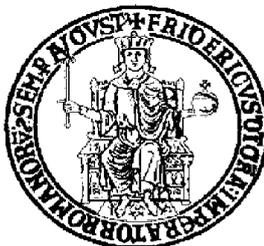


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in Ambiente, Prevenzione e Medicina Pubblica

Coordinatore: Chia.mo Prof. Claudio Buccelli

TESI DI DOTTORATO

**CARDIOPATIA ISCHEMICA E STRESS: DALLA VALUTAZIONE
DEI RISCHI ALLA DEFINIZIONE MEDICO-LEGALE DEI NESSI DI
CAUSALITA'**

RELATORE

Chiar.mo

Prof. Umberto Carbone

CANDIDATO

Rossella Ferrucci

COORDINATORE

Chiar.mo

Prof. Claudio Buccelli

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

*A mia madre e a mio padre,
i maggiori responsabili della mia felicità
e della mia “rumorosa” allegria.*

INDICE

INTRODUZIONE.....	PAG 2
CARDIOPATIA ISCHEMICA	
Caratteristiche generali.....	PAG 4
Epidemiologia della cardiopatia ischemica.....	PAG 5
Fattori di rischio tradizionali della cardiopatia ischemica.....	PAG 6
LO STRESS LAVORATIVO COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE “NON TRADIZIONALE”	PAG 11
Definizione di Stress.....	PAG 12
Stress occupazionale: definizione di un nuovo tipo di rischio.....	PAG 12
Stress e cardiopatia ischemica:meccanismi fisiopatologici.....	PAG 14
STRESS LAVORO CORRELATO E CARDIOPATIA ISCHEMICA: IMPLICAZIONI MEDICO-LEGALI PER IL MEDICO COMPETENTE.....	PAG 18
FINALITA’ E CONTENUTI DEL LAVORO DI TESI.....	PAG 22
MATERIALI E METODI	PAG 23
RISULTATI	PAG 25
CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI	PAG 28
Considerazioni di ordine medico-legale	PAG 29
CONCLUSIONI	PAG 32
FIGURE E TABELLE	PAG 33
BIBLIOGRAFIA	PAG 38

INTRODUZIONE

Nella maggior parte dei paesi industrializzati le continue trasformazioni economiche e lavorative hanno sollevato una nuova domanda di salute con la quale gli operatori della prevenzione si trovano oggi a confrontarsi.

È un incontrovertibile dato di fatto che il mondo del lavoro abbia subito negli ultimi decenni profonde trasformazioni, grazie alle quali l'introduzione di nuove tecnologie ha determinato la scomparsa di molte figure professionali e ha sensibilmente ridotto le occasioni di fatica muscolare e i rischi da inquinamento chimico e fisico negli ambienti di lavoro. La conseguenza positiva di queste trasformazioni è rappresentata dalla riduzione progressiva delle malattie professionali in senso stretto, le "occupational diseases", mentre le cosiddette "work related diseases", patologie per lo più di tipo cronico degenerativo, affatto non sono diminuite, tendendo, di contro, a costanti aumenti della propria incidenza. Se è in diminuzione la classica patologia da lavoro ad eziologia monofattoriale da esposizione lavorativa abnorme a condizioni ambientali non congrue, sono, invece, in aumento il disagio lavorativo e le patologie di tipo aspecifico, attribuibili ad una origine multifattoriale.

In queste patologie è, in pratica, impossibile riconoscere la sussistenza nel lavoro di un definito fattore causale, sia perché si tratta di forme cronico-degenerative alla cui genesi concorrono più determinanti, sia perché la ridotta specificità dei quadri clinici sfugge alla possibilità d'inquadramento nella relazione diretta causa-effetto, sul quale è tuttora fondato il riconoscimento della professionalità di una malattia.

Le caratteristiche culturali e organizzative del lavoro, quindi, acquistano crescente significatività per l'interpretazione del rapporto ambiente-individuo nell'eziologia delle malattie cronico-degenerative legate, soprattutto, alla sfera psichica e all'apparato cardiovascolare.

In questo contesto, la terziarizzazione delle attività produttive suggerisce ricerche sulle relazioni tra organizzazione del lavoro, stress occupazionale e malattie cronico-degenerative quali, per esempio, la cardiovasculopatie e in particolare la cardiopatia ischemica. E', infatti, ampiamente riconosciuto che le malattie

cardiovascolari su base aterosclerotica rappresentano la principale causa di mortalità e di morbilità, soprattutto nei paesi con più alti gradi di sviluppo economico.

Scopo della tesi è stato valutare l'influenza dello stress lavoro-correlato sulle malattie cardiovascolari e, in particolare, sulla cardiopatia ischemica.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

Caratteristiche generali

Cardiopatia Ischemica è il termine generico utilizzato per un gruppo di sindromi strettamente correlate che derivano da ischemia miocardica, uno squilibrio tra l'apporto (perfusion) e la richiesta cardiaca di sangue ossigenato. Nel 90% dei casi, l'ischemia miocardica è causata da una riduzione del flusso ematico coronarico, dovuto all'aterosclerosi.[1]

L'aterosclerosi è una malattia degenerativa che colpisce le arterie di grosso e medio calibro ed è caratterizzata dalla formazione di placche nell'intima delle arterie. La tipica placca è costituita da un core lipidico centrale, un sottile cappuccio fibroso esterno, attorno al quale si trova un cospicuo numero di cellule infiammatorie, quali macrofagi, linfociti T, e cellule muscolari lisce. La composizione delle placche è, ad ogni modo, estremamente eterogenea, persino nello stesso individuo.[2]

L'American Heart Association Committee on Vascular Lesion classifica oggi le placche in stabili e vulnerabili sulla base del contenuto del core, dello spessore e solidità del cappuccio fibroso e dell'attività infiammatoria. La fase acuta o instabile della malattia coronarica è caratterizzata dalla complicazione della placca aterosclerotica in conseguenza della sua rottura o erosione. Sulle alterazioni della placca si instaurano fenomeni trombotici di diversa composizione, accompagnati spesso da alterazioni di tipo infiammatorio.

Il danno endoteliale svolge un ruolo centrale nell'innescare del processo aterosclerotico. Un endotelio disfunzionale è caratterizzato, infatti, da ridotta biodisponibilità di monossido di azoto, potente vasodilatatore, da una eccessiva produzione di endotelina-1, noto agente vasocostrittore e dalla aumentata espressione di molecole di adesione. [3]

Una volta che l'endotelio è stato danneggiato, le cellule infiammatorie, in particolare i monociti, migrano nel subendotelio, legandosi alle molecole di adesione endoteliale, differenziandosi in macrofagi. I macrofagi fagocitano le LDL, low density lipoprotein, che hanno invaso la parete vasale, trasformandosi in cellule schiumose, le famose "foam cells", e rilasciano sostanze chemotattiche e citochine che richiamano altri macrofagi ed altre cellule infiammatorie e

fibrocellule muscolari lisce dalla tonaca media a livello della placca, dando vita ad un vero e proprio circolo vizioso. L'infiammazione, correlata con l'aumento dell'attività macrofagica, causa rigonfiamento del core lipidico, progressivo assottigliamento del cappuccio fibroso e conseguente rottura della placca.[2]

Tipiche manifestazioni dell'aterosclerosi coronarica sono le *Sindromi Coronariche Acute* (ACS), termine che si riferisce ad un gruppo di entità nosologiche ben definite, quali l'angina instabile (UA), l'infarto miocardico senza elevazione del tratto ST (NSTEMI), l'infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI).[4]

Epidemiologia della cardiopatia ischemica

La patologia coronarica è la causa più frequente di morte nel mondo: solo negli Stati Uniti è responsabile di più di un milione di decessi ogni anno. Di queste "morti cardiovascolari" circa la metà è direttamente connessa con la coronaropatia, mentre il 20% è dovuta a ictus.[5]

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte anche nel nostro Paese, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia, rendendo conto del 28% di tutte le morti, mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori.

Considerando gli anni potenziali di vita perduti, cioè gli anni che ciascun soggetto avrebbe vissuto se fosse morto ad una età pari a quella della sua speranza di vita, le malattie cardiovascolari tolgono ogni anno oltre 300.000 anni di vita alle persone con meno di 65 anni, 240.000 negli uomini e 68.000 nelle donne.

La cardiopatia ischemica modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille (dati Istat). Il 23,5% della spesa farmaceutica italiana (pari all' 1,34 del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare (Relazione sullo stato sanitario del Paese, 2000).

I dati del Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari mostrano un quadro sostanzialmente omogeneo in tutta Italia, che sfata il luogo comune

secondo il quale di cuore ci si ammalerebbe di più al Nord che al Sud Italia. I tassi di incidenza dell'infarto, per esempio, sono molto simili a Napoli e in Friuli Venezia Giulia, sia per gli uomini che per le donne. [6]

La valenza sanitaria e sociale di questi dati sulle malattie cardiovascolari è accentuata dalla considerazione che esse o, per lo meno, la maggioranza di esse, cioè le forme arteriosclerotiche, sono in larga parte prevenibili, almeno per il 50% secondo le stime disponibili. Molti dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari sono modificabili e, quando sono più di uno, hanno un'azione non solo addizionale ma moltiplicativa o sinergica nel determinare il rischio di malattia.

Fattori di rischio “tradizionali” della cardiopatia ischemica

Da un punto di vista epidemiologico, per essere definito “fattore di rischio”, un tratto o una variabile genetica o ambientale devono essere legati causalmente a una malattia particolare, in maniera da essere fortemente e in maniera consistente associati a quella determinata patologia. L'associazione deve essere forte, indipendente, deve possedere meccanismi biologicamente plausibili e l'intervento sul fattore di rischio dovrebbe ridurre l'incidenza della malattia. Inoltre, studi prospettici devono stabilire una sequenza causale con l'insorgenza della malattia. Vi è poi da considerare il fatto che i fattori di rischio possono avere un effetto sinergico e non additivo, moltiplicando così il rischio globale.[7]

Il problema del rischio cardiovascolare è complesso: infatti le forme più comuni di aterosclerosi hanno una genesi multifattoriale. In molti soggetti lo sviluppo della malattia correlata all'aterosclerosi è determinato dall'intreccio di fattori ambientali e metabolici con un particolare genoma. Purtroppo, ancora oggi, è stata individuata solo una minoranza di fattori di rischio genetico. In alcuni casi la malattia può essere spiegata da un singolo gene maggiore, mentre in altri variazioni di diversi geni minori possono contribuire allo sviluppo della ATS.[2]

I fattori di rischio cardiovascolare si dividono tradizionalmente in fattori di rischio **non modificabili** e fattori di rischio **modificabili**.

I fattori non modificabili sono:

- **età**: il rischio di malattie cardiovascolari aumenta con l'età e, nei pazienti anziani, l'età diviene il fattore di rischio dominante.[8]
- **sesto**: gli studi finora condotti hanno fatto emergere un rischio maggiore negli uomini rispetto alle donne in pre-menopausa. Dopo la menopausa tuttavia, il rischio cardiovascolare nelle donne tende ad aumentare rapidamente. L'effetto protettivo è esercitato, almeno in parte, dagli estrogeni che favoriscono livelli più elevati di colesterolo HDL rispetto agli uomini.[9]
- **familiarità**: il rischio di malattia coronarica è tanto maggiore quanto più diretto il grado di parentela con un individuo già colpito, quanto più elevato è il numero di parenti affetti, e quanto più precocemente si è manifestata la malattia in questi soggetti. In alcuni casi, la familiarità è dovuta alla trasmissione ereditaria di altri fattori di rischio quali diabete, ipertensione o ipercolesterolemia.[10]

I **fattori modificabili** sono quelli suscettibili di correzione mediante modifiche dell'alimentazione, del comportamento, dello stile di vita, o mediante interventi farmacologici:

- **Dislipidemia** : l'importanza delle alterazioni del quadro lipidico nello sviluppo dell'aterosclerosi è stata documentata da numerosi studi, in particolare per quanto riguarda gli elevati livelli di COLESTEROLO LDL, gli elevati livelli di TRIGLICERIDI e i bassi livelli di COLESTEROLO HDL. Per tali motivi è necessario che i pazienti con alte concentrazioni sieriche di lipidi modifichino tale quadro, per ridurre il rischio assoluto di coronaropatia.[11]
- **Fumo**: il fumo è uno dei fattori di rischio di coronaropatia modificabili più importanti e la più significativa causa di morte prevedibile. Nel mondo circa un milione di individui fuma. I fumatori hanno un'incidenza di coronaropatia da due a tre volte superiore rispetto ai non fumatori e questo effetto è dose dipendente. Oltre all'infarto miocardico, il fumo aumenta il rischio di morte improvvisa, formazione di aneurismi aortici, vasculopatia periferica sintomatica, ictus cerebri ischemico. Il fumo agisce

sull'aterosclerosi con diversi meccanismi. Oltre ad accelerare la progressione aterosclerotica, aumenta l'ossidazione delle LDL-c, riduce la vasodilatazione endotelio-dipendente, aumenta l'adesione intercellulare, promuove l'aggregazione piastrinica spontanea, il fibrinogeno e gli indici di infiammazione, aumenta la possibilità di spasmo coronarico e riduce la soglia per le aritmie ventricolari. La cessazione del fumo riduce del 65% il rischio di un primo evento cardiovascolare. L'utilizzo di sigarette "leggere" non riduce il rischio d'infarto miocardico.[12]

- **Ipertensione**: L'ipertensione è spesso un fattore di rischio cardiovascolare silente. In circa un terzo degli ipertesi la diagnosi è misconosciuta e solamente un quarto di questa popolazione riceve un trattamento efficace. Elevati valori pressori correlano con un alto rischio di ictus e di infarto del miocardio. E' stato calcolato un aumento di rischio del 27% di coronaropatia e del 42% di ictus ischemico ad ogni incremento di 7 mmHg di pressione diastolica. Anche l'aumento isolato di pressione sistolica è di per sé un fattore rischio. L'applicazione su vasta scala della terapia antipertensiva ha sicuramente ridotto l'incidenza di eventi cerebrovascolari, ma non ha modificato l'incidenza di eventi ischemici cardiaci in modo particolarmente significativo. La correzione dei valori di pressione arteriosa nei pazienti ipertesi e ischemici è comunque una misura fondamentale, tenendo soprattutto in conto che il postcarico rappresenta uno dei maggiori determinanti del consumo di ossigeno e che quindi la ottimizzazione della terapia richiede un adeguato controllo di questo parametro. Brusche elevazioni dei valori pressori sono anche stati chiamate in causa quali elementi facilitanti la rottura della placca, e quindi la sua "instabilizzazione", per la possibilità di determinare delle forze di attrito e di tensione sui punti deboli della placca aterosclerotica . Secondo altri Autori, invece, l'ipertensione faciliterebbe l'emorragia intrapacca, che costituisce la seconda principale causa di complicazione della lesione aterosclerotica.[13]
- **Insulino resistenza e Diabete**: I pazienti con diabete hanno un elevato rischio aterosclerotico a carico delle grosse arterie e del microcircolo e tre

quarti dei decessi che colpiscono questa popolazione sono conseguenza di patologie cardiovascolari. Un diabetico ha una probabilità aumentata da tre a cinque volte di ammalarsi di patologia cardiovascolare e tale rischio è aumentato ulteriormente nelle donne diabetiche. L'insulino-resistenza è di per sé fattore promuovente l'aterosclerosi ed è stato identificato recentemente come fattore di rischio indipendente. L'insulino-resistenza promuove uno stato protrombotico mediante un incremento dei livelli di PAI-1 e fibrinogeno. E' stata pure osservata un'alterazione funzionale dell'endotelio, della muscolatura liscia vascolare ed un aumento dell'adesione leucocitaria all'endotelio vasale. La nefropatia diabetica, diagnosticabile per la presenza di microalbuminuria, accelera ulteriormente questi processi. [14]

- **Obesità e sedentarietà** : L'esercizio fisico regolare riduce il consumo di ossigeno ed aumenta la capacità di esercizio, riducendo il rischio coronario. Esiste una correlazione tra livelli di attività fisica e riduzione di morbilità cardiovascolare. Aumentare l'attività fisica anche in età avanzata riduce in modo significativo il rischio di patologie cardiovascolari (infarto del miocardio ed ictus). Le linee guida suggeriscono almeno trenta minuti al giorno di attività fisica da moderata ad intensa ed il dispendio energetico di almeno 2000 calorie alla settimana. [15]

Tuttavia, risulta sempre più evidente che non tutti gli eventi cardiovascolari colpiscono individui con fattori di rischio "classici" e che in alcuni soggetti anomalie isolate dell'emostasi e della trombosi giocano un ruolo chiave. In particolare, circa la metà degli infarti miocardici si manifesta in soggetti senza dimostrata dislipidemia.

In seguito a queste osservazioni, recentissimi studi hanno consentito di definire "Nuovi Fattori di Rischio" per la patologia aterosclerotica, quali l'omocisteina, il fibrinogeno, la lipoproteina (a), gli indici di infiammazione (hs-CRP o proteina C reattiva ad alta sensibilità), gli indici di funzione fibrinolitica (t-PA o attivatore del plasminogeno tissutale, PAI-1 o inibitore dell'attivatore del plasminogeno).[16,17,18,19]

LO STRESS LAVORATIVO COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE “NON TRADIZIONALE”.

La multifattorialità delle cardiopatie rende decisamente problematica la correlazione causale con i fattori stressogeni legati all'attività lavorativa, ancor più per la strettissima interazione tra questi ultimi ed i fattori psicosociali. La definizione tecnopatologica della patologia cardiaca, pertanto, non può prescindere da una accurata anamnesi mirata alla ricerca di fattori di rischio extralavoro, meticolosa visita specialistica ed indagini strumentali specifiche e mirate.

Ma altrettanto puntuale ed approfondita deve necessariamente essere anche l'analisi dell'organizzazione del lavoro, soprattutto perché proprio quest'ultima dovrà essere poi l'oggetto di un adeguato programma di prevenzione.

Vi è motivo di ritenere che, accanto ai tradizionali fattori di rischio, determinanti di tipo emozionale, in gran parte collegabili a condizioni di stress cronico, siano responsabili di un aumento di morbilità e di mortalità.[20]

La ricerca degli ultimi anni ha dimostrato che stati emozionali come l'ansia, l'ostilità-aggressività o particolari 'stili comportamentali' possono essere considerati come potenti fattori di rischio coronarico, soprattutto se associati ad una particolare concentrazione di eventi stressanti esistenziali e lavorativi. Questi fattori, oltre che nella patogenesi della malattia, giocano un ruolo rilevante anche nella prognosi e devono essere presi in considerazione in ogni programma sia preventivo che riabilitativo della malattia coronarica. [21]

Definizione di Stress

Il termine stress deriva dal latino *strictus*, il cui significato letterale è 'serrato', 'compresso'. Nel XVII secolo per gli anglosassoni stress aveva il significato di 'difficoltà', 'afflizione'; studi più recenti, nel campo della fisica lo riconducono ad un concetto utilizzato in metallurgia, dove si usa 'mettere sotto stress' le travi metalliche per provarne la resistenza. In altri termini tensione e 'deformazione' si producono ogni volta che una forza incontra una resistenza.

Storicamente il termine è stato usato per la prima volta sulla rivista “Nature” dal fisiologo di origine austriaca H. Selye che, nel 1936, interessandosi alle risposte fisiologiche degli organismi dietro somministrazione di sostanze nocive, introdusse in medicina tale concetto che poi si estese a molti altri ambiti. La definizione che egli ne diede identificava lo stress come “la risposta non specifica dell’organismo ad ogni richiesta effettuata ad esso”. Egli aveva evidenziato come gli animali, sottoposti a condizioni di stress, fossero più soggetti ad ammalare.

Studi successivi a quelli di Selye hanno dimostrato che questo fenomeno si evidenzia come una risposta dell’organismo alle continue stimolazioni che provengono dall’ambiente e che minano l’equilibrio interno inducendo una situazione di crisi, qualora non si riesca a far fronte ai cambiamenti ed alle pressioni dell’ambiente cui si è sottoposti.

Per quanto concerne le caratteristiche dello stress, sempre Selye - che può, senza ombra di dubbio, essere considerato il padre della ricerca sullo stress - fu il primo ad identificare due diverse tipologie di stress che lui chiamò *distress* o stress negativo ed *eustress* o stress positivo.

Questa distinzione fece emergere il concetto di stress inteso anche come processo finalizzato ad un migliore adattamento all’ambiente e quindi come stimoli necessari ad una reazione di adattamento.

Lo **stress negativo** o **distress** si ha quando stimoli stressanti, ossia capaci di aumentare le secrezioni

ormonali, instaurano un logorio progressivo fino alla rottura delle difese psicofisiche. Si evidenziano cioè situazioni in cui “le condizioni di stress, e quindi di attivazione dell’organismo, permangono anche in assenza di eventi stressanti oppure che l’organismo reagisca a stimoli di lieve entità in maniera sproporzionata”.

Lo **stress positivo** o **eustress** si ha, invece, quando uno o più stimoli, anche di natura diversa, allenano la capacità di adattamento psicofisica individuale. L’eustress è una forma di energia utilizzata per poter più agevolmente raggiungere un obiettivo e l’individuo ha bisogno di questi stimoli ambientali che lo spingono ad adattarsi.[22]

Un aspetto particolarmente rilevante nell'ambito della problematica dello stress concerne il *coping*, ossia l'aspetto dello stress specificatamente collegato al concetto di adattamento. Con il termine *coping* ci si riferisce a particolari meccanismi di difesa che consentono al soggetto di fronteggiare situazioni pericolose. *To cope*, infatti, significa 'far fronte', 'tener testa a', e comporta una serie di tentativi per fronteggiare gli eventi considerati difficili o comunque superiori alle proprie capacità.

In particolare, quando l'individuo riesce a far fronte allo stress mettendo in atto un processo di *coping*, egli si adatta al sistema e assorbe la domanda riuscendo a mantenere l'equilibrio. Laddove invece l'intensità la frequenza e la durata dello stimolo non riescono ad attivare tale processo, si instaura una risposta di stress che non dipende tanto dalle caratteristiche dell'agente stressante quanto dalla risonanza psicologica soggettiva.[23]

Stress occupazionale: definizione di un nuovo tipo di rischio.

Nell'attuale background socio-economico la prestazione lavorativa viene spesso ad inserirsi in un costante succedersi di stimolazioni psicosensoriali, mentali e neuromotorie. Lo stress lavoro-correlato si determina ogniqualvolta le richieste lavorative non sono adeguatamente bilanciate dalle risorse che il lavoratore mette in campo per fronteggiarle.

L'equazione, però, non è di natura matematica e non sempre al verificarsi di una situazione "stressante" fa seguito un evento patologico. Questo perché i fattori eziopatogenetici in gioco sono molteplici e sono legati sia all'attività lavorativa in senso stretto, sia alla sfera psico-fisica del lavoratore, sia alle condizioni sociali individuali e del contesto collettivo in cui il lavoratore è inserito.

Carichi di lavoro eccessivi, lavori che richiedono un elevato livello di attenzione o alta responsabilità, compiti troppo complessi o al contrario troppo semplici rispetto alle abilità del lavoratore, scarsa autonomia decisionale, orari poco flessibili, rapporti interpersonali conflittuali, solitudine, assenza di prospettive, sono tutti aspetti che possono incidere negativamente sul bilancio di salute psico-fisica del lavoratore.[24]

Particolare attenzione merita il *lavoro in turni*, soprattutto quello notturno. Esso può determinare conseguenze a carico dell'apparato cardiovascolare attraverso meccanismi diretti ed indiretti. I primi sono connessi alla perturbazione dei ritmi circadiani ed alla citata reazione generale di adattamento allo stress; i secondi sono correlati a condizioni di vita meno favorevoli, *sleep-deprivation* e caratteristiche comportamentali. Sono state descritte sia un'aumentata prevalenza di malattie cardiovascolari, sia una morbilità più alta per malattie cardiocircolatorie e cardiopatia ischemica (in particolare con l'aumentare dell'età e dell'anzianità di turno). Il rischio di patologia coronarica appare aumentato del 30-40% nei turnisti e può aumentare del 170% e del 130% qualora si associ, rispettivamente a fumo e ad obesità.[25]

Uno studio giapponese ha dimostrato che, in un periodo di tempo di dieci anni, i lavoratori che effettuano turni di notte hanno un rischio superiore del 23% di sviluppare una patologia ipertensiva severa.[26]

Altrettanto importanti sono i fattori legati alla persona ed alla personalità del soggetto. La stabilità emotiva, lo stato di salute fisica, l'età, il retaggio culturale, la duttilità mentale, l'intelligenza, l'autostima, la fiducia in se stessi, "il carattere", sono tutti fattori condizionanti il "coping", cioè la condotta che il soggetto mette in atto per far fronte alle difficoltà, contribuendo alla risoluzione del problema o al contrario determinando lo strain (insieme di modificazioni che conseguono a fattori di stress).[27]

Infine sono da considerare i fattori psico-sociali propri e collettivi: un fattore psicosociale può essere definito come un parametro che potenzialmente correla aspetti psicologici all'ambiente sociale e ad alterazioni fisiopatologiche. Il vissuto personale, le tensioni familiari, le difficoltà logistiche (pendolarismo), i cambiamenti tecnologici, la precarietà del lavoro, la disoccupazione, i momenti di crisi, le nuove regole del mercato, infatti possono provocare strain, contribuendo a rompere l'equilibrio psico-fisico del lavoratore.[28]

Le più diffuse metodiche di valutazione dello stress lavorativo sono il "Job demand-control-support model" (JJCQ) di Karasek e l'"Effort-reward imbalance model" (ERI) di Siegrist.

Il primo, elaborato da Karasek, considera tre fattori: il carico di lavoro, l'autonomia decisionale ed il supporto lavorativo. [29]

Secondo questo modello, lo stress lavorativo sarebbe causato dall'eccessivo carico di lavoro associato a scarsa possibilità di controllo e inadeguato supporto sociale, mentre il carico di lavoro, seppur pesante, non diviene stressor se bilanciato da potere gestionale e supporto lavorativo.

Il secondo modello, invece, pone l'accento sul binomio impegno-ricompensa. Lo stress sarebbe in questo caso indotto dallo squilibrio tra l'elevato impegno del lavoratore ed una scarsa ricompensa, intesa non solo in termini economici ma anche in termini di gratificazione sociale e possibilità di carriera. [30]

Molti studi, condotti utilizzando indipendentemente il metodo JCQ o il metodo ERI per la valutazione dello stress lavorativo, depongono concordemente per una associazione tra *job strain* e cardiopatia ischemica nelle sue diverse espressioni cliniche, sottolineando anche come entrambi i metodi siano validamente predittivi del rischio coronarico.[31,32]

Stress e cardiopatia ischemica: meccanismi fisiopatologici.

Esiste una consolidata evidenza che correla lo stress alle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica.[33,34] I meccanismi fisiopatologici coinvolti in questa relazione sono due:

- diretto: conseguente alla particolare reazione psico-fisiologica e riconducibile alla cosiddetta "reazione generale di adattamento", mediata da un'attivazione dei sistemi simpatico-surrenomidollare e ipotalamo-ipofisi-surrenocorticale. Tale reazione è totalmente aspecifica e produce effetti cardiovascolari identici, sia che avvenga in risposta a stimoli fisici, sia che venga indotta da stimoli psico-sociali. Lo stress induce nell'organismo un primitivo effetto stimolante del sistema nervoso neuro-vegetativo e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con aumento della secrezione delle catecolamine e cortisolo ed, a seguire, modificazioni del metabolismo glucidico e lipidico, con ipercolesterolemia e

ipertrigliceridemia, modificazioni dell'attività cardio-vascolare, dei processi emocoagulativi con attivazione piastrinica e, secondo alcuni studi, dei processi immunologici. Le variazioni dell'attività cardiovascolare sono rappresentate da aumento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della portata cardiaca, vasocostrizione e vasospasmo coronarico. L'azione diretta delle catecolamine, l'aumento della pressione arteriosa, l'iperaggregabilità piastrinica, l'ipercolesterolemia e la mobilizzazione dei lipidi sarebbero responsabili anche del danno endoteliale che è il *primum movens* dell'aterosclerosi.[35,36]

- indiretto: a questi effetti di natura biochimica, vanno aggiunti gli effetti di natura neurocomportamentale, legati al coping dell'individuo e strettamente condizionati dal suo *habitus* psichico, che si traducono in variazioni dello stile di vita di tipo dietetico, voluttuario (fumo, alcool), modificazioni della sfera psico-affettiva e relazionale, con ripercussioni anche gravi sulla sfera familiare.[37]

Lo stress lavoro-correlato può intervenire come evento acuto, “*trigger*”, o come situazione protratta nel tempo, “stress cronico”. [38]

Per “*trigger*” si intende uno stimolo esterno, uno stato emozionale o un'attività che produce alterazioni fisiologiche o fisiopatologiche, capaci di indurre l'insorgenza di ischemia miocardica acuta. Sia *triggers* fisici, quale, ad esempio, un carico di lavoro fisico superiore alla norma, sia *triggers* comportamentali, come ansia o rabbia, possono essere causa di una sindrome coronarica acuta. Si ritiene che il periodo di latenza tra l'evento “*trigger*” e l'insorgenza dell'ischemia miocardica acuta vada dai pochi minuti alle 24 ore; più recentemente, si è focalizzata l'attenzione sulle ore immediatamente precedenti l'insorgenza dei sintomi collegati alla ischemia miocardica acuta. Inoltre, è stato osservato che, tipicamente, il meccanismo di “*triggering*” avviene, più frequentemente e più facilmente, in soggetti già affetti da cardiopatia ischemica.[39]

L'insieme di questi meccanismi, con un peso relativo diverso nel singolo paziente, è in grado di risultare causa predisponente o scatenante dell'ischemia miocardica fino all'infarto o alla morte improvvisa; lo stress acuto, infatti, destabilizzando la placca, contribuisce a far precipitare drammaticamente l'aterosclerosi.[40]

È importante notare che lo stress acuto, inoltre, può essere causa di una aritmia letale, in seguito ad un fenomeno ischemico acuto coinvolgente una estesa area miocardica. La limitazione della perfusione può determinare, infatti, una alterazione delle proprietà elettrofisiologiche del miocardio sito a valle della stenosi, con possibilità di precipitare una fibrillazione ventricolare.[39]

Alcuni Autori hanno osservato che l'ischemia da stress mentale si produce ad una soglia di frequenza cardiaca inferiore a quella che si verifica durante il lavoro fisico, anche se con aumenti di valori pressori sovrapponibili, e che è conseguenza dell'iperattività surrenalica, con aumento della secrezione di catecolamine, con prevalenza dell'adrenalina sulla noradrenalina, in una situazione opposta all'ischemia indotta da sforzo fisico, in cui aumenta particolarmente la noradrenalina. È stato osservato, inoltre, che circa il 50% dei pazienti con ischemia da sforzo soffre anche di ischemia da stress mentale, principalmente per vasocostrizione coronarica.[41]

Un numero rilevante di studi clinici ha dimostrato l'impatto prognostico negativo dello stress mentale sull'ischemia miocardica: i pazienti con deficit di perfusione alla SPECT, o con disfunzione sistolica sinistra all'ecocardiogramma, hanno un rischio maggiore di infarto e angina instabile o una maggiore necessità di ricorrere ad interventi di rivascularizzazione, se sottoposti a stress mentale.[42]

I fenomeni ischemici miocardici durante lo stress mentale, infatti, sono molto più frequenti nei coronaropatici, specialmente in caso di paura, tristezza, collera, frustrazione. Con più precisione, lo stress mentale è capace di determinare ischemia miocardica, anche se silente, nel 40-70% dei coronaropatici, di raddoppiare la possibilità di infarto miocardico acuto nelle due ore seguenti un episodio di collera, di incrementare la mortalità cardiaca in genere. [41,43]

In coronaropatici sottoposti a stress mentale è stata dimostrata una maggiore attivazione delle strutture cerebrali orbito-frontali, del sistema limbico, del sistema amigdala-ipotalamo, strutture tipicamente deputate alla elaborazione

dello stress, dell'ansia e della paura, confermando, così, la natura "cognitiva" dello stress mentale e la sua associazione con le strutture nervose deputate alle funzioni di memoria ed emozione e all'attivazione del sistema simpatico. [44] **(Figura 3)** A tale proposito, da tempo è dimostrata una relazione tra eventi cardiaci e ansia e/o depressione od isolamento sociale. [45]

Lo stress cronico, invece, produce effetti estremamente dannosi di logoramento e di squilibrio dei funzionamenti fisiologici dell'organismo, agendo con azione "indiretta" sull'insorgenza o l'aggravamento della cardiopatia ischemica. Lo stress cronico, infatti, può essere causa di difficoltà nelle relazioni interpersonali, con ripercussioni sulla vita di relazione e familiare del lavoratore e può causare modifiche delle abitudini di vita (alimentazione inadeguata, fumo di sigaretta, abuso di alcool etilico, dipendenza da sostanze stupefacenti), tutti fattori che concorrono, in modo significativo, alla progressione dell'aterosclerosi.[46]

STRESS LAVORO CORRELATO E CARDIOPATIA ISCHEMICA: IMPLICAZIONI MEDICO-LEGALI PER IL MEDICO COMPETENTE

La multifattorialità e la pluralità delle cause stressogene di origine lavorativa, la loro dimensione personale o collettiva, l'estrema variabilità di risposta individuale agli *stressors* lavoro-correlati, nonché l'assenza di parametri valutativi predefiniti di riferimento, rende la definizione del rischio da stress lavoro-correlato impresa decisamente ardua.

Il Documento di Consenso della SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale) suggerisce di focalizzare l'indagine su quattro aspetti fondamentali:

- 1.l'analisi delle condizioni di lavoro, tramite l'osservazione diretta e/o l'acquisizione di dati oggettivi (organizzazione, orari, carichi di lavoro, procedure, etc);
- 2.l'analisi della percezione soggettiva dei lavoratori (tramite interviste, questionari mirati, etc);
3. la ricerca e la misura delle risposte fisiologiche indotte dallo stress sulla persona (variazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, escrezione di cortisolo e catecolamine, alterazioni delle funzioni biologiche);
- 4.l'individuazione di condizioni fisiopatologiche o francamente patologiche correlabili allo stress.[47]

E' ovvio che una valutazione del rischio così articolata necessita dell'impegno di tutto il corpo aziendale, dal management ai lavoratori, richiedendo una sensibilizzazione delle persone ed una adeguata conoscenza del problema e comportando l'individuazione di strumenti e metodi da utilizzare allo scopo, affinché, si possano mettere in atto strategie che permettano di migliorare la qualità della attività lavorativa.

Sul versante della Sorveglianza Sanitaria, se può apparire agevole la gestione di pazienti già cardiopatici tramite il divieto e/o le limitazioni per mansioni "stressanti", essa non appare altrettanto semplice in caso di lavoratori "sani".

L'indagine sanitaria dovrà essere focalizzata anche alla sfera psico-sociale quotidiana e aziendale, prestando attenzione a cogliere anche tutte le sfumature,

non solo organiche, ma anche neuro-comportamentali, che possono essere campanelli d'allarme per il benessere psico-fisico del lavoratore.

Il D.M. 14 gennaio 2008 "Elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'art 139 del T.U. approvato con D.P.R. 1124/65 e successive integrazioni e modifiche" contempla le "Malattie psichiche e psicosomatiche" nella Lista II, malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità, e riporta espressamente al Gruppo 7 il "Disturbo dell'adattamento cronico" e il "Disturbo post-traumatico cronico da stress" con riferimento alle lavorazioni che presentano "disfunzioni dell'organizzazione del lavoro", riferendosi alle condizioni di "costrittività organizzativa" in cui è preponderante l'aspetto persecutorio e vessatorio posto in essere nei confronti del lavoratore.

La Nuova Tabella delle Malattie Professionali dell'Industria e dell'Agricoltura, D.M. 9 aprile 2008, non fa alcun riferimento ad eventuali patologie e/o lavorazioni caratterizzate da stress occupazionale.

La cardiopatia ischemica stress-correlata, quindi, è patologia non tabellata e, giacché tale, la tutela previdenziale è disciplinata dalla sentenza della Corte di Cassazione 179/88. Secondo i principi giurisprudenziali che sottendono alla suddetta sentenza, la malattia può essere riconosciuta di natura professionale laddove sia dimostrato, se non con certezza quantomeno con elevata probabilità, il legame eziopatogenetico con lo stress occupazionale.

Il riconoscimento della origine professionale della cardiopatia ischemica deve, quindi, necessariamente procedere per gradi e soddisfare tutti i requisiti imposti dalla criteriologia medico-legale che caratterizza il nesso di causa. La ricostruzione del nesso di causalità si snoda attraverso i due binari fondamentali rappresentati, dalla valutazione del rischio e dalla diagnosi di malattia.

La valutazione del rischio prevede, in primis, l'anamnesi lavorativa dettagliata, mirata a valutare il tipo di lavoro svolto, inteso come mansione espletata nell'ambito del contesto lavorativo, comprensiva dell'uso eventuale di tecnologie e delle relazioni che l'attività determina, sia orizzontali con i colleghi di lavoro, sia con la gerarchia. Una volta ottenuta l'informazione sull'aspetto qualitativo dell'attività, diventa necessario e, parimenti, possibile mettere in atto il processo

valutativo delle potenzialità stressanti dell'attività svolta, nella specificità del contesto nel quale è resa la prestazione di lavoro.

Il modello analitico è fondato sulla valutazione combinata delle potenzialità stressogene del contenuto e del contesto del lavoro.

La valutazione dello stress del contenuto si fonda su misurazioni mediante scale dell'impatto sull'equilibrio psichico e sull'adattamento al lavoro dei lavoratori di problematiche connesse con l'ambiente fisico del lavoro e con l'organizzazione di esso nei termini di orari, funzioni e compiti, rapporti tra carico percepito e carico effettivo.

La valutazione dello stress del contesto prevede la valutazione delle dinamiche interne al contesto stesso, nei termini dell'arruolamento, della progressione, dei flussi informativi, della collocazione sociale, e delle dinamiche dell'individuo lavoratore, soprattutto come interfaccia tra tempo e ruoli da occupato e tempo e ruoli da cittadino.

Metodologicamente sono state previste fasi in successione:

1. Raccolta di dati sul sistema organizzativo da analizzare
2. Raccolta di dati sui modi partecipativi dei lavoratori al sistema
3. Somministrazione su campioni rappresentativi di lavoratori per tipo d'attività e figura professionale di questionari per la valutazione del sistema organizzativo
4. Elaborazione dei questionari ed interfaccia con i dati raccolti sull'organizzazione

La diagnosi di malattia comprende l'anamnesi familiare e personale volta ad individuare eventuali fattori di rischio extralavorativo, nella quale è di fondamentale utilità la valutazione critica della documentazione sanitaria in possesso dell'esaminando, utile a definire correttamente la condizione di salute ed escludere eventuali patologie preesistenti. Il riscontro nella documentazione esibita di un test ergometrico negativo per ischemia da sforzo e/o di assenza di circoli collaterali alla coronarografia sono elementi cogenti per escludere sofferenza miocardica cronica.

La valutazione clinica, eventualmente integrata da consulenza specialistica, e, ad ogni modo, corredata da indagini strumentali non invasive costituisce il sistema

attraverso il quale il Medico Competente perviene alla formulazione diagnostica, che, è bene ricordare, è il presupposto essenziale per la valutazione idoneativa.

Il riscontro di una cardiopatia ischemica pone al Medico Competente l'esigenza di individuare i fattori causali di essa nei rischi connessi con l'attività. Prescindendo dalla possibilità di identificare fattori ambientali propri dell'attività lavorativa come agenti responsabili dell'ischemia cardiaca, peraltro pochi e non sempre attivi come fattori primari (si pensi, per esempio, ad alcuni agenti chimici), nei quali è, pur tuttavia, possibile ricorrere al supporto del Documento di Valutazione del Rischio, maggiori problemi si pongono allorché si ipotizzi la correlazione con lo stress lavorativo. Diventa, in questo caso, necessario attuare una procedura d'analisi che consenta di identificare innanzitutto la presenza di condizioni cliniche e comportamentali proprie delle manifestazioni da stress cronico e, parimenti, di escludere che esse possano essere dipendenti da situazioni extralavorative. Resta, altresì, essenziale poter connettere la situazione individuale con quella lavorativa. Non è, in altro modo, sufficiente stabilire che in un lavoratore esiste, assieme alla cardiopatia ischemica, la presenza di una sintomatologia stress correlata, ma è sempre necessario, ai fini della fissazione della relazione causa-effetto, che sia dimostrabile la potenzialità stressogena dell'organizzazione lavorativa.

FINALITA' E CONTENUTI DEL LAVORO DI TESI

L'elaborazione della tesi fa parte di un progetto di ricerca epidemiologica volto ad individuare il ruolo dello stress occupazionale nella determinazione della cardiopatia ischemica.

La ricerca è stata condotta presso la Sezione di Medicina del Lavoro dell'Università di Napoli Federico II e i risultati sono derivati dall'elaborazione di una parte della cospicua banca dati, disponibile presso la citata Sezione. Dall'elaborazione dei dati è stato possibile:

- ✓ Pervenire alla quantizzazione della prevalenza della cardiopatia ischemica in popolazioni lavorative rappresentative dei più comuni settori di lavoro;
- ✓ Stabilire le differenze di prevalenza in funzione del settore di lavoro, dei rischi lavorativi ed extralavorativi;
- ✓ Valutare il peso del fattore di rischio "*stress occupazionale*" nella determinazione dell'insorgenza della cardiopatia ischemica nei vari gruppi di lavoratori e delle eventuali sinergie.

MATERIALI E METODI

Descrizione del campione

Per la valutazione delle relazioni intercorrenti tra il lavoro e le patologie cardiovascolari, sono stati elaborati i dati di due popolazioni lavorative, entrambe osservate presso la divisione clinica della Medicina del Lavoro della A.O.U Federico II per la Sorveglianza Sanitaria ex decreti di legge.

Il primo campione è stato costituito da 3185 lavoratori maschi, appartenenti ad aziende pubbliche e private della regione Campania. L'età media è stata pari ad anni 44,7, D.S. 9,5.

Dal punto di vista dell'occupazione, i lavoratori sono stati appartenenti a differenti attività lavorative, che sono state conglobabili in tre macrosettori. Nella tabella I sono riportate le specifiche del campione.

Il secondo campione è stato costituito da 1472 lavoratori del settore terziario pubblico dell'area provinciale di Napoli, dei quali 265 donne, di età media pari a 43,2 anni D.S. 5,9 e 1117 uomini di età media 44,0 D.S. 10,0.

All'atto della Sorveglianza Sanitaria, oltre a quanto necessario alla valutazione idoneativa dei lavoratori, ai fini della ricerca è stato applicato un protocollo di indagine che ha consentito di ottenere puntuali informazioni sulla situazione lavorativa ed attendibili notizie sulle condizioni sociali ed economiche dei lavoratori.

Per il primo aspetto, sono stati assemblati i dati provenienti dal dichiarato dei lavoratori con quelli oggettivi dei documenti di valutazione del rischio, redatti dai contesti d'appartenenza dei lavoratori ai sensi delle normative vigenti (Decreti legislativi 626/94, 81/08, 106/09).

Nel campione di impiegati del terziario è stata effettuata una valutazione della percezione soggettiva delle difficoltà lavorative, mediante l'uso di questionari di indagine sui cosiddetti fattori del quarto tipo: percezione individuale dello stress fisico e mentale, della costrittività e del peso esercitato dalla organizzazione gerarchica che è nell'attività. In aggiunta a questi fattori, è stato richiesto a ciascun lavoratore un giudizio sulla percezione soggettiva del potere usurante della propria attività. Il metodo ha previsto la raccolta di risposte mediante un

sistema dicotomico; in pratica a ciascun lavoratore è stata offerta la possibilità di rispondere affermativamente o negativamente circa la presenza percepita dei fattori di rischio sopracitati.

Al termine del processo di valutazione di ogni singolo lavoratore, sono stati elaborati i profili diagnostici, dai quali sono stati ricavati i dati per l'elaborazione successiva. Sui dati sono state calcolate le prevalenze e le stratificazioni in funzione delle variabili lavorative ed extralavorative. Sono state, altresì, operate le correlazioni tra i potenziali fattori del rischio cardiovascolare, sia individuali, sia lavorativi, e le prevalenze puntuali della cardiopatia ischemica e dell'angina pectoris. I dati sono stati elaborati con il **programma statistico SPSS 18.0**.

Nel campione di lavoratori del terziario, oltre a quelle già citate, sono state calcolate le correlazioni tra i dati di percezione soggettiva di fattori del disagio lavorativo e la cardiopatia ischemica. Benché non si possa ritenere che la raccolta di dati sulla soggettività del disagio corrisponda ad una precisa valutazione delle potenzialità stressogene del lavoro, giacché lo stress lavoro- correlato deve essere valutato soprattutto come caratteristica dell'organizzazione, il metodo ha fornito, ad ogni modo, un'utile informazione.

RISULTATI

La prima serie di risultati riguarda il campione più vasto di lavoratori e comprende i valori di prevalenza totale e le stratificazioni per settore di attività.

La prevalenza della patologia ischemica cardiovascolare nel primo campione è stata del 3,5% per l'IMA e del 5,2 % per l'angina pectoris, come illustrato in tabella 2.

Nell'analisi dei dati per tipo di attività, la maggiore prevalenza di angina pectoris è stata registrata tra nel settore dell'autotrasporto, con un 11,3 % vs. 5,9% e 3,8% rispettivamente dei settori industriale e dei servizi civili. Considerando la differenziazione per mansione, la più alta prevalenza di IMA si è manifestata tra gli operai (4,3 %) e tra gli autotrasportatori (4,2 %), mentre una prevalenza più bassa è stata presente nel settore impiegatizio.[tabella 3]

La prima variabile lavorativa analizzata è stata l'organizzazione oraria del lavoro. Nei turnisti i valori di prevalenza di entrambe le patologie considerate sono stati doppi rispetto a quelli riscontrati nei normalisti, rispettivamente 5,2 % vs 2,4 per l'IMA, 7,9% vs 3,3 per l'angina pectoris.[tabella 4]

Il secondo parametro lavorativo considerato è stato il tipo di lavoro eseguito, valutato in funzione della percentuale di manualità, ricavata dalla valutazione accurata del ciclo lavorativo. In questo modo sono state individuate tre fasce di carico fisico: lavoro non manuale, lavoro manuale e lavoro 50% manuale. Nel confronto tra i differenti carichi fisici del lavoro, una prevalenza più alta di IMA è stata riscontrata tra i lavoratori adibiti a lavoro manuale, con valori pari a 4,5% nel lavoro manuale vs. 3,5 % e 2,3 % rispettivamente nel lavoro non manuale e in quello parzialmente manuale; le prevalenze dell'angina pectoris sono state sovrapponibili nei primi due gruppi. [tabella5]

Sono stati valutati, inoltre, gli effetti sulla prevalenza delle patologie ischemiche cardiache dei più noti fattori del rischio individuale, abitudine al fumo e massa corporea.

Le prevalenze dell'IMA e dell'angina pectoris nei fumatori sono state, rispettivamente, pari a 4,8% e 5,4% vs. 2,0% e 2,9% nei non fumatori (sono stati inseriti nel gruppo dei non fumatori anche lavoratori che avevano smesso l'abitudine al fumo da almeno 10 anni).[tabella 6]

L'effetto esercitato dalla massa corporea è stato valutato mediante il preventivo calcolo del BMI e il successivo raggruppamento dell'indice in due classi, sino a 24,9, come gruppo dei normopeso e oltre questo valore, come gruppo dei soprapeso. Nei soprapeso le prevalenze di entrambe le patologie sono state più alte che nei normopeso, con valori pari a 5,7 per l'IMA e 6,0 per l'angina, nei soprapeso vs 3,1% e 3,8% nei normopeso.[tabella 7]

È stata effettuata anche una valutazione combinata dei fattori del rischio individuale sopracitati, attraverso il calcolo delle prevalenze tra coloro con rispettiva assenza e presenza di entrambi i fattori. I valori di prevalenza nei soggetti fumatori e soprapeso sono stati 6,8% per l'IMA e 6,9% per l'angina vs 1,7% e 1,3% nei non fumatori normopeso.[tabella 8]

La prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per il tipo di lavoro, è stata calcolata anche in lavoratori senza alcun fattore di rischio individuale.[tabella 9]

Si è provveduto, infine, a valutare gli effetti combinati del tipo di lavoro e, quindi, del carico fisico e dell'età, inferiore o superiore a 45 anni. Le prevalenze di entrambe le patologie sono state più alte nei soggetti con età superiore a 45 anni e che svolgevano lavoro manuale. Prima dei 45 anni, le prevalenze delle due patologie sono state pressappoco sovrapponibili.[tabella 10]

Nel secondo gruppo dei lavoratori appartenenti al terziario è stato possibile valutare le prevalenze nella distinzione dicotomica tra coloro che hanno denunciato la percezione soggettiva di disagio lavorativo e coloro che l'hanno negata.

Per prima cosa, riteniamo utile riportare i dati di prevalenza delle denunce affermative, con la distinzione di genere. La percezione negativa di stress fisico è stata maggiore nelle donne che negli uomini(26,4% vs 22,3%), con significatività statistica ($P < 0,05$). Anche lo stress mentale è stato lamentato maggiormente dalle donne, 54,3% rispetto agli uomini 47,2%, ma senza differenza statistica. La costrizione, il disagio legato alla gerarchia aziendale, e la sensazione complessiva di usura lavoro correlata sono stati tutti più prevalenti nelle donne, con significatività statistiche $P < 0,01$ nelle prime due e $P < 0,05$ nella terza.[tabella 11]

Nella componente maschile del campione, che è stata molto più numerosa di quella femminile, sono state calcolate le prevalenze del solo IMA in funzione delle variabili di percezione soggettiva del disagio. Tutte le variabili hanno dimostrato di avere la potenzialità di innalzare la prevalenza dell'IMA , nel senso che la patologia è stata più presente, anche se con differenze di significatività statistica, tra coloro che hanno denunciato la percezione nella propria attività di uno stato di disagio dovuto a stress fisico e mentale, costrittività e peso della gerarchia aziendale.[tabella 12] Tutti i valori di prevalenza sono riportati nelle tabelle in allegato.

CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI

La prima osservazione riguarda la prevalenza delle cardiopatie ischemiche nelle popolazioni lavorative esaminate. Entrambe le forme di patologie hanno avuto prevalenze più alte rispetto ai dati ISTAT della popolazione generale, con valori più che doppi nel caso dell'infarto (3,5% vs 1,7%) e circa nove volte superiori nel caso dell'angina (5,2 % vs 0,6%).

Già la prima differenziazione per tipo di attività ha dimostrato il ruolo esercitato dal lavoro nella determinazione delle patologie ischemiche cardiache. Negli impiegati, infatti, la prevalenza dell'infarto del miocardio è stata di poco superiore a quella della popolazione italiana, facendo notare che sono stati i settori del lavoro operaio e dell'autotrasporto a innalzare la prevalenza della patologia nei lavoratori esaminati. Un analogo comportamento ha avuto la prevalenza dell'angina, anche se per quest'ultima l'alta prevalenza nel campione totale è stata determinata soprattutto da quella registrata negli addetti all'autotrasporto.

Il ruolo esercitato dal lavoro è stato ulteriormente confermato dalla stratificazione per condizioni lavorative. L'espletamento del lavoro in turni avvicendati e l'entità dell'impegno fisico nell'attività hanno dimostrato di costituire significativi fattori di rischio per entrambe le patologie ischemiche cardiache, essendo state le prevalenze di entrambe le patologie più che doppie nei lavoratori assoggettati a questi ipotetici fattori di rischio, con significatività statistica.

Un dato molto interessante è derivato dalla valutazione dell'azione combinata dei fattori del rischio individuale e di quello lavorativo. L'abitudine al fumo, il sovrappeso ed entrambe le condizioni associate hanno confermato il loro ruolo di fattore determinante le patologie ischemiche cardiache, ma quando sono stati considerati i lavoratori senza alcun fattore di rischio individuale è stato possibile mettere in evidenza il peso del lavoro come fattore di rischio isolato. Tra questi lavoratori, infatti, le prevalenze delle patologie ischemiche cardiache sono state significativamente più alte alla presenza dei fattori di rischio turnazione e carico fisico dell'attività.

La manualità del lavoro, espressione del carico fisico e l'espletamento della prestazione in turni costituiscono, certamente, causa dello stress fisico da lavoro. I risultati ottenuti possono, pertanto, consentire di affermare che esiste una

correlazione positiva tra la presenza dello stress fisico nelle attività e la prevalenza delle patologie ischemiche cardiache.

I risultati ottenuti nel secondo campione consentono una più approfondita riflessione sull'interazione tra le patologie e lo stress lavorativo, globalmente inteso come dimensione di carico fisico e di impegno mentale e relazionale. La maggiore prevalenza dell'infarto del miocardio tra coloro che hanno denunciato la presenza di fattori stressanti nella propria attività, rispetto a coloro che non hanno avanzato una simile denuncia, è stato l'indicatore della relazione intercorrente. Vero è che si è trattato di una valutazione affidata alla percezione soggettiva dei lavoratori, pur tuttavia, il fatto che vi sia stata concordanza nelle risposte su ciascuno dei fattori determinanti dello stress lavorativo ha consentito una stima abbastanza attendibile delle potenzialità stressanti del lavoro.

Lo stress si è dimostrato, pertanto, un fattore in grado di innalzare la prevalenza dell'infarto.

Considerazioni di ordine medico-legale

Da punto di vista della ricerca scientifica, l'attribuzione di un evento avverso ad uno specifico fattore di rischio è resa possibile da studi di tipo epidemiologico nei quali è necessario dimostrare che esistono correlazioni statisticamente valide tra l'evento e il supposto fattore scatenante. Per queste dimostrazioni si fa ricorso a metodologie statistiche che valutano la plausibilità dell'ipotesi in funzione di variabili matematiche, come, per esempio, i calcoli dei coefficienti di rischio relativo, le correlazioni binomiali ed altro.

Procedure di accertamento della relazione causale tra i probabili fattori determinanti e gli eventi presupposti come derivati, diventano più complesse ed ampie nel caso di accertamento con valenza medico-legale. Si tratta, in questi casi, non solo di stabilire la connessione tra il probabile fattore determinante e l'evento determinato, ma anche di riconoscere le plausibilità logistiche e temporali potendo, al tempo stesso, escludere gli effetti di determinanti esterni alla relazione oggetto di valutazione.

Nel caso dell'attribuzione delle patologie cardiovascolari al lavoro, ed in particolare allo stress lavoro-correlato, si tratta di attuare una procedura di

valutazione che dia una risposta precisa rispetto a tutte le variabili implicate nel processo di determinazione dell'evento.

Di seguito, riportiamo, schematicamente, i modelli di approccio alla valutazione medico-legale della relazione tra stress lavorativo e cardiopatia ischemica.

1. Valutazione diagnostica: accertamento della sussistenza della patologia, della gravità e della previsione prognostica.
2. Analisi della situazione lavorativa: raccolta accurata dei dati relativi al tipo di attività, all'organizzazione temporale di essa, ai rischi in essa presenti, desumibili sia dal dichiarato dei lavoratori, sia dal ricorso al DVR.
3. Valutazione del rischio da stress lavorativo: raccolta di dati sulla percezione soggettiva dei lavoratori circa lo stress connesso con le attività e riferimento ai dati del DVR specificamente inerenti il rischio da stress lavoro-correlato (si ricorda che il D.Lgs. 81/08 ha fissato l'obbligo della valutazione di questo tipo di rischio in tutti i contesti lavorativi).

Alla presenza di una diagnosi certa di cardiopatia ischemica e di una condizione lavorativa probativa di stress lavoro-correlato, per concordanza dei dati oggettivi e soggettivi, il passaggio dalla ipotesi della correlabilità tra la patologia e lo stress lavorativo richiede ulteriori e fondamentali puntualizzazioni.

È, innanzitutto, necessario escludere la presenza di altri fattori di rischio, sia individuali sia lavorativi, o, almeno, di poterne ponderare il peso. Non è, poi, sufficiente che un'attività lavorativa sia potenzialmente stressogena per potere stabilire la dipendenza della patologia ischemica da essa, anche quando appare giustificata dalla mancata compresenza di altri fattori di rischio.

La variabile cronologica è elemento essenziale per stabilire la relazione causa-effetto. Nel caso di uno stress molto intenso, ma isolato, la patologia cardiaca è attesa in un periodo oscillante da poche a 24 ore. È evidente, pertanto, che una patologia che insorga a distanza maggiore non può essere attribuita direttamente allo stress lavorativo.

Diversa è la situazione dello stress cronico, nel quale la durata acquisisce un'importanza maggiore. Occorre, in questi casi, poter stabilire che il

lavoratore è stato sottoposto a condizioni stressanti per un periodo di almeno sei mesi, tempo che è ritenuto dalla gran parte degli autori come durata minima di efficienza.

CONCLUSIONI

Il lavoro di tesi ha mirato ad analizzare e fornire alcune interpretazioni sulla patologia ischemica cardiaca che sta diventando sempre più frequente tra i lavoratori, sia per i cambiamenti che hanno caratterizzato il mondo del lavoro per l'introduzione di nuove tecnologie e le modifiche delle relazioni lavorative, sia per l'invecchiamento della popolazione lavorativa in fascia attiva. In particolare, la tesi ha preso in considerazione gli aspetti relativi alla correlabilità tra lo stress lavorativo e le patologie ischemiche cardiache, puntando anche a definire i criteri medico-legali che consentano di stabilire la validità della relazione causa-effetto.

I dati raccolti hanno dimostrato che la patologia ischemica cardiaca ha prevalenze più alte tra i lavoratori rispetto alla popolazione generale e che questa maggiore prevalenza è maggiormente correlata con potenziali fattori dello stress lavorativo fisico, mentale e relazionale.

L'esigenza di individuare protocolli di valutazione della correlazione tra le patologie ischemiche cardiache e lo stress lavorativo diventa pertanto pressante, non solo in sede medico-legale per gli eventuali riconoscimenti delle indennità, ma anche nella pratica della sorveglianza sanitaria, ai fini di corrette proposizioni di idoneità.

FIGURE E TABELLE

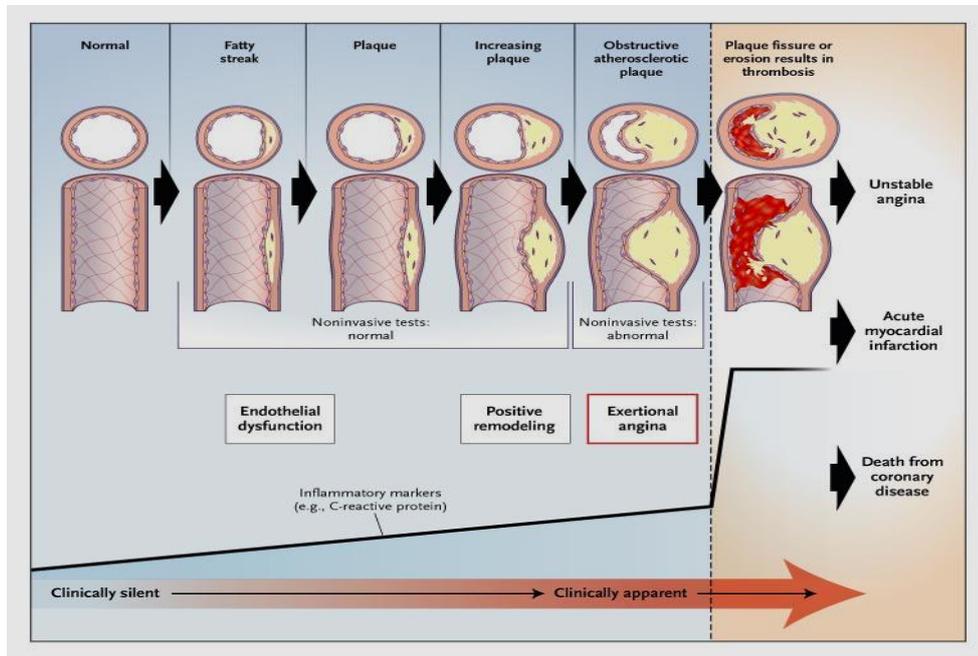


Fig. 1 *Meccanismo di progressione dell'aterosclerosi*

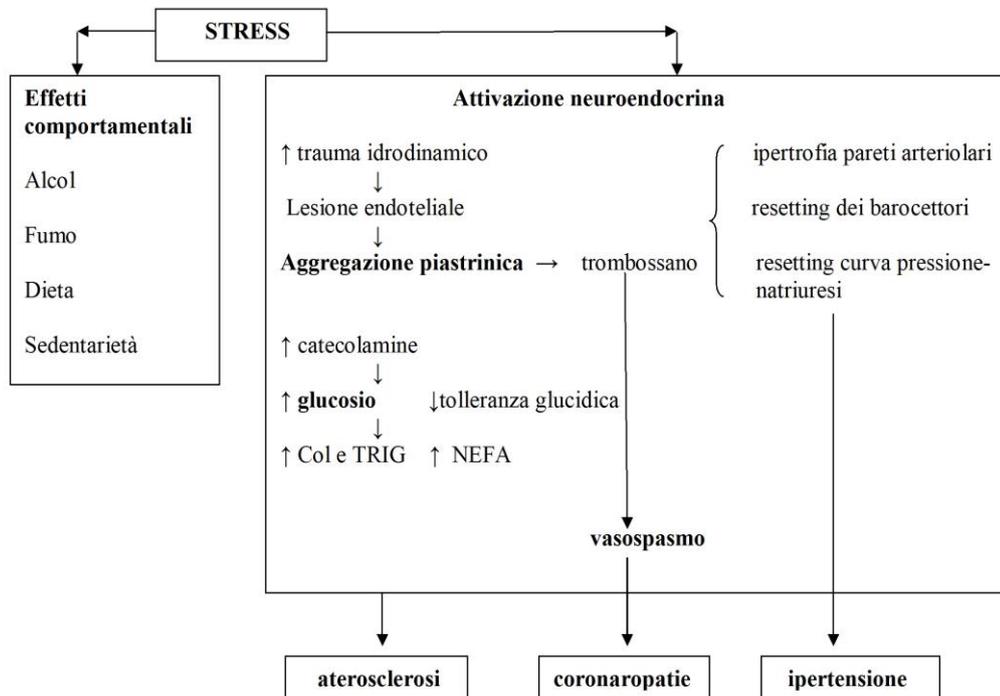


Figura 2. *Ipotesi patogenetica sulla relazione stress- coronaropatie-ipertensione.*

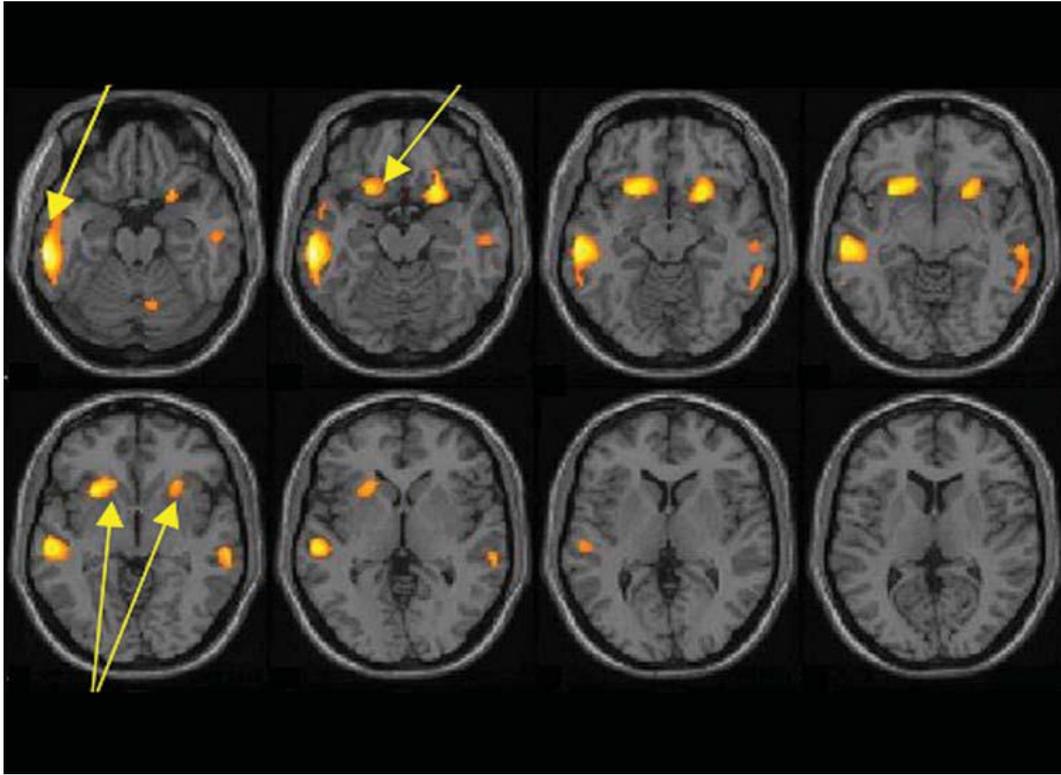


Figura 3. Attivazione delle strutture orbito frontali, del sistema limbico, del sistema amigdala-ipotalamo in paziente coronaropatico sottoposto a stress mentale.

Settori	lavoratori		
	Num	%	Età media
Terziario	1301	40.8	47,5 D.S. 9,5
Industriale operaio	1450	46.8	43,1 D.S. 8,6
Dei servizi	394	12.4	42,0 D.S. 10,8

Tab1. Composizione del campione, distinto per tipo di attività

Patologie cardiovascolari	Prevalenza
IMA	3,5
Angina Pectoris	5,2

Tab. 2 Prevalenza delle patologie cardiovascolari nel campione

Patologie cardiovascolari	mansione		
	operaio	impiegato	addetto trasporti
IMA	4,3	2,4	4,2
Angina Pectoris	5,9	3,8	11,3

Tab.3 Prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per tipo di mansione

Patologie cardiovascolari	Turno NO	Turno Sì
IMA	2,4	5,2
Angina Pectoris	3,3	7,9

Tab.4 Prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per la presenza o assenza di turni di lavoro

Patologie cardiovascolari	Tipo di lavoro		
	Lavoro non manuale	Lavoro manuale	Lavoro 50% manuale
IMA	3,5	4,5	2,3
Angina Pectoris	5,6	5,4	4,3

Tab.5 Prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per il tipo di lavoro

	Non fumatori	fumatori
IMA	2,0	4,8
Angina pectoris	2,9	5,4

Tab. 6 Prevalenza della cardiopatia ischemica nei non fumatori e nei fumatori

	Normopeso	Soprapeso
IMA	3,1	5,7
Angina Pectoris	3,8	6,0

Tab. 7 Prevalenza della cardiopatia ischemica nei soggetti normopeso e nei soggetti soprapeso

	No fumo/no sovrappeso	Fumo/sovrappeso
IMA	1,7	6,8
Angina pectoris	1,3	6,9

Tab. 8 Prevalenza della cardiopatia ischemica nei soggetti con fattori di rischio Fumo e sovrappeso in combinazione

Patologie ischemiche cardiache	Tipo di lavoro		
	Lavoro non manuale	Lavoro manuale	Lavoro 50% manuale
IMA	3,0	4,0	-
Angina Pectoris	5,0	5,1	-

Tab.9 Prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per il tipo di lavoro in lavoratori senza alcun fattore di rischio individuale

Patologie ischemiche cardiache	Tipo di lavoro					
	Età ≤ 45 anni			Età ≥ 45 anni		
	Lavoro non manuale	Lavoro manuale	Lavoro 50% manuale	Lavoro non manuale	Lavoro manuale	Lavoro 50% manuale
IMA	1,0	1,3	0,6	4,8	8,8	4,8
Angina Pectoris	1,9	2,1	3,5	7,5	10,0	5,3

Tab.10 Prevalenza delle singole patologie cardiovascolari, stratificata per il tipo di lavoro nelle fasce di età minore e maggiore di 45 anni

	Uomini	Donne	P
Stress fisico	22,3	26,4	<0,05
Stress mentale	47,2	54,3	<i>n.s.</i>
Ripetitività	22,8	16,6	<0,05
Costrizione	31,9	47,9	<0,01
Monotonia	24,8	18,1	<0,05
Gerarchia aziendale	16,3	54,0	<0,01
Usura	68,5	75,1	<0,05

Tab. 11 Prevalenza delle denunce affermative di percezione soggettiva di disagio lavorativo con distinzione di genere.

	Denuncia Sì	Denuncia No	P
	IMA	IMA	
Stress fisico	7,2	3,2	<0,01
Stress mentale	5,5	2,9	<0,05
Costrizione	5,3	3,5	<i>n.s.</i>
Gerarchia aziendale	3,7	3,4	<i>n.s.</i>
Usura	4,8	3,8	<i>n.s.</i>

Tab. 12 Prevalenza del solo IMA in funzione delle variabili di percezione soggettiva del disagio.

BIBLIOGRAFIA

1. Grover G. *The definition of myocardial ischemia*. Cardiovasc Res. 1995 Jan;29(1):141.
2. Kumar A, Cannon CP. *Acute Coronary Syndromes: diagnosis and management, part I*. Mayo Clinic Proc. October 2009; 84(10): 917-938
3. Kinlay S, Libby P, Ganz P. *Endothelial function and coronary heart disease*. Curr Opin Lipidol. 2001; 12(4) 383-389.
4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*. N Engl J Med. 1992; 326(5): 310-318.
5. Lloyd –Jones D, Adams R, Carnethon M et al. *American Heart Association statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics- 2009 update*. Circulation. 2009; 119(3): 480-486.
6. *Centro Nazionale di Epidemiologia, Prevenzione e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità Roma*. Dati epidemiologici sulle malattie cardiovascolari. 2010.
7. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, et al. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 97: 1837-1847; 1998.
8. Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. *The Impact of the Aging Population on Coronary Heart Disease in the United States*. Am J Med. 2011 Jun 29.
9. The Writing Group for the PEPI Trial. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial*. JAMA 273:199-208; 1995
10. Shah SH, Hauser ER, Bain JR, Muehlbauer MJ, Haynes C, Stevens RD, Wenner BR, Dowdy ZE, Granger CB, Ginsburg GS, Newgard CB, Kraus WE. *High heritability of metabolomic profiles in families burdened with premature cardiovascular disease*. Mol Syst Biol. 2009;5:258.

11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. *Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease*. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 75:1196-1201;1995.
12. Centers for Disease Control. *The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General*. Rockville MD U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, Centers for Disease Control, 1988.
13. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. *Lancet* 335:765-774; 1990.
14. Depres JP, Lamarche B, Maurieng P, et al. *Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease*. *N.Engl J Med* 334: 952-957; 1996.
15. Hopps E, Caimi G.J *Exercise in obesity management*. *Sports Med Phys Fitness*. 2011 Jun;51(2):275-82
16. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. *Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association*. *Circulation* 99: 178 – 182,1999.
17. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. *Fibrinogen plasma levels in an apparently healthy general population-relation to environmental and genetic determinants*. *Thromb Haemost* 80:805-810,1998
18. Dangs G, Mehran R, Harpel PC, et al. *Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: Association with the severity of clinical presentation*. *J Am Coll Cardiol* 32: 2035-2042; 1998
19. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. *Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction*. *N.Engl J Med* 313:1557-1563,1985.
20. Haynes SG, Feinleib M, Kannel Wb. *The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease*. *Am J Epidemiol* 1980; 111:37-38

21. Tennant CC, Langeluddecke PM. *Psychological correlates of coronary heart disease*. Psychol Med 1985; 15: 581-8.
22. SELYE H., *A syndrome produced by diverse Nocuous agent*, in: ' Nature', n.138, 1936; p. 30-32.
23. Nishikaze O.Rinsho *Stress and adaptation in humans--aging, illness, psychosocial stress*. Byori.1994 Apr;42(4):321-30.
24. Kortum E, Leka S, Cox T. *Perceptions of psychosocial hazards, work-related stress and workplace priority risks in developing countries*. J Occup Health. 2011;53(2):144-55.
25. Akerstedt T, Nordin M, Alfredsson L, Westerholm P, Kecklund G. *Sleep and sleepiness: impact of entering or leaving shiftwork: a prospective study*. Chronobiol Int. 2010 Jul;27(5):987-96.
26. Kang MG, Koh SB "Association between job stress on heart rate variability and metabolic syndrome in shipyard male workers" Yonsei Med J 2004; 45(5): 838-46
27. Vaillant GE *The neuroendocrine system and stress, emotions, thoughts and feelings*. Mens Sana Monogr. 2011 Jan;9(1):113-28.
28. Ratkajec T, Bilban M, Starc R. *Influence of psychosocial work-related factors on conventional risk factors of ischemic heart disease and homocysteine in Slovenian male workers*. Coll Antropol. 2008 Jun;32(2):391-7.
29. Karasek R A, Brisson C, Kawakami N, Houtman I, Bongers P, Amick B . *The Job Content Questionnaire (JCQ). An instrument for Internationally Comparative Assessments for Internationally Comparative Assessments of Psychosocial Job Characteristics*. Journal Occup Health Psychology 1998 3(4): 322-355.
30. Siegrist J, Klein D *Linking sociological with physiological data. The model of effort-reward imbalance at work* Acta Physiol Scand 1997; 161: 112-116.
31. Karasek RA, Theorell T *Healthy work: stress, productivity and the reconstruction of working life* New York: Basic 1990

32. Peter R, Siegrist J *Psychosocial work environment and the risk of coronary heart disease* Int Arch Occup Environ Health 2000; 73 Suppl:S41-5.
33. Stiefelhagen P. *Psychosocial aspects in patients with coronary heart disease. Heart health also depends on the psyche.* MMW Fortschr Med. 2010 Nov 4;152(44):14.
34. Holmes SD, Krantz DS, Rogers H, Gottdiener J, Contrada RJ. *Mental stress and coronary artery disease: a multidisciplinary guide.* Prog Cardiovasc Dis. 2006 Sep-Oct;49(2):106-22.
35. Chrousos GP. *Stressors, stress and neuroendocrine integration of adaptive response.* Ann NY Acad Sci 1998; 851:311-315
36. Nijm J, Jonasson L. *Inflammation and cortisol response in coronary artery disease.* Ann Med. 2009;41(3):224-33. Review.
37. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. *The epidemiology, pathophysiology and the management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioural cardiology.* J AM Coll Cardiol 2005; 45:637-651.
38. Davidson KW. *Emotional predictors and behavioral triggers of acute coronary syndrome.* Cleve Clin J Med. 2008 Mar;75 Suppl 2:S15-9.
39. Steptoe A, Brydon L. *Emotional triggering of cardiac events.* Neurosci Biobehav Rev. 2009 Feb;33(2):63-70.
40. Proietti R, Mapelli D, Volpe B, Bartoletti S, Sagone A, Bianco LD, Daliento L *Mental stress and ischemic heart disease: evolving awareness of a complex association.* Future Cardiol. 2011 May;7(3):425-37
41. Sheps DS, Mc Mahon RP, Becker L. *Mental stress-induced ischemia and all-cause mortality in patients with coronary heart disease: results from the Psychological Investigations of Myocardial Ischemia study.* Circulation 2002; 105: 1780-84.
42. Suls J, Bunde J. *Anger, anxiety and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions.* Psychol Bull 2005; 131:260-300.

43. Lipovetzky N, Hod H, Roth A, Kishon Y, Sclarovsky S, Green MS. *Emotional events and anger at the workplace as triggers for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study.* Isr Med Assoc J. 2007 Apr;9(4):310-5.
44. Soufer R, Burg MM. *The heart-brain interaction during emotionally provoked myocardial ischemia: implications of cortical hyperactivation in CAD and gender interactions.* Cleve Clin J Med. 2007 Feb;74 Suppl 1:S59-62.
45. Jiang W. *Impacts of depression and emotional distress on cardiac disease.* Cleve Clin J Med. 2008 Mar;75 Suppl 2:S20-5.
46. Mainous AG 3rd, Everett CJ, Diaz VA, Player MS, Gebregziabher M, Smith DW. *Life stress and atherosclerosis: a pathway through unhealthy lifestyle.* Int J Psychiatry Med. 2010;40(2):147-61.
47. *Documento di Consenso della SIMLII su Stress lavoro-correlato.* (2010) www.simlii.net

