale accordo con i dati pubblicati da Hallahan et al.¹⁵. La discordanza nel nostro campione dei risultati ottenuti con BPDSI e SHI è probabilmente dovuta al fatto che l'item sui comportamenti parasuicidari del BPDSI indaga prevalentemente i tentativi di suicidio, mentre la scala SHI è un questionario focalizzato sugli agiti autolesionistici che non sfociano in vere e proprie condotte suicidarie.

Per quanto concerne la tollerabilità, nel nostro campione non si sono registrati rilevanti effetti avversi con i due tipi di trattamento. I drop-out sono stati dovuti principalmente a una insufficiente aderenza al trattamento, come si verifica comunemente in pazienti borderline. Solo due pazienti in terapia con l'associazione di ω -3 e valproato hanno abbandonato lo studio per la comparsa di dispepsia, disturbo che peraltro risultava di entità moderata. Il buon profilo di tollerabilità degli acidi grassi insaturi è un dato generalmente riportato in letteratura^{14 15 48} e assume particolare rilevanza nel caso di pazienti borderline, che hanno necessità di terapie a lungo termine e manifestano notevoli difficoltà di aderenza alla farmacoterapia.

In conclusione, i risultati dello studio indicano che la combinazione di acidi grassi e valproato risulta superiore alla monoterapia con valproato rispetto ad alcuni rilevanti parametri clinici: la gravità globale della sintomatologia specifica del DBP, l'impulsività auto- ed etero-valutata, gli accessi di rabbia e le condotte autolesionistiche. La differenza di efficacia sui sintomi depressivi e sull'instabilità affettiva non è significativa dopo 12 settimane di trattamento, ma tende a incrementare nel tempo e potrebbe raggiungere la significatività dopo un trattamento più prolungato. Questo

TABELLA III.

Risultati del GLM univariato applicato ai punteggi dei singoli item del BPDSI. *Results of univariate GLM applied to the scores of BPDSI single items.*

Scala	Terapia	T0 Media ± DS	T1 Media ± DS	T2 Media ± DS	P
Abbandono	Omega-3 + valproato valproato	6,66 ± 1,53 6,50 ± 1,46	6,46 ± 1,48 6,38 ± 1,23	6,11 ± 1,41 6,12 ± 1,09	*T = ns **t = ns Tx t = ns
Relazioni	Omega-3 + valproato valproato	6,67 ± 0,84 6,75 ± 1,12	6,35 ± 1,43 6,69 ± 1,30	5,78 ± 1,26 6,25 ± 1,34	T = 0,016 t = ns Tx t = ns
Identità	Omega-3 + valproato valproato	4,31 ± 1,52 4,95 ± 1,41	4,28 ± 1,55 4,85 ± 1,32	4,20 ± 1,56 4,90 ± 1,53	T = ns t = ns Tx t = ns
Impulsività	Omega-3 + valproato valproato	7,44 ± 1,20 6,88 ± 1,89	5,98 ± 1,23 6,60 ± 1,58	3,78 ± 1,35 6,25 ± 1,61	T = 0,0005 t = 0,012 Tx t = 0,0005
Parasuicidio	Omega-3 + valproato valproato	1,00 ± 1,61 1,37 ± 1,15	0,97 ± 1,23 1,29 ± 1,58	0,89 ± 1,57 1,12 ± 1,31	T = ns t = ns Tx t = ns
Instabilità affettiva	Omega-3 + valproato valproato	8,11 ± 0,58 7,25 ± 1,24	6,61 ± 1,23 6,99 ± 1,42	4,78 ± 1,44 6,50 ± 1,63	T = 0,0005 t = ns Tx t = 0,0005
Rabbia	Omega-3 + valproato valproato	6,44 ± 1,29 7,00 ± 1,26	5,97 ± 1,22 6,90 ± 1,31	4,22 ± 1,16 6,75 ± 1,61	T = 0,0005 t = 0,0005 Tx t = 0,003
Vuoto	Omega-3 + valproato valproato	6,00 ± 1,75 5,37 ± 1,15	5,78 ± 1,73 5,30 ± 1,21	5,22 ± 1,73 5,25 ± 1,24	T = ns t = ns Tx t = ns
Dissociazione ideazione paranoide	Omega-3 + valproato valproato	1,44 ± 1,95 1,37 ± 1,63	1,40 ± 2,00 1,35 ± 2,10	1,33 ± 2,00 1,36 ± 1,28	T = ns t = ns Tx t = ns

* T: tempo; ** t: trattamento; ns: non significativo.

studio randomizzato controllato rappresenta un contributo agli studi iniziali sull'efficacia degli acidi grassi insaturi nel DBP e fornisce indicazioni incoraggianti per promuovere indagini più estese in questo campo.

Bibliografia

- Von Schacky C. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:131-6.
- Simopoulos AP. *Essential fatty acids in health and chronic disease*. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Suppl 3):560-9.
- James MJ, Gibson RA, Cleland LG. *Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production*. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343-8.
- Hallahan B, Garland MR. *Essential fatty acids and mental health*. *Br J Psychiatry* 2005;186:275-7.
- Garland MR, Hallahan B. *Essential fatty acids and their role in conditions characterised by impulsivity*. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:99-105.
- Garland MR, Hallahan B, McNamara M, et al. *Lipids and essential fatty acids in patients presenting with self-harm*. *Br J Psychiatry* 2007;190:112-7.
- De la Pressa OS, Innis SM. *Docosahexanoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linoleic acid deficient diet in formula-fed piglets*. *J Nutr* 1999;129:2088-93.
- Conklin SM, Harris JI, Manuck SB, et al. *Serum omega-3 fatty acids are associated with variation in mood, personality and behaviour in hypercholesterolemic community volunteers*. *Psychiatry Res* 2007;152:1-10.
- Manna V. *Sul ruolo essenziale degli acidi grassi omega-3 in psichiatria*. *Giorn Ital Psicopat* 2007;13:222-42.
- Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiu K, et al. *Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial*. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
- Joshi K, Lad S, Kale M, et al. *Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit*

- Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2006;74:17-21.
- ¹² Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al. *Therapeutic options for treatment-resistant depression*. CNS Drugs 2010;24:131-61.
- ¹³ Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. *A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression*. Am J Psychiatry 2003;160:996-8.
- ¹⁴ Zanarini MC, Frankenburg FR. *Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study*. Am J Psychiatry 2003;160:167-9.
- ¹⁵ Hallahan B, Hibblen JR, Davis JM, et al. *Omega-3 fatty acids supplementation in patients with recurrent self-harm: single center double blind randomized controlled trial*. Br J Psychiatry 2007;190:118-22.
- ¹⁶ Peet M, Brind J, Ramchand CN, et al. *Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia*. Schizophr Res 2001;49:243-51.
- ¹⁷ Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, et al. *A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia*. Am J Psychiatry 2001;158:2071-4.
- ¹⁸ Fontani G, Corradeschi F, Felici A, et al. *Cognitive and physiological effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects*. Eur J Clin Invest 2005;35:691-9.
- ¹⁹ Su KP, Huang SY, Chiu CC, et al. *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13:267-71.
- ²⁰ Gertsik L, Poland RE, Bresee C, et al. *Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2012;32:61-4.
- ²¹ Frangou S, Lewis M, McCrone P. *Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study*. Br J Psychiatry 2006;188:46-50.
- ²² Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. *Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression*. J Clin Psychiatry 2012;73:81-6.
- ²³ Hibblen JR, Linnoila M, Umhau JC, et al. *Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in CSF among healthy controls, early and late onset alcoholics*. Biol Psychiatry 1998;44:235-42.
- ²⁴ Hibblen JR, Umhau JC, Linnoila M, et al. *A replication study of violent and non-violent subjects: CSF metabolites of serotonin and dopamine are predicted by plasma essential fatty acids*. Biol Psychiatry 1998;44:243-9.
- ²⁵ Haupt DW. *Differential metabolic effects of antipsychotic treatments*. Eur Neuropsychopharmacol 2006;1(Suppl 3):149-55.
- ²⁶ Caniato RN, Alvarenga ME, Garcia Alcaraz MA. *Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine*. Aust N Z J Psychiatry 2006;40:691-7.
- ²⁷ Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. *Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment*. Lipids 2000;35:1305-12.
- ²⁸ Hibblen JR, Umhau JC, George DT, et al. *Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids*. Am J Clin Nutr 2000;71(Suppl 1):331-8.
- ²⁹ Buydens-Branchey L, Branchey M, McMakin DL, et al. *Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts*. Drug Alcohol Depend 2003;71:319-23.
- ³⁰ Virkkunen ME, Horrobin DF, Jenkins DK, et al. *Plasma phospholipid essential fatty acids and prostaglandins in alcoholic, habitually violent, and impulsive offenders*. Biol Psychiatry 1987;22:1087-96.
- ³¹ First MB, Gibbon M, Spitzer RL, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV disorders (SCID)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1997.
- ³² Guy W. *Clinical global impression (C.G.I.)*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. Rockville, Md: National Institute of Mental Health 1976, pp. 218-22.
- ³³ Hamilton M. *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
- ³⁴ Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Br J Med Psychol 1959;32:50-5.
- ³⁵ Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. *Revising Axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning*. Am J Psychiatry 1992;149:1148-56.
- ³⁶ Arntz A, Van den Hoorn M, Cornelis J, et al. *Reliability and validity of the borderline personality disorder severity index*. J Personal Disord 2003;17:45-59.
- ³⁷ Barrat ES. *Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety*. Psychol Rep 1965;16:547-54.
- ³⁸ Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. *Factor structure of the Barratt impulsiveness scale*. J Clin Psychol 1995;51:768-74.
- ³⁹ Fossati A, Di Ceglie A, Acquarini E, et al. *Psychometric properties of an Italian version of the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) in non clinical subjects*. J Clin Psychol 2001;57:815-28.
- ⁴⁰ Kay SR, Wolkenfeld F, Murrill LM. *Profiles of aggression among psychiatric patients: I. Nature and prevalence*. J Nerv Ment Dis 1988;176:539-46.
- ⁴¹ Margari F, Matarazzo R, Casacchia M, et al. *Italian validation of MOAS and NOSIE: a useful package for psychiatric assessment and monitoring of aggressive behaviours*. Int J Methods Psychiatr Res 2005;14:109-18.
- ⁴² Sansone RA, Wiederman MW, Sansone LA. *The Self-harm Inventory (SHI): development of a scale for identifying self-destructive behaviors and borderline personality disorder*. J Clin Psychol 1998; 54:973-83.
- ⁴³ Hollander E, Swann AC, Coccaro EF et al. *Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder*. Am J Psychiatry 2005;162:621-4.
- ⁴⁴ Frankenburg FR, Zanarini MC. *Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study*. J Clin Psychiatry 2002;63:442-6.
- ⁴⁵ Stoffers J, Vollm BA, Rucker G, et al. *Pharmacological interventions for borderline personality disorder*. Cochrane Database Syst Rev 2010;16(6):CD005653.
- ⁴⁶ Bloch MH, Hannestad J. *Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis*. Mol Psychiatry 2011;17:1272-82.
- ⁴⁷ Dougherty DM, Marsh DM, Mathias CW. *Immediate and delayed memory tasks: a computerized behavioral measure of memory, attention, and impulsivity*. Behav Res Methods Instrum Compu 2002;34:391-8.
- ⁴⁸ Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. *Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid?* Lipids Health Dis 2007;6:21.