



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

STRESS PSICOSOCIALE E SINDROME CORONARICA ACUTA: UN MECCANISMO PATOGENETICO?

Relatore:

Prof. CARLO MARCHESI

Controrelatore:

Prof. PAOLO OSSOLA

Laureanda:

ILARIA LORENZO

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

ABSTRACT

Background: numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione significativa tra incidenza di sindrome coronarica acuta (SCA) e condizioni psicologiche dei pazienti (depressione, stress psicologico cronico, stress lavoro correlato, disturbi d'ansia). La percentuale di soggetti che sviluppa una sindrome coronarica acuta in risposta a fattori di stress psicosociale varia dal 30% al 70%. Pertanto, ad oggi, si ritiene indispensabile prendere in analisi, quando si esegue la valutazione dei fattori di rischio per SCA dei pazienti, anche i medesimi elementi psicologici, oltre che i fattori di rischio tradizionali.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 85 pazienti e suddivisi in tre gruppi: 47 pazienti ricoverati per SCA; 16 pazienti affetti da malattia coronarica stabile; 22 pazienti ambulatoriali con almeno due fattori di rischio per malattia cardiovascolare, senza storia di coronaropatia nota. I questionari di cui ci si è avvalsi, per la valutazione psichiatrica, sono: Questionario Strumento Indicatore validato modello ISPESL-HSE per valutare lo stress lavoro-correlato; HADS per indagare i sintomi ansioso-depressivi; PRIME-MD modulo PHQ-9 per diagnosticare un Episodio Depressivo Maggiore; STAI-Y2 per indagare l'ansia di tratto e Kessler Psychological Distress Scale (K10) per indagare il distress ad eventi recenti.

Risultati: la variazione dei punteggi medi del questionario HADS-ansia nel tempo è risultata significativa. Si è individuato un trend per cui il gruppo di appartenenza è risultato esercitare un effetto significativo sull'andamento temporale dei punteggi dell'HADS-depressione; i punteggi del gruppo di controllo sono risultati peggiorare nel tempo. Un secondo trend individuato riguarda l'effetto del gruppo di appartenenza sull'andamento temporale del punteggio del PHQ-9 totale; i sintomi depressivi dei pazienti del gruppo ACS sono risultati migliorare significativamente nel tempo. Il terzo trend ottenuto riguarda l'effetto del gruppo

di appartenenza sull'andamento temporale del punteggio relativo al K10; il distress dei pazienti del gruppo ACS è risultato migliorare significativamente nel tempo.

Discussione: questo studio ha evidenziato un trend di incremento della sintomatologia depressiva nel tempo per i pazienti ambulatoriali, un trend di decremento dei sintomi di Depressione Maggiore nei pazienti affetti da SCA a distanza di 6 mesi dall'evento acuto, ed infine, un trend di decremento della risposta stressante secondaria ad eventi recenti per i pazienti affetti da SCA a distanza di 6 mesi dall'evento acuto. Tutti e tre i gruppi di pazienti sono risultati manifestare meno sintomi ansiosi a distanza di 6 mesi. I dati di questo elaborato sono dati parziali, pertanto, sarà necessario implementarli con i dati che saranno raccolti sino al termine dello studio (Settembre 2023), per poterli verificare.

INDICE

INDICE DELLE FIGURE.....	V
INDICE DELLE TABELLE	VI
1 INTRODUZIONE	1
1.1 MALATTIE CARDIOVASCOLARI: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	1
1.2 SINDROME CORONARICA ACUTA	2
1.3 SINDROME CORONARICA ACUTA: OLTRE I FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI	3
<i>1.3.1 Stress psicosociale come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta</i>	<i>3</i>
<i>1.3.2 Depressione maggiore come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta</i>	<i>7</i>
<i>1.3.3 Stress lavoro correlato come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta</i>	<i>10</i>
1.4 ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE.....	13
1.5 CORTISOLO	16
1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO STRESS-ACS-ACTION	16
2 MATERIALI E METODI	19
2.1 DISEGNO DELLO STUDIO	19
2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEL CAMPIONE	20
2.3 DATI CLINICI	22
2.4 QUESTIONARIO STRUMENTO INDICATORE MODELLO ISPESL-HSE	23
2.5 HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE	24

2.6	PRIMARY CARE EVALUATION OF MENTAL DISORDERS.....	25
2.7	STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY	26
2.8	KESSLER PSYCHOLOGICAL DISTRESS SCALE.....	27
2.9	ANALISI STATISTICHE	27
3	RISULTATI.....	29
3.1	CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE.....	29
3.2	RISULTATI QUESTIONARIO STRUMENTO INDICATORE MODELLO ISPESL-HSE.....	31
3.3	RISULTATI HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE	32
3.4	RISULTATI PRIMARY CARE EVALUATION OF MENTAL DISORDERS	35
3.5	RISULTATI STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY.....	38
3.6	RISULTATI KESSLER PSYCHOLOGICAL DISTRESS SCALE	40
4	DISCUSSIONE.....	42
5	CONCLUSIONE	48
	BIBLIOGRAFIA	51

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1. Meccanismo eziopatogenetico dei fattori di rischio delle MCV sul sistema di risposta allo stress (Vaccarino, et al., 2021).....	6
Figura 2. Modelli psicosociali di "Job Strain", "Effort-Reward Imbalance" e "Organizational Justice" (Sara, et al., 2018).	11
Figura 3. Meccanismi eziopatogenetici dello stress lavoro correlato sulla sindrome coronarica acuta (Sara, et al., 2018).....	13
Figura 4. Cambiamenti fisiologici e comportamentali del sistema di risposta allo stress (Leistner & Menke, 2020).....	14
Figura 5. Disegno dello studio Stress-ACS-Action (valutazione psichiatrica).....	20
Figura 6. Boxplot dei punteggi medi di ISPEL-HSE a T0 per ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).	32
Figura 7. Andamento temporale dei punteggi medi dell'HADS-ansia in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).....	34
Figura 8. Andamento temporale del punteggio di HADS-depressione in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).....	35
Figura 9. Andamento temporale del punteggio del PHQ-9 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).	37
Figura 10. Evoluzione del PHQ-9 categoriale dalla baseline al follow-up per i 4 pazienti individuati.....	38
Figura 11. Boxplot delle medie dei punteggi di STAI-Y2 a T0 per i tre gruppi (ACS, CAD e controlli).	39

Figura 12. Andamento temporale del punteggio medio dello STAI-Y2 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).....	40
Figura 13. Andamento temporale del punteggio del K10 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli)	41

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche alla baseline della popolazione, divisa in tre gruppi (ACS, CAD e controlli)	30
--	----

1 INTRODUZIONE

1.1 MALATTIE CARDIOVASCOLARI: DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano un ampio gruppo di patologie che interessano il sistema cardiovascolare, sia cuore che vasi arteriosi/venosi. Uno dei processi fisiopatologici più comuni ed importanti nello sviluppo delle MCV è rappresentato dall'aterosclerosi, ovvero il progressivo accumulo di materiale lipidico nella parete dei vasi, specialmente arteriosi, che può determinare potenziali stenosi critiche e conseguente rischio di ipoperfusione ed infarto. Le malattie cardiovascolari più diffuse sono: infarto del miocardio, ictus, cardiopatia ischemica cronica, fibrillazione atriale, cardiopatia ipertensiva, arteriopatie periferiche ed aortiche.

Le MCV rappresentano circa la metà di tutte le patologie non trasmissibili, posizionandosi al primo posto come causa di morte nel mondo, responsabili di circa 17,3 milioni di decessi l'anno. La più alta prevalenza di malattie cardiache, con incidenza uguale per entrambi i sessi, è stata registrata negli Stati Uniti (Laslett, et al., 2012).

I fattori di rischio tradizionali delle MCV sono:

- obesità: l'indice di massa corporea (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, tra il 1980 e il 2013, risulta aumentato dal 29% al 37% negli uomini e dal 30% al 38% nelle donne (Piché, Poirier, Lemieux, & Després, 2018);
- ipertensione: più giovane è l'età d'insorgenza dell'ipertensione e maggiore risulta essere l'associazione con lo sviluppo di MCV (Al Ghorani, Götzinger, Böhm, & Mahfoud, 2022);

- dislipidemia: i livelli medi di colesterolo totale sono risultati eccessivamente elevati per il 39% della popolazione mondiale (Laslett, et al., 2012);
- fumo e diabete;
- familiarità per infarto del miocardio ed ictus.

1.2 SINDROME CORONARICA ACUTA

La Sindrome Coronarica Acuta (SCA) è causata dalla rottura o dall'erosione di una placca aterosclerotica con conseguente formazione di un trombo intraluminale in una o più arterie coronarie, determinando diminuzione del flusso sanguigno miocardico e/o embolizzazione distale con successiva necrosi miocardica.

La maggior parte dei pazienti che manifesta un episodio di SCA risulta essere affetto da una malattia coronarica severa (CAD) sottostante; solo il 5-10% di essi non presenta alcuna evidenza angiografica di CAD (Thygesen, et al., 2018).

Le manifestazioni cliniche della SCA variano dal dolore toracico acuto, descritto dal paziente come senso di oppressione toracica o bruciore, a sintomi quali dispnea, dolore epigastrico e dolore al braccio sinistro.

La sindrome coronarica acuta (SCA), basandosi sui dati dell'ECG, viene clinicamente distinta in due categorie (Thygesen, et al., 2018):

- infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI);
- infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI).

Inoltre, è noto che i pazienti che hanno avuto una SCA sono a maggior rischio di sviluppare in futuro una nuova SCA. Pertanto, è fondamentale l'attenzione sulla profilassi secondaria e la riduzione del rischio residuale.

1.3 SINDROME CORONARICA ACUTA: OLTRE I FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI

Numerosi sono gli studi che negli ultimi anni hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione significativa tra incidenza di malattie cardiovascolari e condizioni psicologiche dei pazienti come: depressione, stress psicologico cronico, disturbo da stress post traumatico (PTSD) e disturbi d'ansia. Il ruolo di questi fattori è risultato ulteriormente amplificato in seguito alla pandemia di COVID-19.

Un ampio corpus di letteratura scientifica ha dimostrato che la percentuale di soggetti che sviluppa ischemia miocardica acuta in risposta a fattori di stress psicologico varia dal 30% al 70% (Cohen, Edmondson, & Kronish, 2015).

Sono stati, inoltre, presi in esame anche i tratti di personalità, le strategie di coping reattive e l'assenza di supporto sociale come possibili fattori di interferenza e modulazione dell'insorgenza e della progressione delle malattie cardiovascolari, dimostrando, anche in questo caso, la significatività della correlazione.

I risultati ottenuti, pertanto, mettono in evidenza come ad oggi sia indispensabile prendere in analisi, quando si esegue la valutazione dei fattori di rischio per MCV dei pazienti ricoverati, anche i medesimi elementi psicologici, oltre che i fattori di rischio tradizionali (Sgoifo, Montano, Esler, & Vaccarino, 2017).

1.3.1 Stress psicosociale come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta

Uno stato di stress è costituito da due componenti:

- uno stressor, ovvero l'evento che crea l'esigenza di cambiamento;
- una risposta allo stress, ossia l'insieme di reazioni individuali alle richieste.

Nel momento in cui il fattore di stress comincia ad essere percepito dal soggetto come una minaccia, si attiva una risposta fisiologica di allarme e paura, caratterizzata da manifestazioni fisiche, deputate all'attivazione del sistema nervoso simpatico, quali: pupille dilatate, aumento della traspirazione, broncodilatazione, vasocostrizione, diminuzione della secrezione della saliva, accelerazione del battito cardiaco, digestione rallentata, rilascio di zuccheri in circolo e tensione muscolare.

La reazione da stress e la paura, che da esso deriva, spesso, possono essere causa d'insorgenza di disturbi psicologici. Infatti, le persone, che sperimentano numerosi eventi stressanti, risultano maggiormente vulnerabili all'insorgenza sia di disturbi d'ansia, sia all'insorgenza di depressione, schizofrenia, disfunzioni sessuali e disturbi da stress post-traumatico. Quando tale stato persiste per un periodo prolungato, secondo il DSM-5, può comportare un aumento dell'attivazione fisiologica, ansia, problemi d'umore o difficoltà di memoria ed orientamento (Comer, 2017).

Lo stress psicosociale cronico quotidiano è stato negli ultimi anni significativamente correlato al rischio di sviluppo di malattie cardiovascolari da numerosi studi epidemiologici, ricerche cliniche e modelli animali.

In particolare, uno studio del 2021, condotto da Vaccarino e collaboratori, ha evidenziato come lo stress cronico o cumulativo provochi una vera e propria disregolazione dei sistemi di risposta allo stress, incidendo negativamente sui centri regolatori del cervello che controllano le risposte emotive, sul sistema neuroendocrino e sul sistema nervoso autonomo. La risposta da stress agisce su quest'ultimo provocandone alterazioni nella reattività, sia per quanto concerne la componente simpatica che parasimpatica; agisce, inoltre, sull'organismo determinando anche effetti emodinamici, disfunzione vascolare, vasocostrizione periferica ed infine risposta pro-infiammatoria. Quest'ultima è stata in particolare registrata con maggior

prevalenza nel sesso femminile. I pazienti reclutati, che avevano denunciato una storia pregressa di stress traumatico o depressione, hanno mostrato probabilità significativamente maggiori di sviluppare ischemia miocardica, senza la manifestazione tipica del dolore toracico a cui è comunemente associata, rispetto al gruppo di controllo. È stato inoltre evidenziato che i pazienti con SCA correlata a stress mentale presentavano un aumento dell'attività del cingolo anteriore rispetto ai controlli. Sembrerebbe pertanto esistere una correlazione significativa tra attivazione indotta da stress a livello della corteccia prefrontale rostro-mediale ed esiti avversi in pazienti che presentano MCV. L'attivazione di quest'area è stata segnalata in seguito all'esposizione del soggetto a stress psicosociali, quali imbarazzo o rifiuto sociale (Vaccarino, et al., 2021).

Il sistema di risposta allo stress, come schematizzato nella Figura 1, apporta modifiche al funzionamento fisiologico del sistema nervoso autonomo, causando l'iperattivazione della componente simpatica e la contestuale inibizione della componente parasimpatica. Ciò comporta aumento della frequenza cardiaca ed ipertensione, con conseguente riduzione della variabilità della frequenza cardiaca (HR). Questi effetti vanno a sommarsi ad un aumento del rilascio di marker protrombotici ed infiammatori, come interleuchina-6 (IL-6) e proteina-C-reattiva (PCR). La sommatoria di tutti questi fenomeni correla con l'aumento di probabilità di rottura della placca aterosclerotica. La riduzione della variabilità della frequenza cardiaca è risultata essere correlata ad un aumento dell'incidenza di MCV nel 33% dei casi, mentre l'aumento dei marker infiammatori nel 16% dei casi (Vaccarino, et al., 2021).

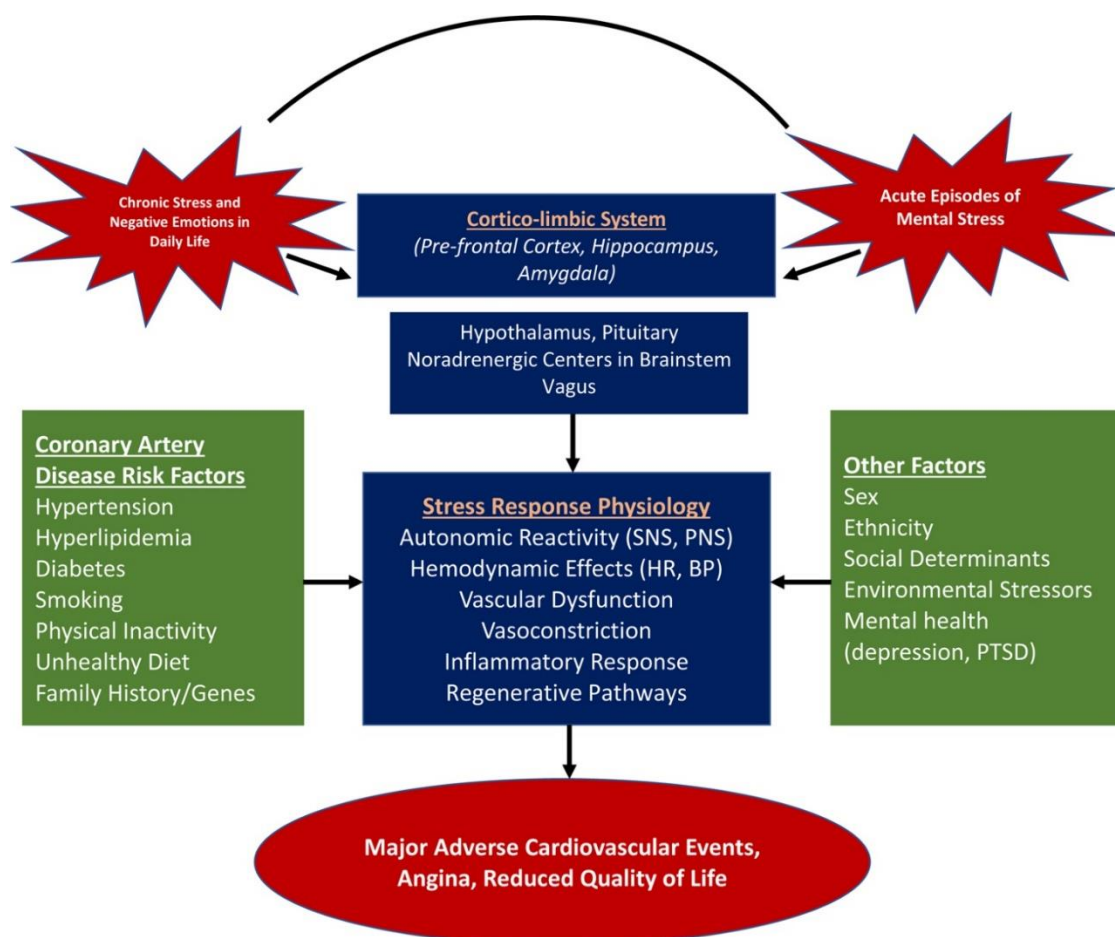


Figura 1. Meccanismo eziopatogenetico dei fattori di rischio delle MCV sul sistema di risposta allo stress (Vaccarino, et al., 2021).

Oltre alle correlazioni elencate in precedenza, inducendo in laboratorio uno stress mentale ad alcuni soggetti è stata evidenziata anche un'associazione con un aumento della costrizione microvascolare coronarica, un aumento della rigidità arteriosa e della disfunzione endoteliale. Anche il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) svolge un ruolo significativo come fattore di rischio per MCV. Infatti, i pazienti affetti da PTSD senza storia di SCA nota presentano, se sottoposti a scansioni di tomografia computerizzata, concentrazioni di calcio nell'arteria coronarica maggiori rispetto alla popolazione generale. I medesimi livelli di calcio sono noti per essere un marker di aterosclerosi (Lichtman, et al., 2014).

1.3.2 Depressione maggiore come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta

La Depressione Maggiore si annovera tra i disturbi psichiatrici più diffusi, con oltre 300 milioni di persone affette nel mondo secondo i dati dell'OMS.

Per la diagnosi di Depressione Maggiore, secondo il DSM V, devono essere presenti almeno cinque sintomi tra i seguenti, ed uno di essi deve essere umore depresso o perdita di interesse o piacere:

- umore depresso;
- diminuzione marcata di interesse o piacere per quasi tutte le attività;
- perdita di peso significativa o aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito;
- insonnia o ipersonnia;
- rallentamento o agitazione psicomotoria;
- mancanza di energia o affaticabilità;
- sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati;
- ridotta capacità di pensare o di concentrarsi o indecisione;
- pensieri ricorrenti di morte o di suicidio, tentativo di suicidio o ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.

Questi sintomi devono manifestarsi per la maggior parte della giornata e/o quasi ogni giorno e devono permanere per due settimane o più.

Per attribuire una diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore è necessaria la presenza di un Episodio Depressivo Maggiore e l'assenza di un Episodio Maniacale.

Per la diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore deve essere, inoltre, presente un disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento lavorativo e sociale dell'individuo. Esso colpisce circa il 7% della popolazione generale negli Stati Uniti, nella forma più grave, e il 5% nella forma più lieve. Circa il 17%, invece, ha avuto almeno una volta un Episodio Depressivo Maggiore (Comer, 2017).

Un paziente su cinque affetto da malattia cardiovascolare o da insufficienza cardiaca presenta una comorbidità di Depressione Maggiore. L'incidenza di quest'ultima nella popolazione affetta da SCA supera di ben 3 volte quella nella popolazione generale. I pazienti affetti da questa comorbidità hanno il doppio di probabilità di sviluppare eventi avversi cardiovascolari maggiori; l'incidenza è equivalente a quella di pazienti che presentano fattori di rischio tradizionali come diabete o ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (Cohen, Edmondson, & Kronish, 2015).

L'American Heart Association ha espresso nel 2014 la raccomandazione a considerare la depressione maggiore come un potenziale fattore di rischio di esiti avversi in pazienti con storia nota di SCA (Lichtman, et al., 2014).

In letteratura è stato dimostrato, inoltre, che una diagnosi di tipo categoriale della depressione sia maggiormente predittiva di outcome cardiaci sfavorevoli rispetto ad una valutazione dimensionale sintomatologica (Ossola, Gerra, De Panfilis, Tonna, & Marchesi, 2018).

Il meccanismo eziopatogenetico ipotizzato non è molto dissimile da quello svolto dallo stress psicosociale. Ovvero, è stato dimostrato che la depressione maggiore correla con un incremento dell'attivazione dei processi infiammatori, con la disfunzione del SNA ed infine con

la vasocostrizione coronarica, a cui a sua volta consegue un aumento del rischio di ischemia miocardica.

Vi sono ulteriori studi che associano inoltre la depressione ad un decremento dell'abbassamento pressorio fisiologico che si verifica durante le ore notturne; ciò incrementerebbe l'incidenza di ipertensione nel soggetto (Lichtman, et al., 2014).

Sembrerebbe svolgere un ruolo importante nel meccanismo eziopatogenetico della depressione anche l'assunzione di comportamenti disfunzionali da parte dei pazienti in quanto causano un peggioramento delle condizioni cliniche generali del paziente stesso. Questi tendono ad assumere stili di vita errati con maggior frequenza rispetto alla popolazione generale, conducendo una vita sedentaria, fumando e soprattutto non rispettando le prescrizioni dei farmaci cardiovascolari.

Tuttora però il meccanismo eziopatogenetico specifico che la depressione svolge sulle MCV risulta ancora da chiarire. Di conseguenza diventa difficile identificare sia una terapia farmacologica specifica che una terapia psicoterapeutica adatta a trattare la depressione con l'obiettivo secondario di ridurre simultaneamente nel paziente il rischio di eventi cardiovascolari. Un approccio che si sta adottando spesso negli ultimi anni, che sembra essere promettente, è l'approccio graduale in cui i pazienti prendono parte attivamente alle decisioni in merito alla terapia farmacologica e/o psicoterapeutica, per poi essere valutati ciclicamente in diversi follow-up; ciò consente di valutare se modificare o mantenere stabile la terapia basandosi sulla variazione della sintomatologia.

1.3.3 Stress lavoro correlato come meccanismo eziopatogenetico della sindrome coronarica acuta

Lo stress lavoro correlato (SLC) è definito come una condizione duratura in cui le richieste provenienti dall'ambiente lavorativo eccedono le capacità e le risorse fisiche, biologiche e psichiche dell'individuo.

I sintomi che vengono manifestati dai soggetti affetti da SLC possono essere categorizzati in quattro gruppi:

- organizzativi: assenteismo, difficoltà relazionali, bassa qualità delle prestazioni, problemi disciplinari o cambio mansione;
- comportamentali: indecisione e insicurezza, incremento di impulsività, riduzione di capacità di giudizio, suscettibilità, difficoltà nelle relazioni, aumento della diffidenza, tendenza all'isolamento;
- psicologici: difficoltà di concentrazione, stato ansioso, crisi di pianto o depressive, autocritica esagerata, cattivo umore, irritabilità;
- psicosomatici: disturbi dell'alimentazione, disturbi gastroenterici, disturbi cardiocircolatori, disturbi urogenitali, locomotori, dermatologici e/o disturbi del sonno.

Lo stress lavoro correlato è risultato correlato all'aumento del rischio di MCV nel 23% dei soggetti che risultano svolgere un lavoro con un alto indice di tensione lavorativa (Kivimäki, et al., 2012).

Lo SLC è caratterizzato da "tensione lavorativa", che si traduce in basso controllo in ambito di autorità decisionale e scarse opportunità di apprendimento.

Nella Figura 2 i modelli psicosociali di "Job Strain", "Effort-Reward Imbalance" e "Organizational Justice" mostrano come la "tensione lavorativa" sia correlata ad un incremento del rischio di malattie cardiovascolari. È possibile notare come gli individui che mostrano un'alta tensione lavorativa, un'ingiustizia organizzativa oppure uno squilibrio sforzo-ricompensa hanno maggiori probabilità di sviluppare SCA. Questo squilibrio si riflette sui fattori fisiologici che predispongono l'organismo allo sviluppo di MCV, come ipertensione, ipercolesterolemia, aumento del BMI ed assunzione di comportamenti disadattivi (Sara, et al., 2018).

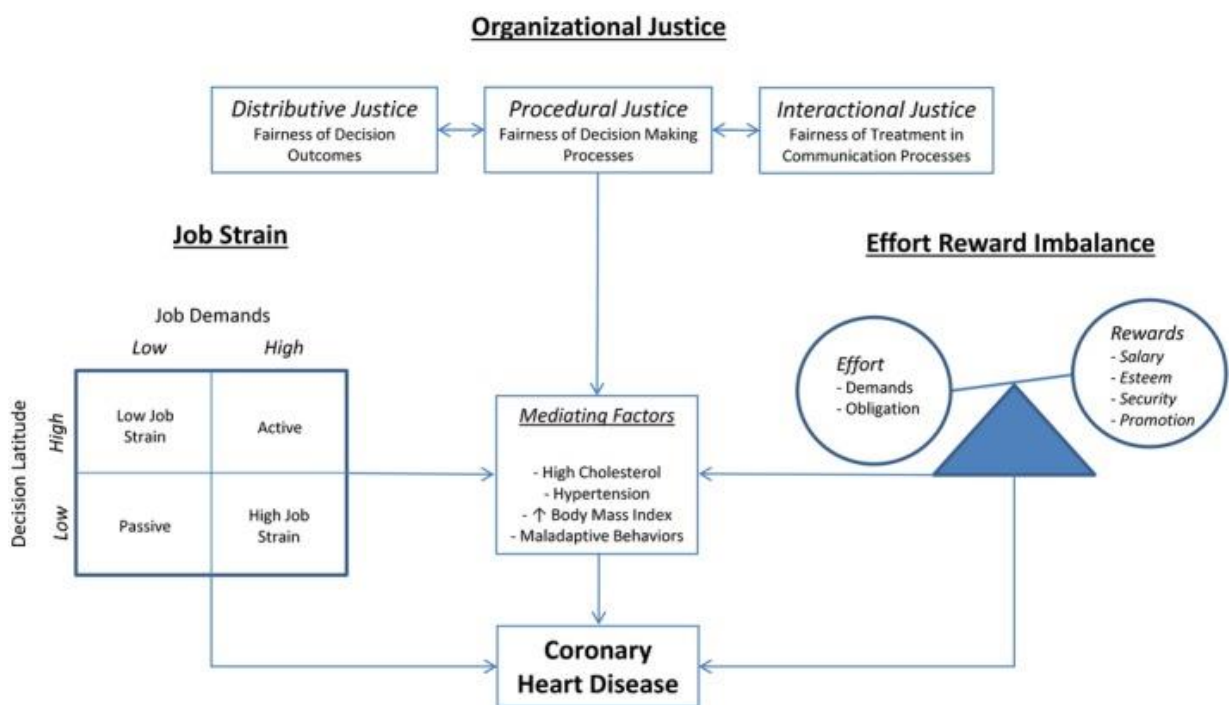


Figura 2. Modelli psicosociali di "Job Strain", "Effort-Reward Imbalance" e "Organizational Justice"¹ (Sara, et al., 2018).

¹ I modelli psicosociali di "Job Strain", "Effort-Reward Imbalance" e "Organizational Justice" mostrano come un'elevata "tensione lavorativa" sia un fattore di rischio per lo sviluppo di SCA.

Il meccanismo eziopatogenetico dello SLC sullo sviluppo della SCA è risultato essere sovrapponibile a quello sia dello stress psicologico che della depressione. In particolare, si è visto come esso agisce alterando la concentrazione di cortisolo nel sangue e determinando una progressione più rapida dell'aterosclerosi carotidea.

Nella Figura 3 sono stati schematizzati tutti i potenziali meccanismi eziopatogenetici dello stress da lavoro: dall'azione sul meccanismo coagulativo, alla stimolazione dell'attivazione piastrinica e dei fattori di coagulazione VII e VIII, all'incremento della produzione di citochine infiammatorie. Inoltre, lo stress lavoro correlato agisce sul SNA stimolando la secrezione di epinefrina e la reattività cardiovascolare ed infine svolge un ruolo fondamentale nella disregolazione dell'asse HPA, stimolando la secrezione di cortisolo da parte della corticale del surrene.

Lo stress lavoro correlato, come già visto in precedenza per lo stress psicosociale e la depressione, induce il paziente ad assumere comportamenti disadattivi (Sara, et al., 2018).

Tutti i suddetti meccanismi, elencati in precedenza, contribuiscono allo sviluppo della disfunzione endoteliale e dell'aterosclerosi.

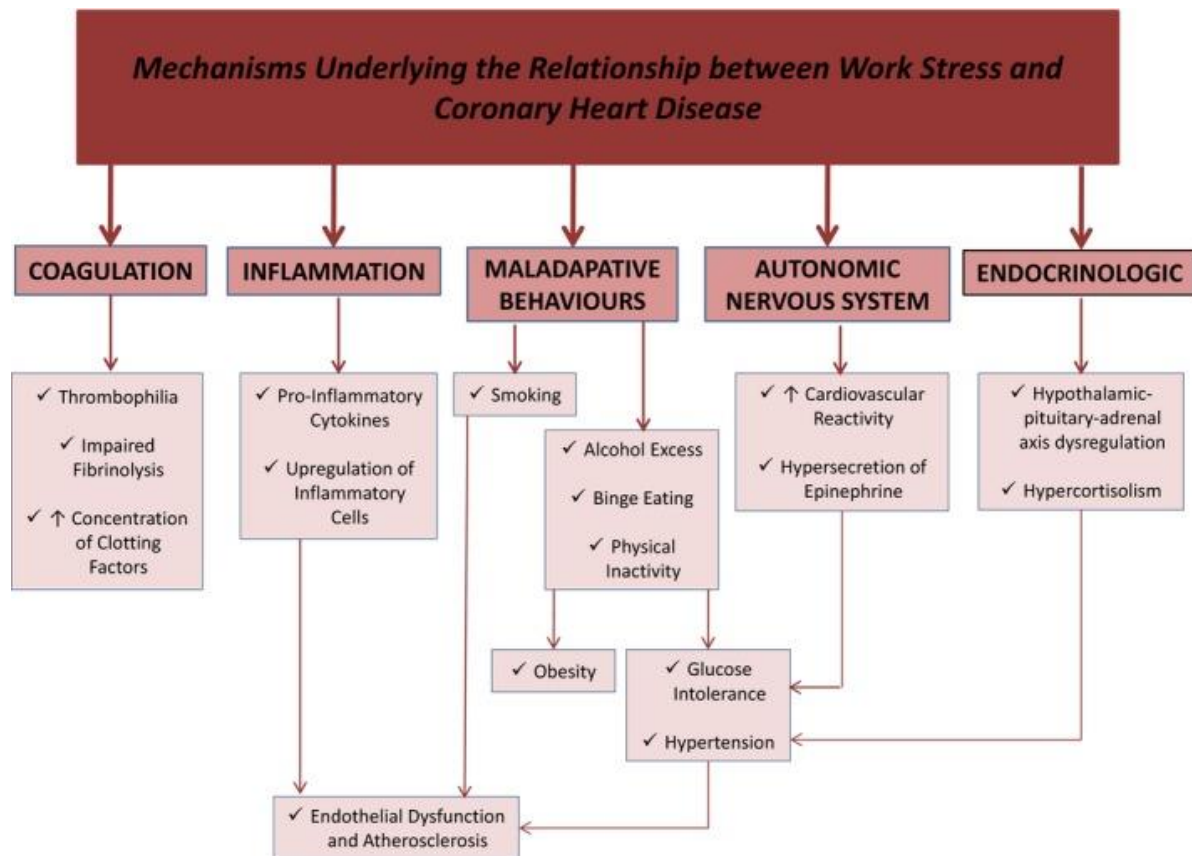


Figura 3. Meccanismi eziopatogenetici dello stress lavoro correlato sulla sindrome coronarica acuta (Sara, et al., 2018).

1.4 ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE

La *stress response* è costituita dall'attivazione di ambedue le componenti del sistema dello stress:

- l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse HPA)
- l'asse simpatico-adreno-midollare (asse SAM).

L'attivazione dell'asse HPA stimola il rilascio di glucocorticoidi, in particolare il cortisolo, noto come ormone dello stress. L'attivazione dell'asse SAM, invece, stimola la secrezione di catecolamine, quali noradrenalina e norepinefrina. Si tratta di molecole mediatrici che, andandosi a legare con i recettori specifici, sia in periferia che nel cervello, consentono al sistema di elicitare una risposta allo stress attraverso meccanismi fisiologici e

comportamentali, con lo scopo ultimo di promuovere l'adattamento dell'individuo ai cambiamenti ambientali, come evidenziato dalla Figura 4.

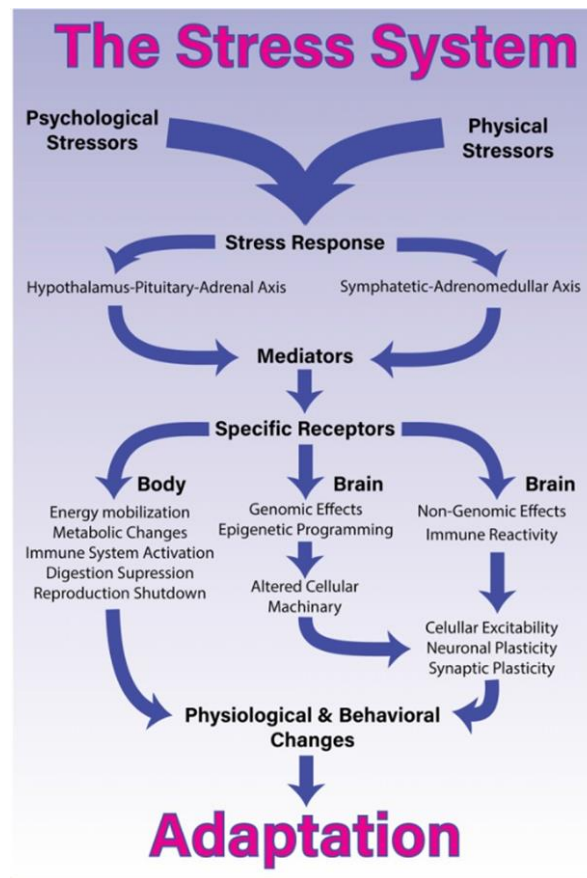


Figura 4. Cambiamenti fisiologici e comportamentali del sistema di risposta allo stress (Leistner & Menke, 2020).

Il ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è cruciale in questo tipo di risposta, ma se stimolato frequentemente o in modo prolungato esso può comportare cambiamenti dannosi all'organismo.

In presenza di uno stimolo stressogeno il sistema reagisce fisiologicamente attivando l'asse HPA in corrispondenza del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN), il quale riceve afferenze dirette dal nucleo centrale dell'amigdala e indirette dal nucleo del letto della stria terminale (Tafet & Nemeroff, 2016).

I neuroni parvocellulari del PVN secernono l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), il quale va a legarsi ai recettori specifici CRHR1 nel PVN, stimolando di conseguenza il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte delle cellule dell'ipofisi anteriore. L'ACTH viene poi ad essere rilasciato nel flusso sanguigno così da raggiungere la corteccia delle ghiandole surrenali, a livello delle quali agisce stimolando il rilascio di glucocorticoidi (GC). Sono proprio questi ultimi ad essere responsabili dell'attivazione del meccanismo di feedback negativo dell'asse HPA. È il legame tra glucocorticoidi e recettori specifici per i glucocorticoidi (GR), localizzati nell'ippocampo, a determinare l'attivazione dei neuroni GABAergici, i quali, proiettando a loro volta al PVN, svolgono una funzione inibitoria sull'asse HPA, quindi inibendo la biosintesi di CRH e ACTH (Leistner & Menke, 2020).

L'attivazione cronica dell'asse HPA ha come conseguenza un aumento del grasso addominale, ipertensione, attivazione del sistema immunitario, in particolare stimolando l'attività dei macrofagi, con conseguente secrezione di agenti pro-infiammatori (Leistner & Menke, 2020).

Oltre i recettori CRHR di tipo 1, esistono anche i recettori di tipo 2 (CRHR2), responsabili di una risposta di tipo adattativo, ma che, se alterati, possono portare all'aumento dell'incidenza degli effetti dannosi causati dallo stress e dei disturbi mentali ad esso associati (Gresack, et al., 2010). A tal proposito, è stato dimostrato che l'attivazione che i recettori CRHR2 hanno sull'organismo determina sia effetti ansiolitici che di assunzione di strategie di coping efficaci (Leonard & Myint, 2009).

In condizioni di stress cronico invece, i recettori CRHR1 vanno incontro ad un fenomeno di desensibilizzazione al CRH con conseguente sensibilizzazione dei recettori dell'arginina vasopressina (AVP). Entrambi pertanto agiscono sul sistema aumentando il rilascio di ACTH e GC quindi attivando cronicamente il sistema dello stress.

1.5 CORTISOLO

Il cortisolo, come spiegato nel paragrafo precedente, è sintetizzato dalla zona fascicolata delle ghiandole surrenali sotto il controllo dell'asse HPA, a partire dall'enzima CYP11A1.

La concentrazione massima di cortisolo nel sangue si ha tra le 7.00 e le 8.00 del mattino, per poi diminuire durante la giornata.

Il cortisolo, in sinergia con il SNA parasimpatico, stimola l'attivazione piastrinica e la produzione di fibrinogeno epatico, determinando un meccanismo di ipercoagulabilità del sangue. È proprio il medesimo meccanismo che sembra contribuire quindi alla destabilizzazione della placca aterosclerotica. La produzione cronica di tale glucocorticoide, a causa della stimolazione cronica del sistema dello stress, è responsabile dell'insulino-resistenza, dell'ipertensione, della formazione di adiposità viscerale e della dislipidemia. L'ipercortisolismo endogeno, pertanto, aumenta nei pazienti di 4 volte il rischio di mortalità per malattia cardiovascolare (Levine, et al., 2021).

Ulteriori studi hanno dimostrato come il cortisolo svolga un ruolo cruciale anche nel rimodellamento cardiaco, a causa dell'attivazione dei recettori mineralcorticoidi (MR), poiché provoca sia una fibrosi miocardica interstiziale che l'apoptosi dei miociti (Conti, 2010).

1.6 OBIETTIVI DELLO STUDIO STRESS-ACS-ACTION

Lo studio *Stress-ACS-Action* consiste in una collaborazione tra l'Istituto di Clinica Psichiatrica e l'U.O. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma e ha come obiettivo quello di indagare il possibile ruolo patogenetico dello stress cronico e dello stress lavoro correlato nell'incidenza della sindrome coronarica acuta. Come abbiamo visto in letteratura, infatti, è stato ampiamente dimostrato che le condizioni psicologiche dei pazienti

(depressione, distress, disturbi d'ansia, stress lavoro correlato) correlano in modo significativo con l'incremento del rischio di sviluppare SCA. Pertanto, gli obiettivi generali dello studio consistono nel confrontare i livelli di cortisolo nei capelli dei pazienti con diverso grado di severità di eventi cardiovascolari avversi; nel confrontare i livelli del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) sierico e nella somministrazione di questionari standardizzati psichiatrici ed inerenti alla medicina del lavoro, ed infine, nella misurazione della correlazione tra tutti questi fattori.

In particolare, la parte che concerne questo progetto di tesi consiste nell'eseguire una valutazione psichiatrica dei pazienti reclutati, mediante somministrazione di questionari valutativi standardizzati psichiatrici, con lo scopo di rilevare i seguenti dati clinici:

- stress lavoro correlato (questionario ISPESL-HSE);
- sintomi ansioso-depressivi (HADS);
- diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore (PHQ-9);
- diagnosi di ansia di tratto (STAI-Y2);
- risposta stressante secondaria ad eventi recenti (K10).

Lo scopo del seguente studio è di verificare l'esistenza di una differenza significativa, relativamente all'esposizione a fattori di stress psicosociale cronico, tra i tre gruppi:

1. pazienti affetti da SCA di tipo 1;
2. pazienti affetti da malattia coronarica stabile;
3. pazienti ambulatoriali con almeno due fattori di rischio per malattia cardiovascolare, senza storia nota di SCA.

Nello specifico si prefigge i seguenti obiettivi:

- verificare se vi è una differenza significativa nella manifestazione dei livelli di stress lavoro correlato tra i pazienti appartenenti ai tre diversi gruppi;

- verificare se l'incidenza di Depressione Maggiore sia maggiore per i pazienti affetti da SCA rispetto ai pazienti affetti da malattia coronarica stabile ed ai controlli;
- verificare se esiste una differenza statistica rilevante nella manifestazione dei sintomi ansioso-depressivi tra i tre gruppi di pazienti;
- verificare l'esistenza di una differenza significativa dei livelli di ansia di tratto e di distress tra i pazienti dei tre diversi gruppi.

Inoltre, lo stesso studio presenta anche una parte prospettica di follow-up a 6 mesi per tutte le tre coorti di pazienti. Pertanto, analizzeremo anche l'andamento temporale dei sintomi relativi al disturbo d'ansia, allo stress lavoro correlato, al distress e ai sintomi depressivi, nei tre diversi gruppi, per vedere se e come l'incidenza di tali patologie si modifica nel tempo in ciascun gruppo di pazienti. L'obiettivo, inoltre, è anche quello di verificare se esiste un effetto del gruppo di appartenenza sull'andamento temporale di tali patologie, ovvero se l'essere affetto da sindrome coronarica acuta incide sull'andamento nel tempo dei sintomi, indagati in precedenza.

2 MATERIALI E METODI

2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

I pazienti arruolati in questo studio presentano un diverso grado di severità di malattia cardiovascolare, pertanto sono stati suddivisi in tre gruppi:

1. pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) di tipo 1 (STEMI o NSTEMI);
2. pazienti con malattia coronarica stabile (CAD);
3. gruppo di controllo.

I soggetti appartenenti ai primi due gruppi sono pazienti che nelle 24/48 ore precedenti sono stati ricoverati presso l'U.O. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma. Invece, il gruppo di controllo è costituito da pazienti ambulatoriali che presentano fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ma senza storia di coronaropatia nota.

Si tratta di uno studio multicentrico osservazionale caso controllo con una parte prospettica di follow-up a 6 mesi per le tre coorti di pazienti, approvato dal Comitato Etico AVEN.

La rappresentazione schematica del disegno dello studio appena descritto è rappresentata in Figura 5.

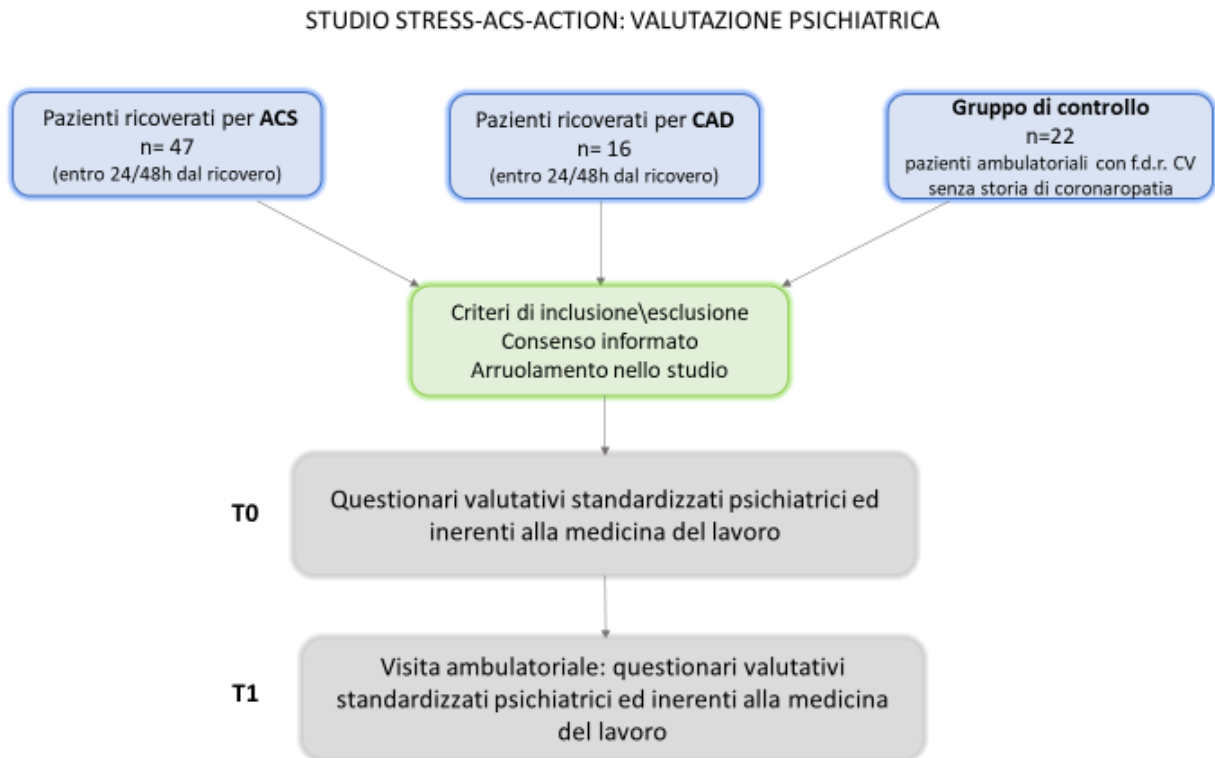


Figura 5. Disegno dello studio Stress-ACS-Action (valutazione psichiatrica).

2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ DEL CAMPIONE

I pazienti che possono essere selezionati come campione dello studio *Stress-ACS-Action* devono essere ricoverati, a partire dal 1° settembre 2021, presso l'U.O. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

I pazienti devono presentare i seguenti criteri di inclusione:

- età compresa tra 18 e 74 anni;
- deve essere possibile prelevare dal paziente un campione di capello ad almeno 3 cm dal vertice posteriore dello scalpo;

- SCA di tipo 1, sia STEMI che NSTEMI, entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi e sottoposti a rivascolarizzazione coronarica per via percutanea;
- cardiopatia ischemica stabile (CAD), quindi pazienti che sono ricoverati in attesa di esecuzione di uno studio coronografico e sottoposti ad angioplastica coronarica per manifestazione clinica tipica con dolore toracico, oppure test di ischemia positivo anche se in assenza di segno di infarto miocardico;
- i controlli devono invece essere pazienti ambulatoriali sottoposti a visita cardiologica associata ad ecocardiografia, che presentano almeno 2 fattori di rischio cardiovascolare, tra cui: ipertensione, familiarità per MCV o fumo attivo, ma che non hanno storia di coronaropatia, eventi ischemici cerebrali o periferici.

I criteri di esclusione, invece, sono:

- età inferiore a 18 anni oppure superiore a 74 anni;
- incapacità di esprimere il consenso informato;
- utilizzo di tinture per capelli o di prodotti a base di cortisolo negli ultimi 12 mesi;
- ricovero per SCA o ictus negli ultimi 12 mesi;
- terapia farmacologica con corticosteroidi negli ultimi 6 mesi;
- Sindrome di Cushing;
- Sindrome di Addison;
- pazienti che necessitano di intervento cardiocirurgico;
- pazienti con severa depressione della frazione di eiezione (FEVS<30%) nota o scompenso
- cardiaco delle classi NYHA III e IV;
- pazienti con insufficienza renale avanzata o in dialisi;
- stato di gravidanza;

- impossibilità del prelievo di un campione di capello ad almeno 3 cm dal vertice posteriore dello scalpo.

Lo studio è stato proposto ai pazienti in seguito alla loro stabilizzazione clinica, non durante la manifestazione clinica acuta della patologia.

2.3 DATI CLINICI

I dati clinici da rilevare nello studio Stress-ACS-Action finalizzati alla valutazione psichiatrica sono di seguito elencati:

- Questionario Strumento Indicatore validato modello ISPESL-HSE per la valutazione dello stress lavoro-correlato;
- questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) per diagnosticare l'eventuale presenza di sintomi ansioso-depressivi;
- questionario *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD), in particolare il modulo PHQ-9 con l'obiettivo di diagnosticare un Episodio Depressivo Maggiore (EDM);
- questionario *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y2) per la diagnosi di ansia di tratto;
- questionario *Kessler Psychological Distress Scale* (K10) per individuare la presenza di una risposta stressante secondaria ad eventi recenti.

Tutte le scale utilizzate sono state tradotte in italiano e validate sia su soggetti sani che in popolazioni cliniche (Ossola, et al., 2015), (Carrà, et al., 2011) e (Pietrantonio, De Gennaro, Di Paolo, & Solano, 2003).

Ai precedenti dati occorre aggiungere anche altri dati clinici, che non saranno però oggetto di analisi nel medesimo elaborato, bensì saranno analizzati dall'U.O. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma:

- campione di capello prelevato durante la visita cardiologica;
- prelievo ematico per misurare i livelli di BDNF e cortisolo nel sangue;
- ecocardiografia.

Tali dati devono essere raccolti inizialmente durante la prima visita cardiologica e, successivamente, la loro rilevazione deve essere ripetuta nel follow-up a 6 mesi.

2.4 QUESTIONARIO STRUMENTO INDICATORE MODELLO ISPEL-HSE

Il Questionario Strumento Indicatore modello ISPEL-HSE fa parte delle tecniche di valutazione soggettiva dello stress lavoro-correlato. Si tratta di un questionario facilmente somministrabile, la cui validazione è stata effettuata nella versione originale inglese su un campione costituito da oltre 26.000 lavoratori. Il questionario permette di effettuare confronti sia tra gruppi omogenei presenti all'interno della stessa azienda che tra aziende analoghe per dimensioni o per settore produttivo (Di Tecco, Ghelli, Iavicoli, Persechino, & Ronchetti, 2017).

Il medesimo questionario può essere somministrato ad ogni tipo di categoria di lavoratore.

Esso è composto da 35 item che consentono di indagare le condizioni di lavoro generali del soggetto con l'obiettivo ultimo di identificare potenziali fattori di stress. I 35 item corrispondono ai 6 fattori di rischio definiti dal modello *Management Standards*: domanda, controllo, supporto, relazioni, ruolo ed infine cambiamento (Di Tecco, Ghelli, Iavicoli, Persechino, & Ronchetti, 2017).

Gli item da 1 a 23 consentono l'attribuzione di una frequenza a ciascuna affermazione relativa al proprio lavoro negli ultimi 6 mesi: "Mai", "Raramente", "Qualche volta", "Spesso", "Sempre". Invece gli item da 24 a 35 presentano una diversa scala di risposta che consente al soggetto di manifestare il proprio accordo\disaccordo con le affermazioni proposte: "Fortemente in disaccordo", "Disaccordo", "Né d'accordo né disaccordo", "D'accordo" e "Fortemente in accordo".

Il punteggio totale va da un minimo di 35 punti a un massimo di 175.

I punteggi sono suddivisi in quattro livelli, corrispondenti ad un diverso livello di prestazione lavorativa:

- 35-62: necessità immediata di interventi correttivi;
- 63-104: evidente necessità di interventi correttivi;
- 105-146: buon livello di prestazione lavorativa;
- 147-175: ottimo livello di prestazione lavorativa.

2.5 HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Il questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) è impiegato in clinica con lo scopo di individuare l'eventuale presenza di sintomi ansioso-depressivi.

L'HADS è costituito da 14 item, le cui risposte vengono fornite su una scala Likert a 4 punti: "Per la maggior parte del tempo", "Per molto tempo", "A volte", "Mai" (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002).

Gli item negativi indagano i sintomi d'ansia; mentre gli item positivi i sintomi depressivi.

Poiché i sintomi somatici sono frequentemente manifesti nei soggetti affetti da depressione o disturbi di ansia, che tendono appunto a manifestare comorbidità di tipo internistico, la scala

Likert adottata è stata appositamente realizzata per questa tipologia di pazienti, così da evitare che tale aspetto possa influire alterando la diagnosi. Per tale motivo il questionario non pone domande riguardanti lamentele somatiche di vario tipo, come ad esempio dolore epigastrico o sintomi di tipo cardiologico (Smarr & Keefer, 2011). Il punteggio totale è calcolato eseguendo la somma dei punteggi di ciascun item, divisi in due sottoscale diversificate per i sintomi depressivi e per quelli ansiosi.

Il range del punteggio totale è compreso tra 0 e 21 per ciascuna sottoscala, ed è così suddiviso per classificare i diversi livelli di gravità:

- 1-7: assente;
- 8-10: sintomi depressiva\ansiosi leggeri;
- 11-15: sintomi depressivi\ansiosi moderati;
- ≥ 16 sintomi depressivi\ansiosi gravi.

2.6 PRIMARY CARE EVALUATION OF MENTAL DISORDERS

Il questionario *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD) ha lo scopo di diagnosticare un Episodio Depressivo Maggiore (EDM) basandosi sui criteri di diagnosi di depressione del DSM-5. Il modulo di cui ci si avvale nello studio *Stress-ACS-Action* è quello PHQ-9. Esso è composto da 9 item, la cui risposta viene fornita su una scala Likert a 4 punti (Arroll, et al., 2010).

Il punteggio attribuito a ciascun item va da 0 (per niente) ad un massimo di 3 (quasi tutti i giorni). Il punteggio totale massimo è di 27.

La classificazione dei punteggi permette di evidenziare sia il cut-off corrispondente alla depressione di rilevanza clinica (punteggio = 10), sia di classificare i diversi livelli di gravità:

- 0-4 = Assente
- 5-9 = Depressione sottosoglia
- 10-14 = Depressione maggiore lieve
- 15-19 = Depressione maggiore moderata
- ≥ 20 = Depressione maggiore severa

2.7 STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY

Il questionario *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y2) permette di identificare l'ansia di tratto, intesa come la tendenza stabile di un soggetto a rispondere in modo ansioso a diverse situazioni, che si diversifica dall'ansia di stato, in quanto quest'ultima è intesa invece come stato emozionale transitorio.

Il questionario tende a misurare quanto il soggetto è ansioso indipendentemente dalla situazione attuale. Viene utilizzato in clinica per diagnosticare l'ansia e distinguerla dalla sindrome depressiva (Spielberger, 1989).

Il modulo Y dello STAI è composto da 20 item classificati su una scala Likert a 4 punti: "Quasi mai", "A volte", "Spesso" e "Quasi sempre".

Il punteggio totale, da 20 a 80, più è alto più corrisponde ad un maggior stato di ansia del soggetto; il punteggio cut-off corrisponde a 40

La classificazione dei punteggi corrispondenti ai diversi livelli di gravità è la seguente:

- 40-50: forma lieve;
- 50-60: moderata;
- 60-80: forma grave.

2.8 KESSLER PSYCHOLOGICAL DISTRESS SCALE

La *Kessler Psychological Distress Scale* (K10) viene adoperata in contesti clinici per indagare un'eventuale presenza di una risposta stressante secondaria ad eventi recenti; il periodo preso in esame è relativo alle 4 settimane precedenti la somministrazione del questionario (Andrews & Slade, 2001).

La K10 è costituita da 10 item su una scala Likert a 5 punti, ovvero: "Nemmeno una volta", "Poche volte", "Diverse volte", "Quasi sempre" e "Sempre".

È stato stabilito come cut-off il punteggio totale pari a 20, il quale si è dimostrato essere identificativo della popolazione di interesse clinico e valido anche per i soggetti con età superiore a 65 anni o che presentano comorbidità internistiche.

La classificazione dei diversi livelli di gravità della risposta di stress secondaria ad eventi recenti è la seguente:

- 10-15 = Distress basso
- 16-21 = Distress moderato
- 22-29 = Distress alto
- 30-50 = Distress severo

2.9 ANALISI STATISTICHE

Delle variabili continue, utilizzate nelle analisi statistiche condotte, ne è stato calcolato il valore medio \pm deviazione standard (SD); invece per quanto riguarda le variabili categoriali, esse sono state espresse sotto forma di frequenza e relative percentuali di distribuzione per ciascun gruppo. Le suddette variabili sono state confrontate tra i tre gruppi di pazienti (ACS, CAD e controlli) avvalendosi delle seguenti statistiche:

- analisi della varianza univariata ad una via (ANOVA), per le variabili continue (età, ISPESL-HSE, K10, STAI-Y2, PHQ-9, HADS);
- test del Chi-quadrato di Pearson a due vie per le variabili categoriali (genere, PHQ-9 categoriale).

Abbiamo visualizzato i risultati relativamente alle variabili categoriali in tabelle di contingenza.

Abbiamo eseguito un T test per campioni appaiati per valutare se ci fosse una differenza statisticamente significativa tra i punteggi dalla baseline al follow-up dopo 6 mesi.

Per valutare l'effetto del gruppo sull'andamento temporale dei punteggi ai singoli questionari, dalla baseline al follow-up, è stata eseguita un'ANOVA a misure ripetute.

Per tutte le analisi eseguite è stato considerato come significativo un p value ≤ 0.05 .

Le analisi sono state eseguite servendosi del software SPSS (Statistical Package for Social Science).

3 RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

La popolazione reclutata per questo studio è costituita da un totale di 85 soggetti, così suddivisi per gruppo:

- ACS: 47 pazienti affetti da sindrome coronarica acuta;
- CAD: 16 pazienti affetti da malattia coronarica;
- gruppo di controllo: 22 pazienti ambulatoriali con fattori di rischio per malattia cardiovascolare.

La popolazione è composta da 73 maschi e 12 femmine.

Nella Tabella 1 sono mostrate tutte le variabili descrittive della popolazione alla baseline.

Tabella 1. Caratteristiche alla baseline della popolazione, divisa in tre gruppi (ACS, CAD e controlli).

	ACS		CAD		CONTROLLI		F	p value
	mean	sd	mean	sd	mean	sd		
Età	58,787	9,8244	65,688	7,989	53,000	13,176	6,779	0,002
ISP_{baseline}	80,789	18,713	76,615	14,373	74,150	21,211	0,872	0,423
K10_{baseline}	19,268	6,249	18,312	5,918	17,273	5,709	0,793	0,456
STAI_{baseline}	40,432	10,712	39,937	7,523	38,450	8,544	0,819	0,445
PHQ_{tot_baseline}	15,351	4,473	14,467	3,662	14,222	5,185	0,456	0,636
HADS_{anx_baseline}	14,421	3,374	14,062	3,087	13,667	3,568	0,343	0,711
HADS_{dep_baseline}	12,974	3,590	12,125	2,553	11,762	2,166	1,188	0,311
	n	%	n	%	n	%	Chi_sq	p value
Genere (M)	60	88,2	27	93,1	24	72,7	6,064	0,048
Genere (F)	8	11,8	2	6,9	9	27,3		
Depressione PHQ-9_{cat}								
Non depresso	56	93,3	21	87,7	28	96,6	2,744	0,601
Depressione minore	2	3,3	2	8,3	0	0		
Depressione maggiore	2	3,3	1	4,2	1	3,4		

Mean= media; sd= deviazione standard; F= rapporto F; Chi_sq= chi quadrato; n= frequenza; %=percentuale delle proporzioni delle frequenze.

Dalle analisi descrittive da noi eseguite l'età media è risultata essere significativamente diversa (p value= 0,002) tra i tre gruppi. Il gruppo CAD presenta una media di 65,7 anni ($\pm 7,989$), nettamente maggiore rispetto a quella degli altri due gruppi, rispettivamente di 58,8 ($\pm 9,82$) anni per gli ACS e 53 ($\pm 13,17$) per i controlli.

Inoltre, i tre gruppi sono risultati significativamente diversi (p value= 0,048) anche per genere.

Il gruppo ACS è costituito dall'88,2% dal genere maschile e dall'11,8% dal genere femminile. Il

gruppo CAD, invece, presenta il 93,1% di soggetti maschi, contro solo il 6,9% di femmine. Il gruppo di controllo, infine, è caratterizzato dal 72,7% di maschi e dal 27,3% di soggetti di genere femminile.

Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i tre gruppi, alla baseline, per quanto concerne il punteggio totale ai seguenti questionari valutativi: ISPEL-HSE, K10, STAI-Y2, PHQ-9 totale, HADS-ansia, HADS-depressione, ed infine, anche al PHQ-9 categoriale.

Possiamo, pertanto, concludere affermando che i tre gruppi di pazienti (ACS, CAD e controlli) differiscono significativamente tra loro solo per età e genere.

Abbiamo eseguito, successivamente, una correlazione di Pearson tra le seguenti variabili, rilevate alla baseline: età, ISPEL-HSE, K10, STAI, PHQ-9, HADS. I test sono risultati essere tutti correlati tra loro, come ci si aspetterebbe, ma non è risultata esserci nessuna correlazione significativa tra nessuno di essi e l'età.

3.2 RISULTATI QUESTIONARIO STRUMENTO INDICATORE MODELLO ISPEL-HSE

Abbiamo raccolto i punteggi totali dei questionari "Strumento Indicatore modello ISPEL-HSE" in 71 pazienti, così suddivisi per gruppo: 38 pazienti ACS, 13 pazienti CAD e 20 controlli.

Il punteggio medio è risultato essere equivalente a 80,789 ($\pm 18,713$) per pazienti ACS, 76,615 ($\pm 14,373$) per pazienti CAD e 74,150 ($\pm 21,211$) per i controlli, come rappresentato nel boxplot in

Figura 6. Nonostante si evinca un punteggio medio leggermente inferiore per il gruppo di controllo, le analisi statistiche condotte non hanno rilevato alcuna differenza significativa (p value= 0,42) tra i tre gruppi alla baseline.

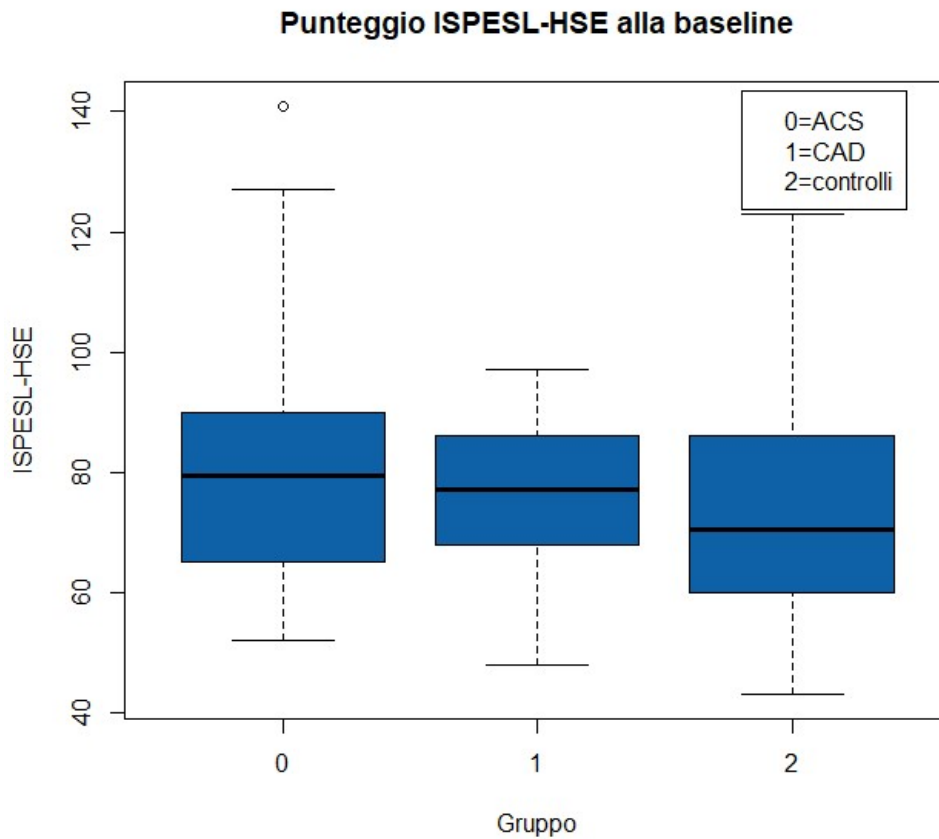


Figura 6. Boxplot dei punteggi medi di ISPEL-HSE a T0 per ciascun gruppo (ACS, CAD e controllati).

Successivamente, abbiamo eseguito un T test per campioni appaiati per confrontare i punteggi medi, ottenuti nei tre gruppi alla baseline, con quelli ottenuti al follow-up dopo 6 mesi. La variazione da T0 a T1 è risultata non significativa.

3.3 RISULTATI HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Abbiamo raccolto i punteggi totali forniti dal questionario HADS relativamente a 75 pazienti, così suddivisi per gruppo: 38 pazienti ACS, 16 pazienti CAD e 21 controllati.

Di seguito sono elencati i punteggi medi, alla baseline, per ciascuna sottoscala:

- HADS-ansia ha evidenziato una media di 14,421 ($\pm 3,374$) per i pazienti ACS, una media di 14,062 ($\pm 3,087$) per il gruppo CAD ed infine un punteggio medio di 13,667 ($\pm 3,568$) per i controlli;
- HADS-depressione, invece, ha evidenziato punteggi medi di 12,974 ($\pm 3,59$) nel gruppo ACS, di 12,125 ($\pm 2,553$) nel gruppo CAD e di 11,762 ($\pm 2,166$) nei controlli.

Ambedue le sottoscale sono risultate essere, alla baseline, non significativamente diverse nei tre gruppi.

Successivamente, abbiamo eseguito un T test per campioni appaiati per confrontare i punteggi medi, ottenuti nei tre gruppi alla baseline, con quelli ottenuti al follow-up dopo 6 mesi per entrambe le sottoscale. La variazione da T0 a T1 è risultata essere significativa (p value= 0,01) per quanto concerne il questionario HADS-ansia, come rappresentato in Figura 7.

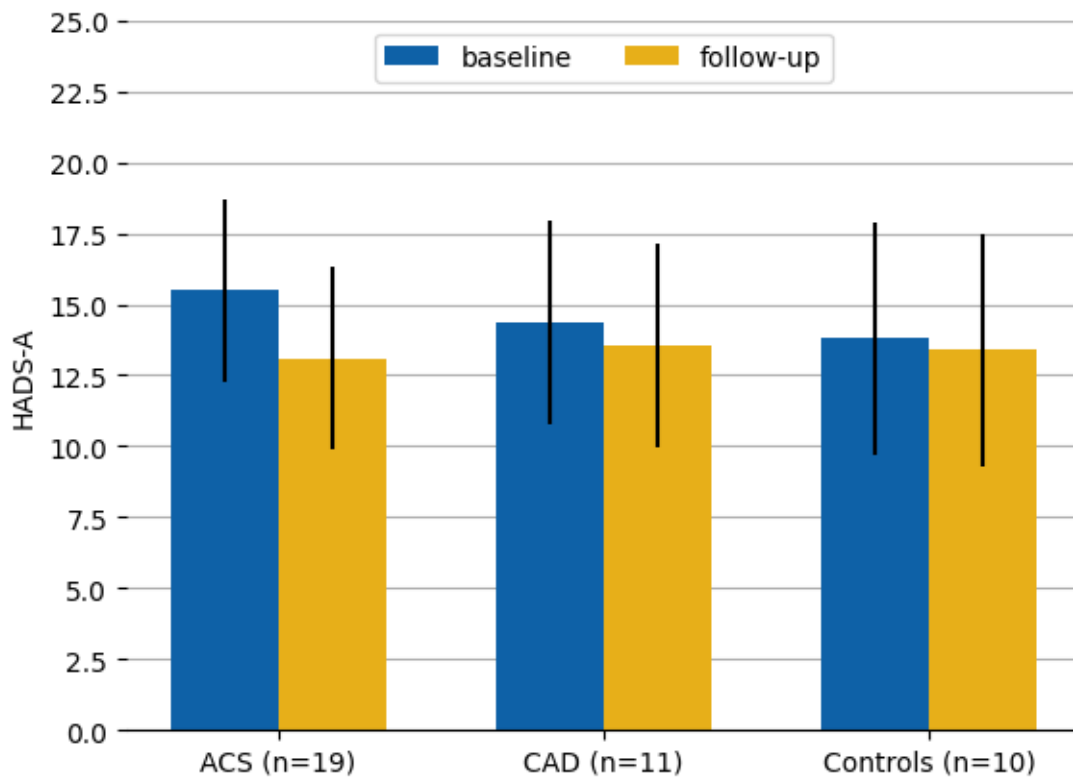


Figura 7. Andamento temporale dei punteggi medi dell'HADS-ansia in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).

Inoltre, abbiamo individuato un trend per cui il gruppo di appartenenza è risultato esercitare un effetto sull'andamento temporale dei punteggi dell'HADS-depressione. Tale effetto è risultato permanere anche se controllato per età e genere. Come mostrato nella Figura 8, i controlli hanno ottenuto un punteggio significativamente più alto nel tempo.

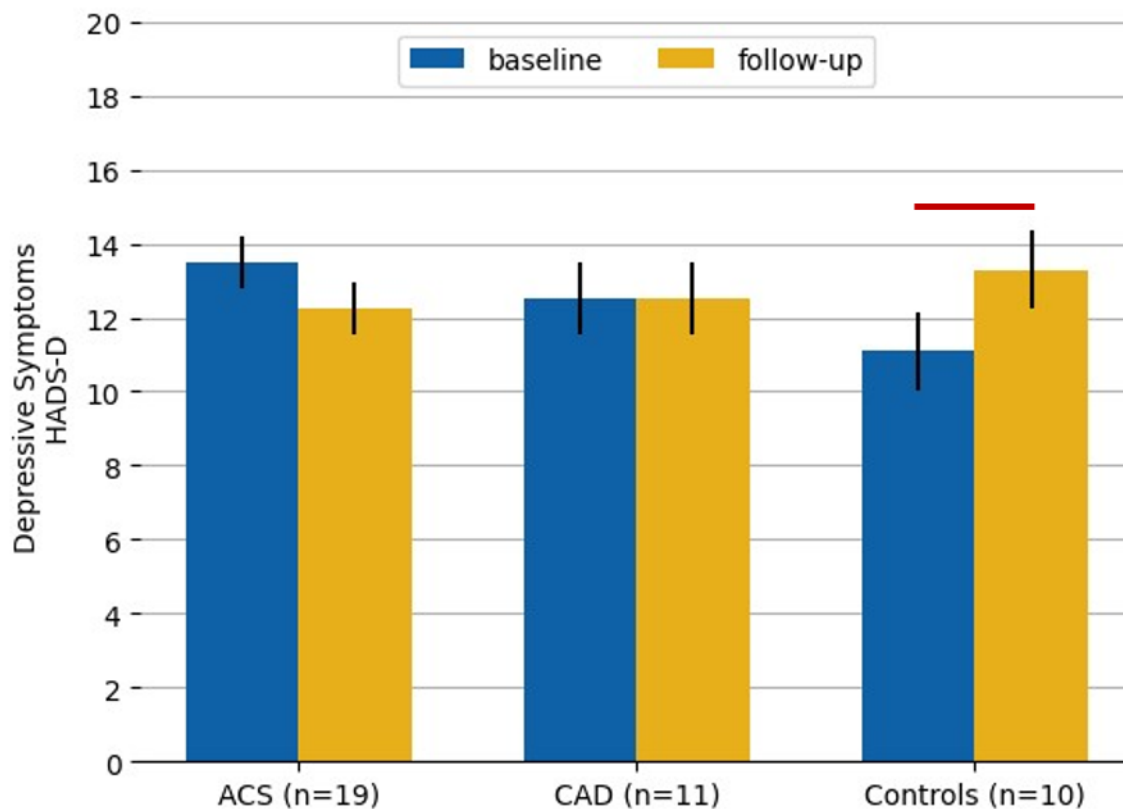


Figura 8. Andamento temporale del punteggio di HADS-depressione in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli)².

3.4 RISULTATI PRIMARY CARE EVALUATION OF MENTAL DISORDERS

Abbiamo calcolato il punteggio totale relativo al questionario PHQ-9 in 70 pazienti, così suddivisi per gruppo: 37 pazienti ACS, 15 pazienti CAD e 18 controlli.

Il punteggio medio totale del PHQ-9 è risultato essere equivalente a: 15,351 ($\pm 4,473$) nel gruppo ACS, 14,467 ($\pm 3,662$) nel gruppo CAD, ed infine, 14,222 ($\pm 5,185$) nel gruppo dei controlli.

² Il barplot mostra i punteggi medi ottenuti al questionario HADS (sottoscala relativa ai sintomi depressivi) alla baseline (colorata in blu), confrontati con i punteggi medi al follow-up (colorati in giallo). La linea in rosso indica che l'effetto del gruppo sull'andamento temporale dei punteggi è risultato significativo solo per i pazienti del gruppo di controllo.

Il punteggio di PHQ-9 totale, calcolato alla baseline, non è risultato significativamente diverso (p value= 0,636) tra i tre gruppi di pazienti.

Successivamente, abbiamo reputato necessario servirci della suddivisione in categorie del punteggio del PHQ-9, come stabilito dal DSM-5 per la diagnosi categoriale di depressione maggiore. Pertanto, abbiamo suddiviso il campione in tre gruppi: “Non depresso”, “Depressione minore” e “Depressione maggiore”.

Il gruppo ACS è costituito per il 93,3% da soggetti “Non depresso”, per il 3,3% da “Depressione minore” e per il restante 3,3% da soggetti in categoria “Depressione Maggiore”. Invece, i pazienti del gruppo CAD si distribuiscono per l’87,7% nella categoria “Non depresso”, per l’8,3% in quella “Depressione minore” e per il 4,2% nella categoria “Depressione Maggiore”. Il gruppo di controllo è caratterizzato dal 96,6% di soggetti “Non depresso” e per il restante 3,4% di soggetti nella categoria “Depressione Maggiore”.

Anche il PHQ-9 categoriale non è risultato significativamente diverso (p value= 0,601) in base al gruppo di appartenenza.

Abbiamo indagato un possibile effetto del gruppo di appartenenza sull’andamento temporale del punteggio ottenuto del PHQ-9 totale, ottenendo un trend per questo valore. Tale effetto, inoltre, è risultato permanere anche controllando per età e genere (p value= 0,022).

Sono risultati migliorare significativamente (p value= 0,007) nel punteggio PHQ-9 nel tempo solo i pazienti ACS, come mostrato nella Figura 9.

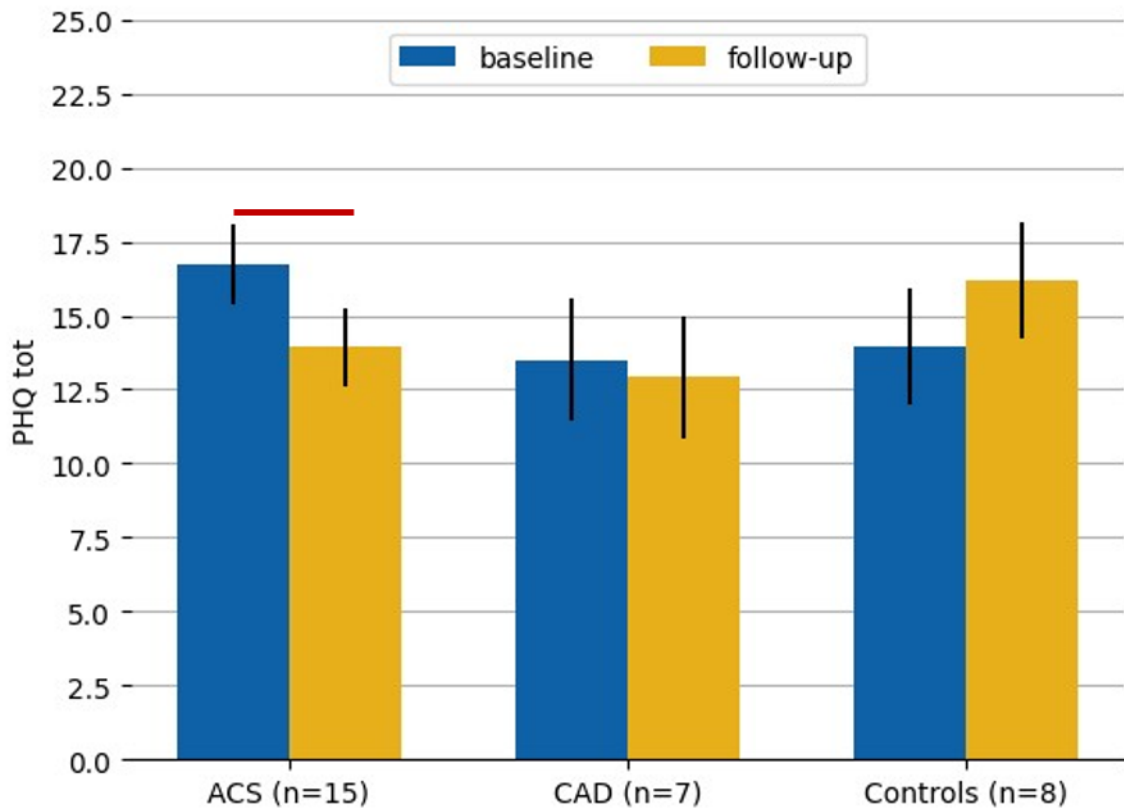


Figura 9. Andamento temporale del punteggio del PHQ-9 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli)³.

Abbiamo anche verificato se l'effetto del gruppo incidesse sull'andamento temporale, dalla baseline al follow-up, anche per il punteggio PHQ-9 categoriale, ma esso non è risultato essere statisticamente significativo. Tuttavia è opportuno sottolineare che abbiamo individuato 4 casi che nel tempo hanno cambiato categoria di appartenenza, come mostrato in Figura 10. Nello specifico, un paziente del gruppo ACS, che alla baseline era risultato "Non depresso", al follow-up è risultato appartenere alla categoria "Depressione minore". Il secondo paziente, facente parte del gruppo di controllo, che alla baseline era risultato "Non depresso", al follow-up ha

³ Il barplot mostra i punteggi medi ottenuti al questionario PHQ-9 alla baseline (colorata in blu), confrontati con i punteggi medi al follow-up (colorati in giallo). La linea in rosso indica che l'effetto del gruppo sull'andamento temporale dei punteggi è risultato significativo solo per i pazienti del gruppo ACS.

registrato un punteggio nettamente più elevato, spostandosi nella categoria “Depressione Maggiore”. Invece, il terzo e il quarto soggetto identificato, rispettivamente facenti parte del gruppo ACS e CAD, alla baseline erano stati classificati come “Depressione Maggiore”, mentre al follow-up hanno ottenuto una diminuzione del punteggio, classificandosi nella categoria “Depressione minore”.

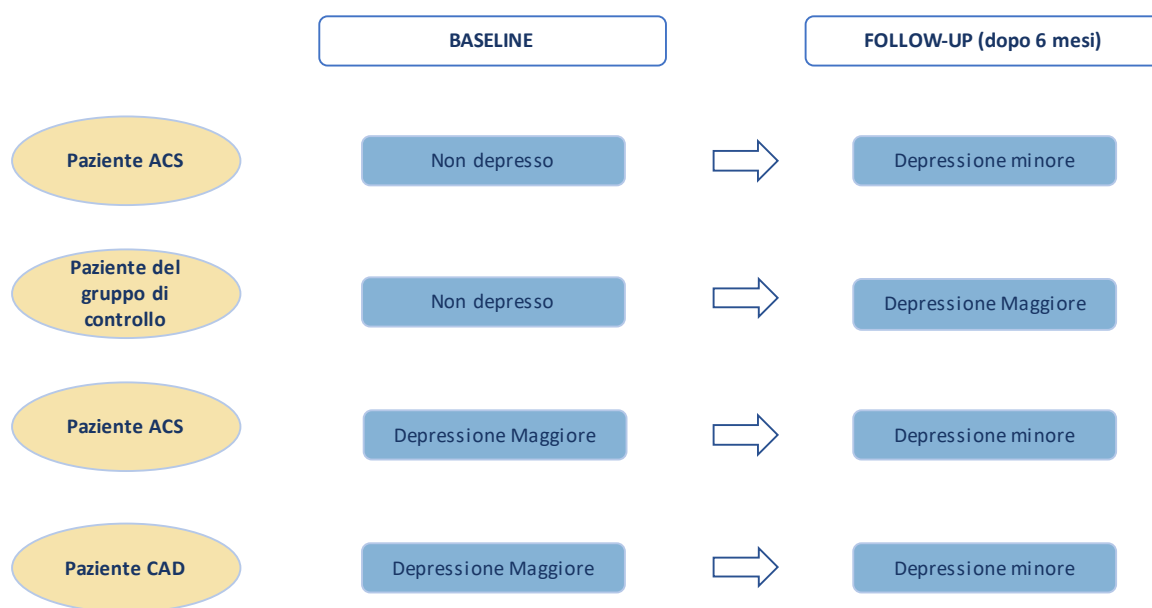


Figura 10. Evoluzione del PHQ-9 categoriale dalla baseline al follow-up per i 4 pazienti individuati.

3.5 RISULTATI STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY

Abbiamo calcolato il punteggio totale relativo al questionario STAI-Y2 in 73 pazienti, così suddivisi per gruppo: 37 pazienti ACS, 16 pazienti CAD e 20 controlli.

I punteggi medi ottenuti alla baseline al questionario STAI-Y2 sono risultati i seguenti: 40,432 ($\pm 10,712$) in ACS, 39,937 ($\pm 7,523$) in CAD e 38,450 ($\pm 8,544$) nel gruppo di controllo.

I tre gruppi di pazienti non sono risultati essere significativamente diversi (p value= 0,445) per quanto concerne il punteggio medio ottenuto al medesimo questionario alla baseline, come è possibile visualizzare graficamente nel boxplot nella Figura 11.

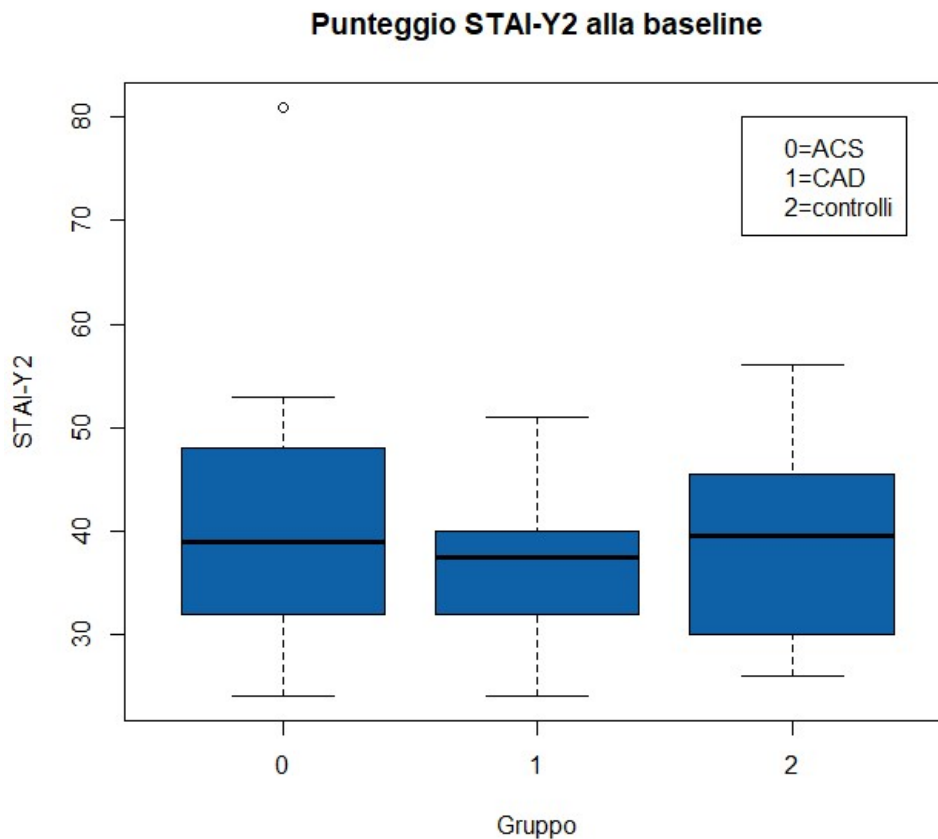


Figura 11. Boxplot delle medie dei punteggi di STAI-Y2 a T0 per i tre gruppi (ACS, CAD e controlli).

Abbiamo poi eseguito un T test per campioni appaiati per confrontare i punteggi medi ottenuti nei tre gruppi alla baseline con quelli ottenuti al follow-up dopo 6 mesi. La variazione da T0 a T1 è risultata non significativa. Di seguito, è presentato, in Figura 12, il barplot relativo all'andamento temporale dei punteggi medi in ciascun gruppo di pazienti.

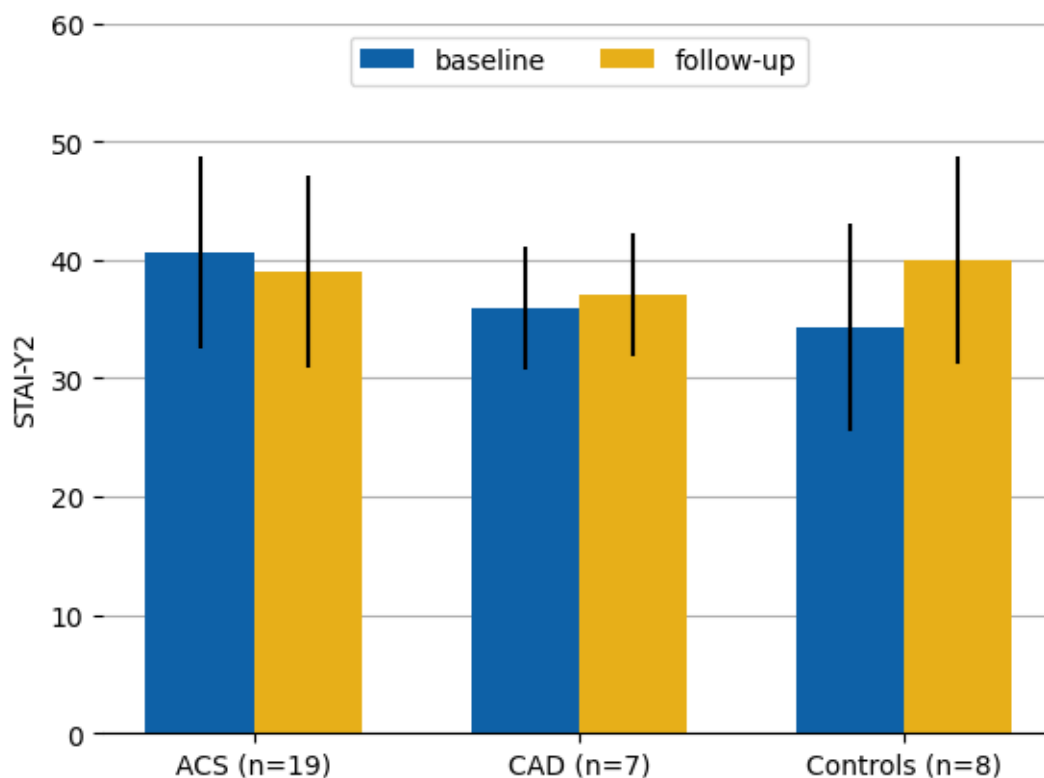


Figura 12. Andamento temporale del punteggio medio dello STAI-Y2 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli).

3.6 RISULTATI KESSLER PSYCHOLOGICAL DISTRESS SCALE

Abbiamo calcolato il punteggio totale relativo al questionario Kessler Psychological Distress Scale in 79 pazienti, così suddivisi per gruppo: 41 pazienti ACS, 16 pazienti CAD e 22 controlli.

I punteggi medi ottenuti sono: 19,268 ($\pm 6,249$) nel gruppo ACS, 18,312 ($\pm 5,918$) nel gruppo CAD e 17,273 ($\pm 5,709$) nel gruppo di controllo.

I tre gruppi alla baseline non sono risultati essere significativamente diversi (p value= 0,456) per punteggio medio della scala K10.

Successivamente, abbiamo indagato un possibile effetto del gruppo di appartenenza sull'andamento temporale del punteggio ottenuto al K10, ottenendo un trend per questo valore. Tale effetto, inoltre, è risultato permanere anche controllando per età e genere (p value= 0,047).

Come rappresentato dal barplot nella Figura 13, sono risultati migliorare significativamente (p value= 0,015) nel punteggio K10 nel tempo solo i pazienti ACS.

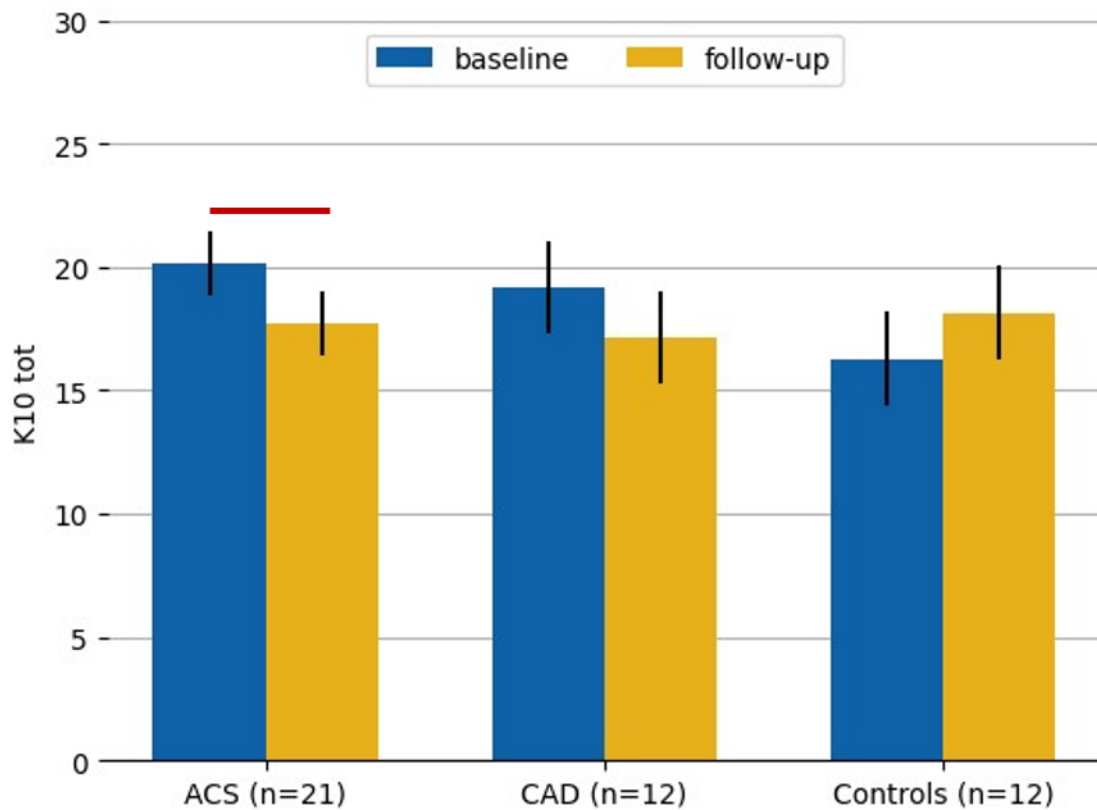


Figura 13. Andamento temporale del punteggio del K10 in ciascun gruppo (ACS, CAD e controlli)⁴.

^{4 4} Il barplot mostra i punteggi medi ottenuti al questionario K10 alla baseline (colorata in blu), confrontati con i punteggi medi al follow-up (colorati in giallo). La linea in rosso indica che l'effetto del gruppo sull'andamento temporale dei punteggi è risultato significativo solo per i pazienti del gruppo ACS.

4 DISCUSSIONE

Dalle analisi condotte è emerso che i gruppi (ACS, CAD e controlli) si diversificano tra di loro in modo significativo solo per età e per genere. I pazienti affetti da malattia coronarica stabile risultano più anziani degli altri due gruppi, con una differenza di circa tredici anni rispetto al gruppo più giovane, ovvero quello dei pazienti ambulatoriali. Il genere maschile, invece, risulta essere quello più frequente in tutto il campione. Ciò è correlato ad una difficoltà che abbiamo riscontrato nell'arruolare pazienti di genere femminile, in quanto, tra i criteri di inclusione, è sancito che "deve essere possibile prelevare dal paziente un campione di capello ad almeno 3 cm dal vertice posteriore dello scalpo", per poter procedere, in seguito, alla rilevazione della concentrazione di cortisolo presente in esso. Affinché ciò sia possibile però, è necessario che il capello non sia stato precedentemente trattato o colorato; ed è per questo che è risultato molto più difficile arruolare soggetti di sesso femminile.

Al momento del reclutamento, i pazienti non sono risultati diversificarsi in modo significativo, in base al gruppo di appartenenza, in nessuno dei questionari psichiatrici somministrati. Pertanto, possiamo affermare che, entro 48 ore dall'evento acuto, i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta non hanno presentato indici di stress psicosociale o di stress lavoro correlato significativamente più elevati rispetto agli altri pazienti. Ciò risulta in disaccordo con quanto affermato in letteratura, secondo cui i soggetti che presentano fattori di stress psicologico sono più ad alto rischio di sviluppo di ischemia miocardica acuta (Cohen, Edmondson, & Kronish, 2015).

I pazienti affetti da SCA, sebbene abbiano ottenuto dei punteggi medi leggermente più elevati rispetto a tutti gli altri al questionario Strumento Indicatore modello ISPEL-HSE, non hanno presentato indici di stress lavoro correlato rilevanti dal punto di vista statistico. Lo stress

lavoro correlato, da letteratura invece, risulta essere correlato all'aumento del rischio di malattie cardiovascolari nel 23% dei soggetti che risultano svolgere un lavoro con un alto indice di tensione lavorativa (Kivimäki, et al., 2012).

Osservando le variabili descrittive, possiamo notare che, relativamente al questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale*, sia per la sottoscala della depressione che per quella dell'ansia, i pazienti di tutti e tre i gruppi mediamente si sono classificati in un range di punteggio 11-15. I pazienti affetti da SCA, quindi, non hanno riferito più sintomi ansiosi e/o depressivi rispetto al resto della popolazione. Infatti, tutti i pazienti hanno manifestato sintomi depressivi\ansiosi moderati. Tale dato, risulta in linea con i risultati presenti in letteratura, secondo cui l'insorgenza di disturbi d'ansia e depressione è più frequente nelle persone che sperimentano numerosi eventi stressanti, ed è correlata ad una maggiore incidenza del rischio di malattie cardiovascolari (Comer, 2017).

Il questionario *State-Trait Anxiety Inventory* modello Y2, adoperato in clinica per identificare l'ansia di tratto, somministrato entro 48 ore dall'evento acuto, ha mostrato un punteggio medio leggermente superiore al cut-off (40) solo nei pazienti affetti da SCA. Tale dato non è però risultato significativo in statistica, pertanto possiamo affermare che questa tipologia di pazienti non è risultata possedere una tendenza stabile a rispondere in modo ansioso indipendentemente dalla situazione attuale (Spielberger, 1989).

I pazienti affetti da malattia coronarica stabile ed i pazienti ambulatoriali hanno in media ottenuto un punteggio di sintomatologia depressiva al *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* superiore al cut-off (10), secondo la modalità di calcolo del punteggio di Arroll e collaboratori del 2010. I suddetti pazienti sono risultati quindi avere una Depressione maggiore lieve, in linea con quanto affermato dallo studio di Cohen e collaboratori nel 2010, che afferma che un paziente su cinque affetto da malattia cardiovascolare, presenta una

comorbidità di Depressione Maggiore. I pazienti affetti da SCA, invece, successivamente all'evento acuto, hanno manifestato in media una Depressione Maggiore moderata. Nonostante ciò, non sono risultati significativamente più depressi rispetto al resto della popolazione, come invece ci si aspetterebbe in letteratura, secondo cui nella popolazione affetta da SCA la comorbidità di Depressione Maggiore supererebbe di ben tre volte quella nella popolazione generale (Cohen, Edmondson, & Kronish, 2015). È proprio per questo motivo che l'American Heart Association ha espresso nel 2014 la raccomandazione a considerare la depressione maggiore come un potenziale fattore di rischio di esiti avversi in pazienti con storia nota di SCA (Lichtman, et al., 2014).

Le medie dei punteggi ottenuti alla *Kessler Psychological Distress Scale* (K10) sono risultate, per tutti i gruppi, facenti parte del range di punteggio 16-21, identificativo del "Distress moderato". Possiamo affermare che i pazienti affetti da SCA non hanno manifestato una risposta stressante secondaria ad eventi recenti maggiore rispetto al resto della popolazione. Infatti, in media tutti i pazienti reclutati hanno manifestato una condizione di distress moderato al momento del reclutamento. In letteratura, il distress cronico e cumulativo è risultato correlato ad una vera e propria disregolazione dell'asse HPA, determinando l'incremento del rischio di incidenza di malattie cardiovascolari (Vaccarino, et al., 2021).

Prendiamo ora in esame i risultati ottenuti dalle analisi eseguite, avvalendosi del T test per campioni appaiati, con l'obiettivo di verificare la variazione dei punteggi di ciascun questionario al follow-up. Essa non ha mostrato nessuna variazione significativa; i pazienti, pertanto, non hanno registrato un peggioramento del quadro iniziale a distanza di 6 mesi dalla prima somministrazione dei questionari psichiatrici. Ad eccezione del questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale*, nello specifico, la sottoscala relativa ad indagare la sintomatologia ansiosa. I pazienti, in generale, hanno manifestato meno sintomi ansiosi a

distanza di 6 mesi. L'andamento temporale non è risultato dipendere dall'effetto del gruppo di appartenenza, quindi la riduzione, nel tempo, dei sintomi ansiosi si è verificata per tutti i pazienti reclutati. Possiamo affermare, pertanto, che tutti i pazienti hanno manifestato una sintomatologia più ansiosa all'inizio rispetto ai 6 mesi successivi.

I livelli di ansia di tratto nel tempo, misurati dal questionario *State-Trait Anxiety Inventory* modello Y2, sono risultati molto simili in tutta la popolazione, ad esclusione dei pazienti ambulatoriali, che hanno mostrato in media più ansia di tratto a distanza di 6 mesi dal reclutamento. Tale variazione, però, non è comunque risultata significativa.

L'analisi della varianza da noi eseguita ha permesso di identificare tre trend, relativamente all'effetto del gruppo sull'andamento temporale dei punteggi ai questionari di seguito elencati:

- *Hospital Anxiety and Depression Scale*, sottoscala della depressione;
- *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*;
- *Kessler Psychological Distress Scale*.

Il primo trend ha permesso di identificare che il gruppo di controllo, ovvero i pazienti ambulatoriali con fattori di rischio per malattia cardiovascolare, ha manifestato una sintomatologia depressiva più accentuata a distanza di 6 mesi. Una spiegazione a tale fenomeno, potrebbe essere che la consapevolezza di avere dei fattori di rischio per una malattia cardiovascolare, possa incidere negativamente esacerbando i sintomi depressivi nel tempo.

Il secondo trend rilevato per il *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, invece, ha mostrato che i pazienti affetti da SCA, a distanza di 6 mesi dall'evento acuto, presentano un decremento di sintomatologia depressiva, passando da una Depressione maggiore moderata

ad una Depressione maggiore lieve. Al contrario di quanto accade per i pazienti del gruppo di controllo che, invece, registrano un aumento della sintomatologia, classificandosi come Depressione maggiore moderata. Per questi, però, l'effetto di appartenenza al gruppo di controllo, al contrario del gruppo ACS, non è risultato essere significativo sull'andamento temporale del punteggio. I pazienti affetti da sindrome coronarica acuta hanno manifestato meno sintomi depressivi dopo 6 mesi rispetto a quelli manifestati durante l'evento acuto.

Infine, il terzo trend identificato, riguarda la *Kessler Psychological Distress Scale*, adoperata per indagare la presenza di un'eventuale risposta stressante secondaria ad eventi recenti. Il distress è risultato diminuire, in modo significativo, a distanza di 6 mesi, solo per i pazienti affetti da SCA, anche se rimanendo sempre nella categoria "Distress moderato". I pazienti ambulatoriali, invece, hanno registrato un lieve aumento di Distress al follow-up, ma tale incremento non è risultato statisticamente rilevante. Quindi, solo essere affetti da sindrome coronarica acuta sembra esercitare un effetto sul decremento nel tempo di una risposta stressante ad un evento secondario.

Una probabile spiegazione agli ultimi due trend potrebbe essere che la prima somministrazione dei questionari a questi pazienti fosse stata fatta subito dopo l'evento acuto, ed è per questo che solo i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta abbiano riferito, in quel periodo rispetto al follow-up a 6 mesi, sia un maggior livello di sintomi depressivi, che un maggior livello di distress per eventi recenti.

In fase di analisi, abbiamo ritenuto opportuno creare un'ulteriore variabile categoriale, relativamente al questionario *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, che ci permettesse di effettuare una diagnosi categoriale di Depressione Maggiore, secondo i criteri del DSM-5. Questo ci ha permesso di individuare 4 casi che nel tempo hanno subito un cambiamento relativamente alla diagnosi depressiva. Nello specifico, un paziente affetto da SCA, che

inizialmente non aveva ricevuto diagnosi di depressione, dopo 6 mesi è risultato appartenere alla categoria “Depressione minore”. I suoi sintomi depressivi sono risultati peggiorare a distanza di 6 mesi dall’evento acuto. Il secondo caso è un paziente ambulatoriale con fattori di rischio per malattia cardiovascolare, che inizialmente era risultato anch’egli non depresso, ma che dopo 6 mesi ha registrato un peggioramento consistente dei sintomi depressivi, tanto da essere classificati come sintomi di Depressione Maggiore. Invece, il terzo e il quarto soggetto identificato, rispettivamente un paziente affetto da SCA ed un paziente affetto da malattia coronarica stabile, inizialmente avevano riportato sintomi di Depressione Maggiore, mentre dopo 6 mesi la sintomatologia è nettamente migliorata, passando alla categoria “Depressione minore”. Quindi, in conclusione, possiamo dire di aver identificato due pazienti i cui sintomi depressivi migliorano a distanza di 6 mesi, e due pazienti i cui sintomi depressivi peggiorano nel tempo. In particolare, un paziente che da non mostrare segni di depressione al momento del reclutamento, a distanza di 6 mesi ha registrato un peggioramento consistente dei sintomi. Relativamente al medesimo risultato, però, non possiamo ancora elaborare delle ipotesi, in quanto il numero di pazienti reclutati è ancora troppo limitato. Pertanto, tale elemento potrà essere meglio indagato al termine dello studio.

5 CONCLUSIONE

Nel presente elaborato ci siamo posti come obiettivo quello di verificare se ci fosse una differenza significativa, per quanto concerne l'esposizione a fattori di stress psicosociale cronico e di stress lavoro correlato, tra i tre gruppi di pazienti:

- paziente affetto da SCA di tipo 1, che si presenta in ospedale entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi;
- paziente affetto da malattia coronarica stabile, sottoposto a PCI;
- paziente ambulatoriale con almeno due fattori di rischio per malattia cardiovascolare (ipertensione, dislipidemia, fumo, anamnesi familiare e diabete), senza storia nota di SCA.

L'esposizione a fattori di stress è stata valutata avvalendosi dei questionari standardizzati psichiatrici: ISPEL-HSE, HADS, STAI-Y2, K10 e PHQ-9.

Alla luce dei risultati ottenuti, possiamo affermare che esiste un trend di incremento della sintomatologia depressiva nel tempo, valutata dal questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, per i pazienti ambulatoriali. Invece, avvalendoci del questionario *Primary Care Evaluation of Mental Disorders*, abbiamo identificato un trend di decremento dei sintomi di Depressione Maggiore, che è risultata passare da moderata a lieve, nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta a distanza di 6 mesi dall'evento acuto. Infine, l'ultimo trend rilevato consiste nel decremento della risposta stressante secondaria ad eventi recenti, misurata dalla *Kessler Psychological Distress Scale*, per i pazienti affetti da sindrome coronarica acuta a distanza di 6 mesi dall'evento acuto.

Tutti e tre i gruppi di pazienti sono risultati, inoltre, manifestare meno sintomi ansiosi a distanza di 6 mesi, come misurato dal questionario *Hospital Anxiety and Depression Scale*, nello specifico dalla sottoscala relativa alla sintomatologia ansiosa.

Infine, avvalendoci del PHQ-9 categoriale, abbiamo identificato: un paziente affetto da SCA ed un paziente ambulatoriale, i cui sintomi depressivi sono risultati diminuire a distanza di 6 mesi; ed invece, un paziente affetto da SCA ed uno affetto da malattia coronarica stabile, i cui sintomi depressivi sono risultati peggiorare nel tempo.

Questo elaborato consiste in uno studio caso-controllo prospettico (follow-up a 6 mesi) con un numero relativamente limitato di pazienti, in quanto tratta dati parziali dello studio Stress-ACS-Action, la cui conclusione è prospettata per Settembre 2023. Di conseguenza, non possiamo generalizzare i risultati ottenuti, ma sarebbe più opportuno verificarli al termine del medesimo studio, per verificare l'esistenza di possibili correlazioni significative tra stress psicosociale e incidenza di sindrome coronarica acuta.

Lo studio Stress-ACS-Action, su cui è basato questo elaborato, è il primo studio ad indagare lo stress psicosociale cronico come fattore di rischio cardiovascolare, avvalendosi sia di una valutazione psichiatrica dei pazienti, tramite somministrazione di questionari standardizzati psichiatrici (HADS, K10, PHQ-9, STAI-Y2 e ISPESL-HSE), sia di dati clinici (dati anamnestici, ecocardiografici ed emodinamici). Inoltre, esso ha come obiettivo quello di verificare l'esistenza di una correlazione significativa tra elevati livelli di stress psicosociale e concentrazione di cortisolo nei capelli, come possibile fattore di rischio per SCA. Ciò sarà possibile correlando i risultati da noi ottenuti, relativamente alla valutazione psichiatrica dei pazienti, con i risultati ottenuti dai dati clinici raccolti dall'U.O. di Cardiologia. Lo studio presenta anche una parte prospettica di follow-up a 6 mesi e ad un anno per tutte e tre le coorti di pazienti.

Una possibile prospettiva futura di questo studio potrebbe consistere, ad esempio, nel verificare se sintomi depressivi peggiori correlano con outcome cardiovascolari peggiori dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Al Ghorani, H., Götzinger, F., Böhm, M., & Mahfoud, F. (2022). Arterial hypertension - Clinical trials update 2021. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 32 (1), 21-31.
- Andrews, G., & Slade, T. (2001). Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10). *Australian and New Zealand journal of public health*, 25(6), 494-497.
- Arroll, B., Goodyear-Smith, F., Crengle, S., Gunn, J., Kerse, N., Fishman, T., . . . Hatcher, S. (2010). Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population. *Annals of family medicine*, 8(4).
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52(2), 69-77.
- Carrà, G., Sciarini, P., Segagni-Lusignani, G., Clerici, M., Montomoli, C., & Kessler, R. (2011). Do they actually work across borders? Evaluation of two measures of psychological distress as screening instruments in a non Anglo-Saxon country. *European Psychiatry*, 26(2), 122-127.
- Cohen, B. E., Edmondson, D., & Kronish, I. M. (2015). State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *American journal of hypertension*, 28 (11), 1295-1302.
- Comer, R. J. (2017). *Psicologia Clinica* (2 ed.). (A. Granieri, Trad.) Novara: De Agostini Scuola Spa.
- Conti, F. (2010). In *Fisiologia Medica* (p. 33-39). Milano: Edi-ermes.

- Di Tecco, C., Ghelli, M., Iavicoli, S., Persechino, B., & Ronchetti, M. (2017). La metodologia per la valutazione e gestione del rischio stress lavoro-correlato. *Manuale ad uso delle aziende in attuazione del d.lgs. 81/2008 e s.m.i.* INAIL.
- Gresack, J., Powell, S., Geyer, M., Poore, M. S., Coste, S., & Risbrough, V. (2010). CRF2 null mutation increases sensitivity to isolation rearing effects on locomotor activity in mice. *Neuropeptides*, 44(4), 349-353.
- Kivimäki, M., Nyberg, S. T., Batty, G. D., Fransson, E. I., Heikkilä, K., Alfredsson, L., & Theorell, T. (2012). Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The lancet*, 380(9852), 1491-1497.
- Laslett, L., Alagona, P., Clark, B. A., Drozda, J. P., Saldivar, F., Wilson, S. R., & Hart, M. (2012). The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 60 (25S), S1-S49.
- Leistner, C., & Menke, A. (2020). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress. *Handbook of clinical neurology*, 175, 55-64.
- Leonard, B. E., & Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Human psychopharmacology*, 24(3), 165-175.
- Levine, G. N., Cohen, B. E., Commodore-Mensah, Y., Fleury, J., Huffman, J. C., Khalid, U., . . . Kubzansky, L. D. (2021). Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(10), e763-e783.

- Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasure-Smith, N., . . . Wulsin, L. (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 129*(12), 1350-1369.
- Ossola, P., Gerra, M. L., De Panfilis, C., Tonna, M., & Marchesi, C. (2018). Anxiety, depression, and cardiac outcomes after a first diagnosis of acute coronary syndrome. *Health Psychology, 37*(12), 1115.
- Ossola, P., Paglia, F., Pelosi, A., De Panfilis, C., Conte, G., Tonna, M., . . . Marchesi, C. (2015). Risk factors for incident depression in patients at first acute coronary syndrome. *Psichiatry Research, 228*(3), 448-453.
- Piché, M. E., Poirier, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2018). Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Progress in cardiovascular diseases, 61* (2), 103-113.
- Pietrantonio, F., De Gennaro, L., Di Paolo, M. C., & Solano, L. (2003). The impact of event scale: validation of an Italian version. *Journal of psychosomatic research, 55*(4), 389-393.
- Sara, J. D., Prasad, M., Eleid, M. F., Zhang, M., Widmer, R. J., & Lerman, A. (2018). Association Between Work-Related Stress and Coronary Heart Disease: A Review of Prospective Studies Through the Job Strain, Effort-Reward Balance, and Organizational Justice Models. *Journal of the American Heart Association, 7*(9).
- Sgoifo, A., Montano, N., Esler, M., & Vaccarino, V. (2017). Stress, behavior and the heart. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 74* (Pt B), 257-259.

- Smarr, K. L., & Keefer, A. L. (2011). Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis care & research, 63 Suppl 11*, S454-S466.
- Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography* (2 ed.). Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Tafet, G. E., & Nemeroff, C. B. (2016). The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 28*(2), 77-88.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J 2018, 40*, 237-69.
- Vaccarino, V., Shah, A. J., Mehta, P. K., Pearce, B., Raggi, P., Bremner, J. D., & Quyyumi, A. A. (2021). Brain-heart connections in stress and cardiovascular disease: Implications for the cardiac patient. *Atherosclerosis, 328*, 74-82.