- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

I fattori psicosociali quali predittori di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari: contributi da modelli animali

Paolo Alboni[1], Marco Alboni[2]

[1]Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Cento (FE), [2]Dipartimento di Zoologia e Antropologia Biologica, Università degli Studi, Sassari

Key words:
Animal model; Atherosclerosis; Myocardial infarction; Psychosocial factors.

Conventional risk factors (abnormal lipids, hypertension, etc.) are independent predictors of atherosclerosis and cardiovascular events; however, these factors are not specific since about half patients with acute myocardial infarction paradoxically result at low cardiovascular risk. Recent prospective studies provide convincing evidence that some psychosocial factors are independent predictors of atherosclerosis and cardiovascular events, as well. Psychosocial factors that promote atherosclerosis can be divided into two general categories: chronic stressors, including social isolation/low social support and work stress (subordination without job control) and emotional factors, including affective disorders such as depression, severe anxiety and hostility/anger. The emotional factors, such as the chronic stressors, activate the biological mechanisms of chronic stress: increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, sympathetic system and inflammation processes, which have atherogenic effects, and an increase in blood coagulation. In spite of the amount of published data, psychosocial factors receive little attention in the medical setting. About 30 years ago, Kuller defined the criteria for a causal relation between a risk factor and atherosclerosis and cardiac events. The first of these criteria states that experimental research should demonstrate that any new factor would increase the extent of atherosclerosis or its complications in suitable animal models.

We carried out a bibliographic research in order to investigate whether the results of the studies dealing with animal examination and experimentation support the psychosocial factors as predictors of atherosclerosis. Contributions related to some of the psychosocial factors such as social isolation, subordination and hostility/anger have been found. In these studies atherosclerotic extension has been evaluated at necroscopy; however, the incidence of cardiovascular events has not been investigated. As regards the biological mechanisms of chronic stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic system have been investigated. The studies have mainly been carried out on primates, and, to a less extent, on other mammals such as rabbit and wolf and on some species of birds. In the animals under social isolation, subordination or hostility/anger, a significantly more severe atherosclerosis was present, besides an increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system. In conclusion, the results offered by animal models seem to satisfy the first of Kuller's criteria, as for the three above-mentioned psychosocial factors.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (11): 747-753)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 31 agosto 2006; nuova stesura il 19 settembre 2006; accettato il 21 settembre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)
E-mail:
p.alboni@ausl.fe.it

Nei paesi industrializzati la quasi totalità delle affezioni cardiovascolari è rappresentata dall'aterosclerosi, caratterizzata da ispessimento dell'intima e della media con disfunzione dell'endotelio, da rigidità vascolare e da formazione di placche che possono ostruire più o meno il lume vascolare. L'aterosclerosi predispone a eventi "hard" fatali e non fatali, quali l'infarto miocardico acuto (IMA) e l'ictus cerebrale. Il meccanismo con cui tali eventi complicano l'aterosclerosi è costituito, nella gran parte dei casi, dalla formazione di un trombo, generalmente in rapporto a rottura o erosione di una placca.

Da tempo sono stati individuati dei fattori di rischio di aterosclerosi, alcuni non modificabili quali l'età avanzata, il sesso maschile e la familiarità, e altri potenzialmente modificabili quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete, il fumo, la sedentarietà e l'obesità. Tali fattori di rischio sono ampiamente accettati dalla comunità scientifica in quanto evidenziati quali predittori di eventi cardiovascolari in una moltitudine di studi prospettici. Rappresentano tuttavia dei predittori poco specifici; infatti, in registri internazionali nei quali venivano arruolati pazienti con IMA, è emerso che circa il 50% di tali pazienti risultava paradossalmente a basso rischio cardiovascolare sulla base dei fattori sopracitati[1,2]. Ciò significa che vi sono altri fattori di rischio al di fuori di quelli comunemente considerati. A tale proposito sono stati individuati recentemente in studi pro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

spettici dei fattori psicosociali quali predittori di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari, che Rozanski et al.[3] suddividono in due gruppi: "stressors" cronici e fattori emozionali. Fra i primi l'isolamento sociale/basso supporto sociale e il "work stress", inteso non come quantità di lavoro, ma come subordinazione senza potere decisionale. Fra i fattori emozionali la depressione, l'ansia grave e l'ostilità/rabbia. I fattori psicosociali presentano una prevalenza molto più alta nelle classi sociali economicamente più deboli rispetto a quelle più agiate, e anche l'appartenenza ad una classe sociale debole rappresenta di per sé un predittore di eventi cardiovascolari[4-7].

I fattori emozionali, come gli "stressors" cronici, mettono in moto i meccanismi biologici dello stress cronico costituiti fondamentalmente, sulla base delle conoscenze attuali, da: 1) attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, rappresentata da un'aumentata produzione di cortisolo che ha un'azione aterogena; 2) attivazione dell'asse simpato-adrenergico che comporta un'aumentata produzione di catecolamine, anch'esse con effetto aterogeno; 3) aumento dei processi infiammatori che hanno rilevanza nella progressione dell'aterosclerosi, e 4) aumento della coagulabilità del sangue che facilita i processi trombotici e pertanto l'insorgenza degli eventi cardiovascolari. Infatti, nei soggetti con i suddetti fattori psicosociali sono stati riscontrati, oltre ad una cortisolemia più elevata[8-13], un aumento delle catecolamine plasmatiche e urinarie, della frequenza cardiaca e una diminuita variabilità della frequenza cardiaca[14-19], quale espressione di uno spostamento della bilancia simpato-vagale verso una prevalenza della componente simpatica, un aumento della proteina C reattiva e dell'interleuchina-6[20-22], quale espressione di un'aumentata attività infiammatoria e un aumento del fibrinogeno e dell'aggregabilità piastrinica[23,24], alla base dell'aumentata coagulabilità del sangue.

Recenti studi hanno mostrato che i fattori psicosociali si associano ad una disfunzione endoteliale[3,25] che precede e accompagna i processi aterosclerotici, ad un ispessimento dell'intima e della media e ad una più estesa formazione di placche nei vasi sovraortici, queste ultime evidenziate con la tecnica ultrasonografica[25-29]. In diversi studi prospettici condotti sia nella popolazione generale sia in soggetti già colpiti da affezione cardiovascolare, generalmente cardiopatia ischemica, i suddetti fattori psicosociali sono emersi, all'analisi multivariata, come predittori indipendenti di eventi cardiovascolari, indipendenti cioè dai fattori di rischio convenzionali (Tabella 1).

L'*isolamento sociale/basso supporto sociale* rappresenta un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare e di IMA sia nella popolazione generale[30-34] sia nei pazienti con cardiopatia ischemica[35-38]. Il *lavoro subordinato e non responsabilizzato* è emerso come predittore di mortalità cardiovascolare e di cardiopatia ischemica nella popolazione generale[4,39,40]; tale fattore non è stato fino ad ora sufficientemente indagato in soggetti con affezioni cardiovascolari.

L'*ostilità/rabbia* rappresenta un predittore indipendente di mortalità e di IMA nella popolazione generale[41-44]; uno studio recente sembra comunque limitarne il campo[45]; infatti tale fattore è emerso come predittore soltanto nei soggetti ad alto rischio sulla base dei fattori convenzionali. In alcuni studi l'ostilità/rabbia è stata indagata in pazienti con affezioni cardiovascolari, ma le casistiche erano eccessivamente esigue. In uno studio recente, che includeva 1300 pazienti con cardiopatia ischemica, l'ostilità/rabbia è emersa come predittore indipendente di mortalità, ma soltanto nei soggetti più giovani (≤ 60 anni)[46]; sembra pertanto che l'effetto dell'ostilità perda rilevanza in termini di rischio cardiovascolare con il progredire dell'età.

La *depressione* rappresenta un predittore indipendente di mortalità e di eventi cardiovascolari sia nella popolazione generale[47-50] sia nei soggetti con cardiopatia ischemica[51,53], mentre l'*ansia grave* costituisce un predittore indipendente di mortalità improvvisa (che nella gran parte dei casi ha una genesi coronarica), ma non di IMA non fatale[54-56]; è possibile pertanto che i vari fattori psicosociali agiscano con meccanismi in parte diversi e tale aspetto merita ulteriori approfondimenti. Vi sono altri aspetti che richiedono un approfondimento. Per esempio, i vari fattori psicosociali possono as-

Tabella 1. Fattori psicosociali, quali predittori di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari nella popolazione generale e in pazienti con affezioni cardiovascolari.

Fattore psicosociale	Predittore indipendente	
	Popolazione generale	Pazienti con affezioni cardiovascolari
Isolamento sociale/basso supporto sociale	Mortalità cardiovascolare, IMA	Mortalità cardiovascolare, IMA
"Work stress" (lavoro subordinato e non responsabilizzato)	Mortalità cardiovascolare, cardiopatia ischemica	NV
Ostilità/rabbia	Mortalità cardiovascolare, IMA	Mortalità cardiovascolare (pazienti ≤ 60 anni)
Depressione	Mortalità cardiovascolare, IMA, ictus cerebrale	Mortalità cardiovascolare, IMA, ictus cerebrale
Ansia grave	Morte improvvisa	Morte improvvisa

IMA = infarto miocardico acuto; NV = non valutabile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

sociarsi in modo diverso nei vari individui e non è stato sufficientemente indagato se differenti associazioni comportino un diverso rischio cardiovascolare. Per tale motivo, e cioè per le possibili associazioni e le conseguenti difficoltà metodologiche, non sono stati condotti studi di confronto fra i fattori psicosociali; tuttavia, nella gran parte degli studi, l'aumento della mortalità cardiovascolare riscontrata nei soggetti con depressione, isolamento sociale e ostilità/rabbia si traduceva in un aumento della mortalità totale[30,32,33,35,37,41,43,48-51].

Il ruolo dei fattori psicosociali è stato studiato anche con altri approcci metodologici. È stata indagata, per esempio, la prevalenza di tali fattori nei pazienti ricoverati per IMA rispetto ad un gruppo di controllo formato da pazienti ricoverati per altre affezioni ed è emersa una prevalenza significativamente più alta nei primi[57,58]. Molto recentemente è stato pubblicato lo INTERHEART[59], una ricerca con disegno "case-control", condotta in 52 nazioni, nella quale sono stati arruolati oltre 15 000 pazienti ricoverati per IMA e altrettanti soggetti di controllo ricoverati per altre affezioni. È stata indagata nei pazienti con IMA e nei controlli la prevalenza dei fattori convenzionali di rischio con l'inserimento di un "indice psicosociale" che includeva la depressione, il "work stress", la condizione socioeconomica ed eventuali eventi di vita stressanti. All'analisi multivariata l'indice psicosociale è emerso, nei paesi industrializzati, come il più forte predittore di IMA unitamente al diabete e alla dislipidemia.

Nonostante la quantità di dati pubblicati, permane nel mondo medico uno scarso interesse per i fattori psicosociali quali predittori di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari. Tale disinteresse può dipendere da diversi motivi, in particolare dal fatto che la letteratura che tratta tali fattori è multidisciplinare e la maggior parte dei contributi scientifici attinenti vengono pubblicati su riviste a cui generalmente non accedono i cardiologi, gli internisti e i medici di medicina generale. Inoltre, i fattori psicosociali rappresentano una conoscenza scientifica, pur importante, ma con scarsa traduzione nella pratica clinica; infatti, al momento, non sono state definite delle strategie di intervento a livello di popolazione con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare. Un predittore indipendente di aterosclerosi e di eventi correlati, per essere considerato tale, deve possedere alcuni requisiti, definiti da Kuller[60] nel 1976 e ampiamente accettati dalla comunità scientifica. Nel primo di tali requisiti è ribadita la necessità che un fattore di rischio di aterosclerosi debba essere in grado di produrre e/o aggravare l'affezione nel modello animale.

Contributi dai modelli animali

Abbiamo fatto una revisione della letteratura al fine di valutare se i contributi offerti da modelli animali offrano elementi a sostegno dei fattori psicosociali quali predittori di aterosclerosi. A tale scopo, siamo ricorsi a una ricerca bibliografica sulla Medline e su Current Contents, oltre ad utilizzare le voci bibliografiche attinenti citate nei lavori clinici. Abbiamo riscontrato dei contributi scientifici relativi ad alcuni dei fattori psicosociali sopracitati, quali la subordinazione, l'isolamento sociale e l'ostilità/rabbia. Vi sono alcuni studi sulla depressione nel mondo animale[61,62], a nostro avviso, però, insufficienti per poter trarre delle conclusioni. In tali contributi scientifici è stata valutata l'estensione dell'aterosclerosi all'esame autoptico, ma non sono stati indagati gli eventi "hard". Relativamente ai meccanismi biologici attivati dallo stress cronico sono stati valutati l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema simpatico.

Subordinazione

Alcune scimmie come il babbuino *(Papio cynocephalus, Papio anubis)* e il macaco *(Macaca* fascicularis*)* hanno una struttura sociale altamente gerarchica, suddivisa cioè in soggetti dominanti e in altri subordinati, senza o con pochissima autonomia decisionale. Alcuni autorevoli ricercatori hanno assimilato la subordinazione gerarchica nel mondo del lavoro a quella del mondo animale[3,40,63]. Si tratta di un'assimilazione puramente concettuale, tuttavia suffragata dal fatto, come riportato successivamente, che la subordinazione sembra mettere in moto gli stessi meccanismi biologici dannosi sul sistema vascolare, sia nel contesto umano sia in quello animale.

Diversi studi, inoltre, sono stati condotti al fine di valutare se negli animali con struttura sociale gerarchica vi sia una diversa progressione dell'aterosclerosi in base al loro "status". È stato ampiamente dimostrato, all'esame autoptico, che i babbuini e i macachi subordinati vanno incontro a processi aterosclerotici più precoci e più gravi rispetto a quelli dominanti[64,67]. Sono stati indagati, oltre all'assetto lipidico, il sistema simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene per valutare se lo stress cronico possa avere un ruolo nella diversa progressione dell'aterosclerosi. In 35 babbuini che vivevano in ambiente naturale nel parco del Kenya è stato valutato l'assetto lipidico[68]. Nei babbuini subordinati i valori legati alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e dell'apolipoproteina A-I, aventi un'azione protettiva in termini di aterogenesi, erano significativamente più bassi rispetto a quelli dei soggetti dominanti (-31 e -25%, rispettivamente), mentre i valori del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa (LDL) e bassississima densità e delle apolipoproteine B, aventi effetto aterogeno, non differivano significativamente fra i due gruppi. La diminuzione del colesterolo HDL non trovava una spiegazione nell'età, nella dieta, nel peso corporeo e nel dosaggio degli ormoni sessuali. Questi risultati appaiono di estremo interesse e suggeriscono che i fattori psicosociali possano condizionare il livello di HDL e quindi facilitare l'aterosclerosi anche attraverso un meccanismo lipidico. Va tuttavia segnalato che tale comportamento non è stato osservato nelle scimmie in cattività, nelle quali i livelli di HDL, LDL e colestero-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

lemia totale erano simili nei soggetti dominanti e in quelli subordinati[64]. A nostra conoscenza tale comportamento non è stato descritto neppure nell'uomo quando i parametri di riferimento erano il "work stress" o la condizione socioeconomica. Per quanto riguarda l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, è stata riscontrata costantemente nelle scimmie subordinate una cortisolemia significativamente più elevata rispetto a quella delle scimmie dominanti[67,69,70].

Ai babbuini del parco del Kenya è stato effettuato il "dexamethasone suppression test" per indagare la reattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Nelle scimmie sottomesse è emersa una resistenza al desametazone, e cioè una incapacità di tale sostanza a inibire la produzione di cortisolo[71]. Qualora tale comportamento sia osservato su una ampia popolazione e non su sporadici individui, viene considerata espressione di "stressors" cronici che agiscono sulla popolazione stessa[71]. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stato indagato anche nel lupo *(Canis lupus)*, che in cattività presenta una struttura sociale altamente gerarchica; nel lupo è stata evidenziata una maggior produzione di cortisolo in situazione di stress nei soggetti subordinati[72]. Il ruolo dell'asse simpato-adrenergico è stato valutato mediante misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. La prima è stata riscontrata costantemente più alta nei soggetti subordinati sia di una specie di scimmia[70] sia di una specie di coniglio selvatico *(Oryctolagus cuniculus)* con struttura sociale gerarchica[73]; tale differenza non trovava una spiegazione nell'attività fisica e in altri potenziali fattori considerati. La pressione arteriosa era simile nei babbuini dominanti e in quelli subordinati; tuttavia, quando veniva creata artificialmente una situazione stressante, il ritorno ai valori pressori basali era più lento nei babbuini subordinati[70]. Sono stati pubblicati anche risultati contrastanti; Fox e Andrews[72] hanno condotto uno studio sul lupo in cattività e hanno riscontrato frequenze cardiache a riposo più elevate nei soggetti dominanti rispetto a quelle dei soggetti subordinati. Deve, comunque, specificarsi che si tratta di una ricerca condotta su cuccioli e non su soggetti adulti. I risultati ottenuti nell'animale sembrano pertanto confermare quanto osservato nell'uomo, ossia che la subordinazione protratta nel tempo favorisce i processi aterosclerotici attraverso l'attivazione dell'asse simpato-adrenergico e di quello ipotalamo-ipofisi-surrene.

Isolamento sociale

La progressione dell'aterosclerosi è stata indagata in scimmie *(Macaca fascicularis)* disposte in gabbia singola e in altre disposte in gabbie comuni[61]. Al riscontro autoptico l'aterosclerosi era 4 volte più espressa nelle scimmie isolate. L'isolamento comportava un aggravamento dell'aterosclerosi sia nelle scimmie subordinate sia in quelle dominanti e l'entità della compromissione vascolare, al termine dello studio, era simile nelle dominanti isolate e nelle subordinate che vivevano in gruppo; ciò significa che l'isolamento, da un punto di vista aterogeno, rende la scimmia dominante simile a quella subordinata. I valori di colesterolemia totale e HDL non differivano fra le scimmie isolate e quelle che vivevano in gruppo. Sono stati studiati gli effetti dell'isolamento sociale sul sistema simpatico e sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

A tal proposito Watson et al.[74] hanno disposto in gabbie singole 12 macachi in cattività che vivevano in gruppi e dopo un periodo di 1 anno sono stati ricostruiti i gruppi. È stata monitorizzata la frequenza cardiaca con metodo telemetrico; la frequenza cardiaca a riposo, la frequenza cardiaca media diurna e quella media notturna sono risultate significativamente più elevate durante il periodo di isolamento. Dopo la ricostruzione dei gruppi, i valori della frequenza cardiaca ritornavano progressivamente a quelli preisolamento. La cortisolemia è stata dosata in scimmie disposte in gabbie isolate e confrontata con quella di scimmie disposte in gabbie comuni ed è risultata significativamente più alta nelle prime[75]. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stato indagato nei babbuini *(Papio cynocephalus)* isolati che vivevano in ambiente naturale nel parco del Kenya[71]. A tal scopo le scimmie sono state osservate per circa 2 anni e il tipo di rapporto sociale, incluso l'isolamento, veniva definito con una formula che teneva conto fondamentalmente del tempo trascorso con i consimili. I babbuini che vivevano in isolamento erano soggetti subordinati e presentavano una cortisolemia significativamente più elevata rispetto agli altri babbuini subordinati che privilegiavano la comunità. In un precedente studio, condotto su babbuini dominanti di sesso maschile *(Papio anubis)* era emerso che i soggetti che trascorrevano meno tempo con la femmina e i figli presentavano una cortisolemia più alta[76]. Questi dati ottenuti nell'animale portano conferma a quanto osservato nell'uomo e, cioè, che l'isolamento sociale comporta una maggiore progressione dell'aterosclerosi, favorita dall'attivazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Ostilità/rabbia

Una situazione cronica di ostilità/rabbia può essere indotta nell'animale creando un ambiente più ostile[67,77-79] e gli effetti di tale situazione sono stati indagati in diversi studi. Shively e Clarkson[67] hanno condotto una ricerca su scimmie *(Macaca fascicularis)* in cattività che vivevano in gruppi: metà di queste veniva lasciata in gruppi stabili, mentre per l'altra metà veniva creata una situazione ambientale ostile col cambiamento frequente dei componenti dei gruppi. All'esame autoptico è stata riscontrata una maggiore progressione dell'aterosclerosi coronarica nel gruppo instabile. In particolare in quest'ultimo gruppo è stato osservato, rispetto a quello stabile, un aumento dell'aterosclerosi coronarica del 47% nelle scimmie subordinate che con il cambiamento diventavano dominanti e del 500% in quelle dominanti che diventavano subordinate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

In un altro studio, condotto con lo stesso disegno sperimentale su 30 macachi che vivevano in cattività, sono stati ottenuti al riscontro autoptico risultati simili[77]. McCabe et al.[79] hanno indagato l'effetto aterogeno di un ambiente reso ostile nel "watanabe heritable hyperlipidemic rabbit" *(Orictolagus cuniculus)*, una specie di coniglio geneticamente ipercolesterolemico che va incontro precocemente a processi aterosclerotici. I ricercatori hanno creato un ambiente ostile alla metà dei conigli con il cambio ripetuto delle coppie, mentre nell'altra metà le coppie erano mantenute stabili. All'esame autoptico dell'aorta l'aterosclerosi era significativamente più espressa nel gruppo instabile. Va segnalato che la colesterolemia totale e HDL non differivano fra i due gruppi. Gli effetti di un ambiente ostile sono stati indagati anche negli uccelli; durante un periodo di osservazione di circa 20 anni presso lo zoo di Philadelphia Ratcliffe e Cronin[80] hanno osservato che nei periodi di maggior affollamento gli uccelli andavano incontro a processi aterosclerotici più precoci.

Sono stati indagati in situazioni di cronica ostilità ambientale il sistema simpatico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sono emersi costantemente una frequenza cardiaca e una cortisolemia più elevate negli animali sottoposti a stress cronico[62,80,81]. È stato osservato anche il contrario, e cioè che un ambiente particolarmente favorevole protegge dai processi aterosclerotici. Infatti, in uno studio di Nerem et al.[82], parte dei conigli *(Orictolagus cuniculus)* di laboratorio veniva particolarmente accudita e coccolata dallo sperimentatore secondo un protocollo predefinito mentre altri conigli venivano gestiti come normali animali di laboratorio. All'esame autoptico dell'aorta l'aterosclerosi era significativamente meno espressa nei conigli coccolati rispetto a quelli trattati in modo convenzionale, quale dimostrazione che un contesto favorevole può proteggere dall'aterosclerosi.

In conclusione, pur ribadendo che i dati ottenuti nel mondo animale rappresentano soltanto una "assimilazione", riteniamo che i risultati offerti da modelli animali soddisfino il primo dei requisiti posti da Kuller per alcuni fattori psicosociali quali l'isolamento sociale, la subordinazione e l'ostilità/rabbia. Il fatto che siano stati ottenuti risultati praticamente sovrapponibili in svariate specie animali sembra rafforzare tale conclusione.

Riassunto

I fattori di rischio convenzionali (dislipidemia, ipertensione arteriosa, ecc.), pur predittori indipendenti di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari, risultano poco specifici; infatti circa la metà dei pazienti con infarto miocardico acuto risulta paradossalmente a basso rischio cardiovascolare. Recentemente sono stati individuati dei fattori psicosociali, anche essi predittori indipendenti di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari. Tali fattori possono suddividersi in due gruppi: "stressors" cronici quali l'isolamento sociale/basso supporto sociale e il "work stress" (subordinazione nel lavoro, senza alcuna responsabilità) e fattori emozionali quali la depressione, l'ansia grave e l'ostilità/rabbia. I fattori emozionali, come gli "stressors" cronici, mettono in moto i meccanismi biologici dello stress cronico: aumentata attività dell'asse simpato-adrenergico e di quello ipotalamo-ipofisi-surrene, dei processi infiammatori, che hanno azioni aterogene, e dei processi coagulativi, che facilitano la formazione di trombi, alla base degli eventi cardiaci correlati all'aterosclerosi. Nonostante la grossa mole di dati fino ad ora pubblicati, permane nel mondo medico uno scarso interesse verso i fattori psicosociali. Un predittore di aterosclerosi, per essere considerato tale, deve possedere i requisiti posti 30 anni fa da Kuller; nel primo di questi viene ribadita la necessità che un fattore di rischio di aterosclerosi debba essere in grado di promuovere e/o aggravare l'affezione nel modello animale.

Abbiamo fatto una ricerca bibliografica al fine di valutare se i risultati degli studi condotti nell'animale offrano elementi a sostegno dei fattori psicosociali quali predittori di aterosclerosi. Abbiamo riscontrato dei contributi scientifici attinenti ad alcuni dei fattori psicosociali quali l'isolamento sociale, la subordinazione e l'ostilità/rabbia. In tali studi è stata valutata l'estensione dell'aterosclerosi all'esame autoptico, ma non è stata indagata l'incidenza degli eventi cardiovascolari. Per quanto riguarda i meccanismi biologici dello stress cronico sono stati studiati l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema simpatico. Tali studi sono stati condotti su primati e, in minor misura, su altri mammiferi quali lagomorfi e canidi e su alcune specie appartenenti alla classe degli uccelli. Negli animali nei quali veniva riconosciuta una situazione di isolamento sociale, subordinazione od ostilità/rabbia erano costantemente presenti dei processi aterosclerotici significativamente più estesi rispetto agli animali di controllo, oltre ad una più marcata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema simpatico. I risultati offerti dai modelli animali sembrano soddisfare il primo dei requisiti posti da Kuller, limitatamente ai tre fattori psicosociali sopracitati.

Parole chiave: Aterosclerosi; Fattori psicosociali; Infarto miocardico; Modello animale.

Bibliografia

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290: 898-904.
2. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. Heart 2005; 91: 1141-7.
3. Rozanski A, Blumenthal A, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 637-51.
4. Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death: specific explanations of a general pattern. Lancet 1984; 1: 1003-6.
5. Buring JE, Evans DA, Fiore M, Rosner B, Hennekens CH. Occupation and risk of death from coronary heart disease. JAMA 1987; 258: 791-2.
6. Feldman JJ, Makuc DM, Kleinman JC, Cornoni-Huntley J. National trends in educational differentials in mortality. Am J Epidemiol 1989; 129: 919-33.
7. Alboni P, Amadei A, Scarfo S, Bettiol K, Ippolito F, Baggioni G. In industrialized nations, a low socioeconomic status represents an independent predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. Ital Heart J 2003; 4: 551-8.
8. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugerman

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

AA. Urinary free cortisol excretion in depression. Psychol Med 1976; 6: 43-50.
9. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al. Response to corticotropin releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. N Engl J Med 1986; 314: 1329-35.
10. Theorrel T, Perski A, Akerstedt T, et al. Changes in job strain in relation to changes in physiological state. A longitudinal study. Scand J Work Environ Health 1988; 14: 189-96.
11. Pope ML, Smith TW. Cortisol excretion in high and low cynically hostile men. Psychosom Med 1991; 53: 386-92.
12. Suarez EC, Kuhn CM, Schanberg SM, Williams RB Jr, Zimmermann EA. Neuroendocrine, cardiovascular, and emotional responses of hostile men: the role of interpersonal challenge. Psychosom Med 1998; 60: 78-88.
13. Rosmond R, Bjorntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. Obesity Res 2000; 8: 445-50.
14. Unden AL, Orth-Gomer K, Elofsson S. Cardiovascular effects of social support in the work place: twenty-four-hour ECG monitoring of men and women. Psychosom Med 1991; 53: 50-60.
15. Sul J, Wan CK. The relationship between trait hostility and cardiovascular reactivity: a quantitative review and analysis. Pshychophysiology 1993; 30: 615-26.
16. Seeman TE, Berkman LF, Blazer D, Rowe JW. Social ties and support and neuroendocrine functions: the Macarthur studies of successful aging. Ann Behav Med 1994; 16: 95-106.
17. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 562-4.
18. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety (data from the Normative Aging Study). Am J Cardiol 1995; 75: 882-5.
19. Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. Circulation 2005; 111: 3071-7.
20. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness. Brain Behav Immun 2002; 16: 513-24.
21. Hemingway H, Shipley M, Mullen MJ, et al. Social and psychosocial influence on inflammatory markers and vascular function in civil servants (the Whitehall II study). Am J Cardiol 2003; 92: 984-7.
22. Lubbock LA, Goh A, Ali S, Ritchie J, Whooley MA. Relation of low socioeconomic status to C-reactive protein in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). Am J Cardiol 2005; 96: 1506-11.
23. Markovitz JH. Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease. Psychosom Med 1998; 60: 586-91.
24. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. Am J Psychiatry 1996; 153: 1313-7.
25. Rajagopalan S, Brook R, Rubenfire M, Pitt E, Young E, Pitt B. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression. Am J Cardiol 2001; 88: 196-8.
26. Everson SA, Lynch JW, Chesney MA, et al. Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis; population based study. BMJ 1997; 31: 453-8.
27. Knox SS, Adelman A, Ellison RC, et al. Hostility, social support, and carotid artery atherosclerosis in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Am J Cardiol 2000; 86: 1086-9.
28. Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz CN, Shircore A, Dwyer JH. Work-related stress and early atherosclerosis. Epidemiology 2001; 12: 180-5.
29. Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrel K, Matthews KA. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 153-60.
30. Berkman LF, Syme SL. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda county residents. Am J Epidemiol 1979; 109: 186-204.
31. Reed D, McGee D, Yano K, Feinleib M. Social networks and coronary heart disease among Japanese men in Hawaii. Am J Epidemiol 1983; 117: 384-96.
32. Kaplan GA, Salonen JT, Cohen RD, Brand RJ, Syme SL, Puska P. Social connections and mortality from all causes and from cardiovascular disease: prospective evidence from eastern Finland. Am J Epidemiol 1988; 1285: 370-80.
33. Orth-Gomer K, Rosengren A, Wilhelmsen L. Lack of social support and incidence of coronary heart disease in middle-aged Swedish men. Phychosom Med 1993; 55: 37-43.
34. Rosengren A, Wilhelmsen L, Orth-Gomer K. Coronary disease in relation to social support and social class in Swedish men. A 15 year follow-up in the study of men born in 1933. Eur Heart J 2004; 5: 56-63.
35. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1984; 311: 552-9.
36. Case RB, Moss AJ, Case N, McDermott M, Eberly S. Living alone after myocardial infarction. Impact on prognosis. JAMA 1992; 267: 515-9.
37. Jenkinson CM, Madeley RJ, Mitchell JR, Turner ID. The influence of psychosocial factors on survival after myocardial infarction. Public Health 1993; 107: 305-17.
38. O'Shea JC, Wilcox RG, Skene AM, et al. Comparison of outcomes of patients with myocardial infarction when living alone versus those not living alone. Am J Cardiol 2002; 90: 1374-7.
39. Boback M. Determinants of the epidemic of coronary heart disease in the Czech Republic. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1996.
40. Marmot MG, Bosma H, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. Lancet 1997; 350: 235-9.
41. Shekelle RB, Gale M, Ostfeld AM, Paul O. Hostility, risk of coronary heart disease, and mortality. Psychosom Med 1983; 45: 109-14.
42. Koskenvuo M, Kaprio J, Rose RJ, et al. Hostility as a risk factor for mortality and ischemic heart disease in men. Psychosom Med 1988; 50: 330-40.
43. Hearn MD, Murray DM, Luepker RV. Hostility, coronary heart disease, and total mortality: a 33-year follow-up study of university students. J Behav Med 1989; 12: 105-21.
44. Kawachi I, Sparrow D, Spiro A 3rd, Vokonas P, Weiss SC. A prospective study of anger and coronary heart disease. The Normative Aging Study. Circulation 1996; 94: 2090-5.
45. Matthews KA, Gump BB, Harris KF, Haney TL, Barefoot JC. Hostile behaviors predict cardiovascular mortality among men enrolled in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 2004; 109: 66-70.
46. Boyle SH, Williams RB, Mark DB, Brummett BH, Siegler IC, Barefoot JC. Hostility, age, and mortality in a sample of cardiac patients. Am J Cardiol 2005; 96: 64-6.
47. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. Epidemiology 1993; 4: 285-94.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.218.254 Sun, 28 Apr 2024, 16:03:19

48. Vogt T, Pope C, Mullooly J, Hollis J. Mental health status as a predictor of morbidity and mortality: a 15-year follow-up of members of a health maintenance organization. Am J Public Health 1994; 84: 227-31.
49. Everson SA, Goldberg DE, Kaplan GA, et al. Hopelessness and risk of mortality and incidence of myocardial infarction and cancer. Psychosom Med 1996; 58: 113-21.
50. Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events. Arch Intern Med 1996; 156: 553-61.
51. Ahern DK, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). Am J Cardiol 1990; 66: 59-62.
52. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995; 91: 999-1005.
53. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1996; 78: 613-7.
54. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. BMJ 1987; 295: 297-9.
55. Kawachi I, Colditz GA, Ascherio A, et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men. Circulation 1994; 89: 1992-7.
56. Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation 2005; 111: 480-7.
57. Rafanelli C, Pancaldi LG, Ferranti G, et al. Eventi stressanti e disturbi depressivi quali fattori di rischio per sindrome coronarica acuta. Ital Heart J Suppl 2005; 6: 105-10.
58. Pignalberi C, Patti G, Chimienti C, Pasceri V, Maseri A. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 613-9.
59. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.
60. Kuller LH. Epidemiology of cardiovascular disease: current perspectives. Am J Epidemiol 1976; 104: 425-96.
61. Shively CA, Clarkson TB, Kaplan JR. Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. Atherosclerosis 1989; 77: 69-76.
62. Shively CA, Laber-Laird K, Anton RF. Behavior and physiology of social stress and depression in famale cynomolgus monkeys. Biol Psychiatry 1997; 41: 871-82.
63. McEwen BS, Mirsky AE. How socioeconomic status may "get under the skin" and affect the heart. Eur Heart J 2002; 23: 1727-8.
64. Kaplan JR, Manuk SB, Clarkson TB, Lusso FM, Toub DM. Social status, enviroment and atheroslerosis in cynomolgus monkeys. Arteriosclerosis 1982; 2: 359-68.
65. Hamm TE Jr, Kaplan JR, Clarkson TB, Bullock B. Effects of gender and social behavior on the development of coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. Atherosclerosis 1983; 48: 221-9.
66. Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR. Psychosocial influences on female protection among cynomolgus macaques. Atherosclerosis 1984; 53: 283-91.
67. Shively CA, Clarkson TB. Social status and coronary arthery atherosclerosis in female monkey. Arterioscler Thromb 1994; 14: 721-6.
68. Sapolsky RM, Mott GE. Social subordinance in wild baboons is associated with suppressed high density lipoprotein-cholesterol concentrations: the possible role of chronic social stress. Endocrinology 1987; 121: 1605-10.
69. Kaplan JR, Adams MR, Koritnik DR, Rose JC, Manuck SB. Adrenal responsiveness and social status in intact and ovariectomized macaca fascicularis. Am J Primatol 1986; 11: 181-93.
70. Sapolsky RM. Endocrinology alfresco: psychoendocrine studies of wild baboons. Recent Prog Horm Res 1993; 48: 437-68.
71. Sapolsky RM, Alberts SC, Altmann J. Hypercortisolism associated with social subordinance or social isolation among wild baboons. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 1137-43.
72. Fox MW, Andrews RV. Psychological and biochemical correlates of individual differences in behavior of wolf cubs. Behavior 1973; 46: 129-36.
73. Eisermann K. Long-term heart rate responses to social stress in wild European rabbits: predominant effect in rank position. Physiol Behav 1992; 52: 33-6.
74. Watson SL, Shively CA, Kaplan JR, Line SW. Effects of chronic social separation on cardiovascular disease risk factors in female cynomolgus monkey. Atherosclerosis 1998; 137: 259-66.
75. Levine S, Coe C, Wiener SG. The psychoneuroendocrinology of stress: a psychobiological perspective. In: Levine S, Brush F, eds. Psychoendocrinology. New York, NY: Academic Press, 1989: 184.
76. Sapolsky RM, Ray J. Styles of dominance and their endocrine correlates among wild alive baboons (papio anubis). Am J Primatol 1989; 18: 1-13.
77. Kaplan JR, Manuck SB, Clarkson TB, Lusso FM, Taub DM, Miller EW. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. Science 1983; 220: 733-5.
78. Williams JK, Vita JA, Manuck SB, Selwyn AP, Kaplan JR. Psychosocial factors impair vascular responses of coronary arteries. Circulation 1991; 84: 2146-53.
79. McCabe PM, Gonzales JA, Zaias J, et al. Social environment influences the progression of atherosclerosis in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. Circulation 2002; 105: 354-9.
80. Ratcliffe HL, Cronin MT. Changing frequency of arteriosclerosis in mammals and birds at the Philadelphia Zoological Garden; review of autopsy records. Circulation 1958; 18: 41-52.
81. Stanton ME, Patterson JM, Levine S. Social influences on conditioned cortisol secretion in the squirrel monkey. Psychoneuroendocrinology 1985; 10: 125-34.
82. Nerem RM, Levesque MJ, Cornhill JF. Social environment as a factor in diet-induced atherosclerosis. Science 1980; 208: 1475-6.