

Ischemia cardiaca e Psicosomatica: ruolo di eventi stressanti e stili di vita

Heart ischemia and psychosomatics: the role of stressful events and lifestyles

Maurizio Giuseppe Guarneri¹, Laura Nastri¹, Pasquale Assennato²,
Angela Li Puma³, Arianna Landi¹, Barbara Bonanno¹, Giovan Battista Maggi¹,
Giuseppe Annino², Filippa Bono⁴, Daniele La Barbera¹

ABSTRACT: *Heart ischemia and psychosomatics: the role of stressful events and lifestyles. M.G. Guarneri, L. Nastri, P. Assennato, A. Li Puma, A. Landi, B. Bonanno, G.B. Maggi, G. Annino, F. Bono, D. La Barbera.*

Objective: the aim of our study was to evaluate the role of stressful events, lifestyles and various socio-environmental factors in the beginning of ischemic cardiac diseases, together with cardiovascular factors.

Materials and methods: 64 patients with recent cardiac ischemia and 64 controls matched 1:1, according to their sex and age, have been evaluated. The study required the filling in of clinico-anamnestic reports and the evaluation of stressful events, using the Holmes Rahe scale.

Results: in the 44% of the patients who had a heart ischemia, an emotional striking event occurred few days be-

fore, with a 28% incidence of work and family problems. The mean score of the Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale was statistically significantly higher among cases ($p < 0,05$). The percentage of the subjects who experienced a stressful event during the last year was significantly higher among those with an ischemic event even though the heart disease factors were similar in the 2 groups of cases and controls.

Conclusions: although the known heart risk factors predispose to ischemic event, our results suggest that stressful and emotional factors play a fundamental role in increasing the risk.

Keywords: *heart ischemia, psychosomatics, stressful events, lifestyles.*

Monaldi Arch Chest Dis 2009; 72: 77-83.

¹ Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Università degli Studi di Palermo - Sezione di Psichiatria, via La Loggia, 1 Palermo.

² Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrologiche, Università degli Studi di Palermo, Unità di Terapia Intensiva Cardiologia, Piazza delle Cliniche, Palermo.

³ C.T.A Cristo Pantocratore, Borgetto (Palermo).

⁴ Dipartimento di contabilità nazionale ed analisi dei processi sociali, Università degli Studi di Palermo.

Corresponding author: Dr.ssa Laura Nastri; via Sammartino 45, I-90141 Palermo, Italy; Tel. 339/5941800; Fax: 091/6555165; E-mail address: lnastri@gmail.com

Introduzione

Studi epidemiologici e clinici consolidati hanno identificato in ipercolesterolemia, fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, sedentarietà, familiarità i più comuni "fattori di rischio cardiovascolare" [1, 2, 3]. Oltre a questi, in epoca più recente, una notevole importanza è stata attribuita agli stress emotivi, ad alcuni particolari tratti personologici e a fattori psico-sociali che, secondo alcuni Autori [4, 5], potenzierebbero l'effetto negativo dei comuni fattori di rischio, incidendo nella genesi della cardiopatia coronarica.

Le Linee guida ANMCO-SIC-GIVFRC sulla riabilitazione cardiologica del 1999 [6] sottolineano come i fattori psicosociali coinvolti nello sviluppo della coronaropatia includano aspetti relazionali e professionali. In particolare, l'associazione di distress quotidiano ed isolamento sociale aumenterebbe l'incidenza di morte cardiaca in pazienti infartuati.

Nella revisione delle linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria

delle malattie cardiovascolari del 2006 [7] si è posta l'attenzione su alcuni studi recenti [8, 9] che hanno individuato la "personalità di tipo D", caratterizzata da una combinazione di affettività negativa ed inibizione sociale, che rappresenterebbe una determinante del distress psicologico ed un predittore di mortalità a lungo termine in pazienti con malattia coronarica.

Rozansky *et al.* [10] hanno riscontrato una correlazione positiva tra cardiopatia ischemica e rabbia, ostilità e aggressività. Pignalberi *et al.* [11], inoltre, hanno sottolineato il ruolo di isolamento sociale, autoaccusa, evitamento e life events dolorosi, identificando alti livelli di stress nel 75% degli infartuati. Alcuni studi [12, 13] hanno focalizzato l'attenzione sull'aspetto qualitativo del supporto sociale, valutando il cosiddetto "social network". Abbiamo, oggi, una vasta messe di dati che ci permette di quantificare il rischio di cardiopatia ischemica, negli individui socialmente isolati, come aumentato, in media, di 2-3 volte. Un "social network" supportivo costituirebbe, invece, un fattore cardioprotettivo [14].

Gli eventi stressanti esistenziali che sono stati più studiati nei loro rapporti con l'insorgenza di malattie cardiovascolari sono gli eventi di perdita. I dati statistici relativi alla mortalità nei soggetti che hanno perso recentemente un coniuge sono molto indicativi a questo proposito e confermano in genere un preciso rapporto tra evento-perdita ed aumento della mortalità.

Tra gli eventi che incrementano il rischio di patologie cardiache sono stati individuati anche fattori quali il cambio di residenza, il peggioramento della condizione socioeconomica, una particolare situazione lavorativa [15]. Proprio il lavoro appare il maggior determinante dello stress cronico: pericolo od eccessivo rumore, ma soprattutto ritmi di lavoro frenetici, alta responsabilità, superiori poco protettivi e sovraccarico di lavoro, sono stati associati ad aumentato rischio di ipertensione, infarto miocardico acuto e morte improvvisa [15]. Più specificamente, è stato definito un modello di lavoro caratterizzato da elevate richieste, ma basso potere decisionale: uno studio prospettico [16] ha dimostrato, in questo caso, un incremento di 4 volte nel rischio di morte per cause cardiache. Un altro modello di lavoro, associato a maggiore incidenza di eventi cardiaci, è stato descritto come caratterizzato da elevate richieste e bassa retribuzione [17].

L'importanza dei fattori sociali legati all'industrializzazione è suggerita anche dal fatto che la morbilità/mortalità per malattie coronariche è in genere superiore nei paesi a più alto sviluppo economico-industriale. Anche se questo dato può, almeno in parte, essere posto in rapporto a differenze di tipo genetico-razziale, l'importanza patogenetica dei fattori socioambientali è stata confermata dai dati sulle migrazioni da paesi a bassa mortalità per coronaropatie a paesi con indice di mortalità molto più elevato. Appare significativo che l'indice di mortalità per coronaropatie negli immigrati si situa circa a metà tra quello del paese di origine e quello del paese adottivo. Inoltre, esso è influenzato in modo notevole dal periodo di permanenza nel paese di immigrazione: tanto maggiore è tale periodo, tanto più grande è il rischio di coronaropatie.

Nel nostro lavoro ci proponiamo di valutare la possibile correlazione tra eventi stressanti, stili di vita e ischemia cardiaca, individuando in quale misura essi possano influire nel determinare l'insorgenza di cardiopatia ischemica.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati 64 pazienti consecutivi seguiti presso la U.T.I.C. dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo. Tali pazienti si trovavano ricoverati in Day-Hospital per eseguire un programma di riabilitazione cardiologica, 49 avevano presentato un infarto miocardico e 15 un episodio di angina nel corso dell'ultimo anno. Il gruppo di controllo è costituito da 64 soggetti con anamnesi negativa per eventi ischemici di qualunque natura, matched 1:1 per genere e per età ± 2 aa, reclutati presso uffici pubblici e associazioni ricreative della città di Palermo e tra i familiari dei pazienti afferenti all'A.O.U.P. Sono stati esclusi pazienti con grave ritardo mentale, individui con sor-

dità e/o cecità totale o afasia. Dei 64 pazienti in esame sono state prese in considerazione le seguenti caratteristiche: tipo di ischemia, fattori di rischio per cardiopatia ischemica, scolarità, condizione familiare ed attività lavorativa e problemi ad essi connessi.

Un'equipe di medici dell'Unità Operativa di Psichiatria della stessa Azienda Ospedaliera, dopo aver compilato una scheda anamnestica relativa a dati anagrafici e clinici, ha somministrato la scala degli eventi stressanti Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale [18].

L'Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale (SRRS *Holmes e Rahe, 1967*) è una lista dei 43 eventi stressanti ritenuti mediamente più importanti e più frequenti ai quali è assegnato un punteggio che esprime la potenzialità di impatto medio di ciascun evento sul soggetto. Sono elencati 43 eventi esistenziali associati a diversi livelli di disagio e stress a cui viene assegnato un punteggio. Il punteggio va da un massimo di 100, attribuito alla morte del coniuge, a un minimo di 11, assegnato a lievi violazioni della legge. In base al punteggio ottenuto si identificano quattro classi che esprimono probabilità crescenti che gli eventi subiti possano influire nell'insorgenza di una qualsiasi malattia: punteggio < 149: bassa probabilità; 150-200: media; 201-299: moderata; >300: alta.

Ai pazienti reclutati è stato chiesto di segnalare quali eventi dei 43 elencati si sono presentati nell'anno precedente l'insorgenza di ischemia miocardica e per il gruppo di controllo nell'anno precedente l'intervista. Durante la compilazione della scheda anamnestica, inoltre è stata posta una domanda aperta riguardo il verificarsi di un evento ad intensa carica emotiva, non compreso tra i 43 previsti dalla SRRS, nel giorno o nei giorni precedenti l'insorgenza di ischemia.

Analisi statistica

Per il confronto delle medie e per valutare la significatività della differenza tra le proporzioni nei due campioni sono stati considerati gli z-scores come approssimazione del test T per campioni di numerosità maggiore di 30. Nel caso di variabili qualitative, la significatività delle differenze tra pazienti e controlli è stata verificata con il test chi-square di Pearson e, ove ritenuto necessario, è stato calcolato il test esatto di Fisher. Per valutare la correlazione tra variabili quantitative abbiamo considerato l'indice di correlazione di Pearson. I dati sono espressi come media \pm range di variazione. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

La tabella 1 riassume le caratteristiche socio-economiche e demografiche della popolazione in esame e, ove ritenuto appropriato, il valore del test χ^2 con i relativi livelli di significatività. Sia il gruppo dei casi che quello dei controlli è costituito da soggetti di età medio-avanzata (59.6 ± 7.61 per i pazienti; 59.1 ± 7.66 per i controlli), con una prevalenza di individui di sesso maschile (58 su 64 in entrambi i gruppi). I valori del test χ^2 con i relativi livelli di significatività sono riportati nella tabella 2.

Tabella 1. - Caratteristiche socio-economiche e demografiche dei pazienti e dei controlli nei campioni esaminati

Caratteristiche generali	Pazienti	Controlli
Soggetti n.	64	64
Sesso (M/F)	58/6	58/6
Età (anni)	59,6 ± 7,61	59,1 ± 7,66
Istruzione		
Licenza elementare - Media (%)	34 (53%)	22 (34%)
Diploma - Laurea (%)	30 (47%)	42 (66%)
Attività lavorativa		
dipendente	25 (39%)	27 (42%)
autonoma	5 (8%)	9 (14%)
Altra attività (pensionati, casalinghe)	34 (53%)	28 (44%)
Problemi lavorativi	18 (28%)	5 (8%)
Problemi familiari	15 (23%)	17 (27%)
Problemi lavorativi e familiari	10 (16%)	4 (5%)

L'età è espressa come media±standard deviation

Tabella 2. - Statistica test del χ^2 e valori del p-value

Variabili	χ^2	p-value
Istruzione	4.571	0.030*
Attività lavorativa	7.2912	0.200
Problemi lavorativi e familiari	2.8872	0.089
Problemi lavorativi	8.9573	0.003***
Problemi familiari	0.1667	0.683

*p<0.05; **0.01<p<0.05; ***p<0.01

La tabella mostra una differenza significativa tra casi e controlli in corrispondenza delle variabili istruzione e problemi lavorativi (rispettivamente $\chi^2=4.571$, $p=0.030$; $\chi^2=8.957$, $p=0.003$).

La variabile istruzione è stata dicotomizzata in modo da distinguere i soggetti con livello di istruzione basso (elementare e media) da quelli con livello di istruzione medio-alto (diploma e laurea). Emerge che il livello di istruzione è significativamente ($p<0.05$) superiore nel gruppo dei controlli. Inoltre, indagando sull'eventuale presenza di problemi personali, entrambi i gruppi hanno riferito quasi esclusivamente problemi di natura familiare o lavorativa. La presenza di problemi lavorativi mostra differenze altamente significative tra i due gruppi ($p=0.003$), con una percentuale di soggetti con problemi lavorativi maggiore nel gruppo dei pazienti ($Z=-2.993$); mentre i problemi familiari risultano statisticamente non significativi ($p=0.683$).

Inoltre è stata indagata, nel gruppo dei pazienti, la presenza di eventi ad intensa carica emotiva occorsi nei giorni immediatamente precedenti l'ischemia cardiaca. Ben 28 su 64 pazienti (il 44% del totale) riferiscono il verificarsi di un evento ad intensa carica emotiva, con maggiore incidenza (18 ptz, pari al 28%) per quel che riguarda problemi lavorativi e familiari complessivamente.

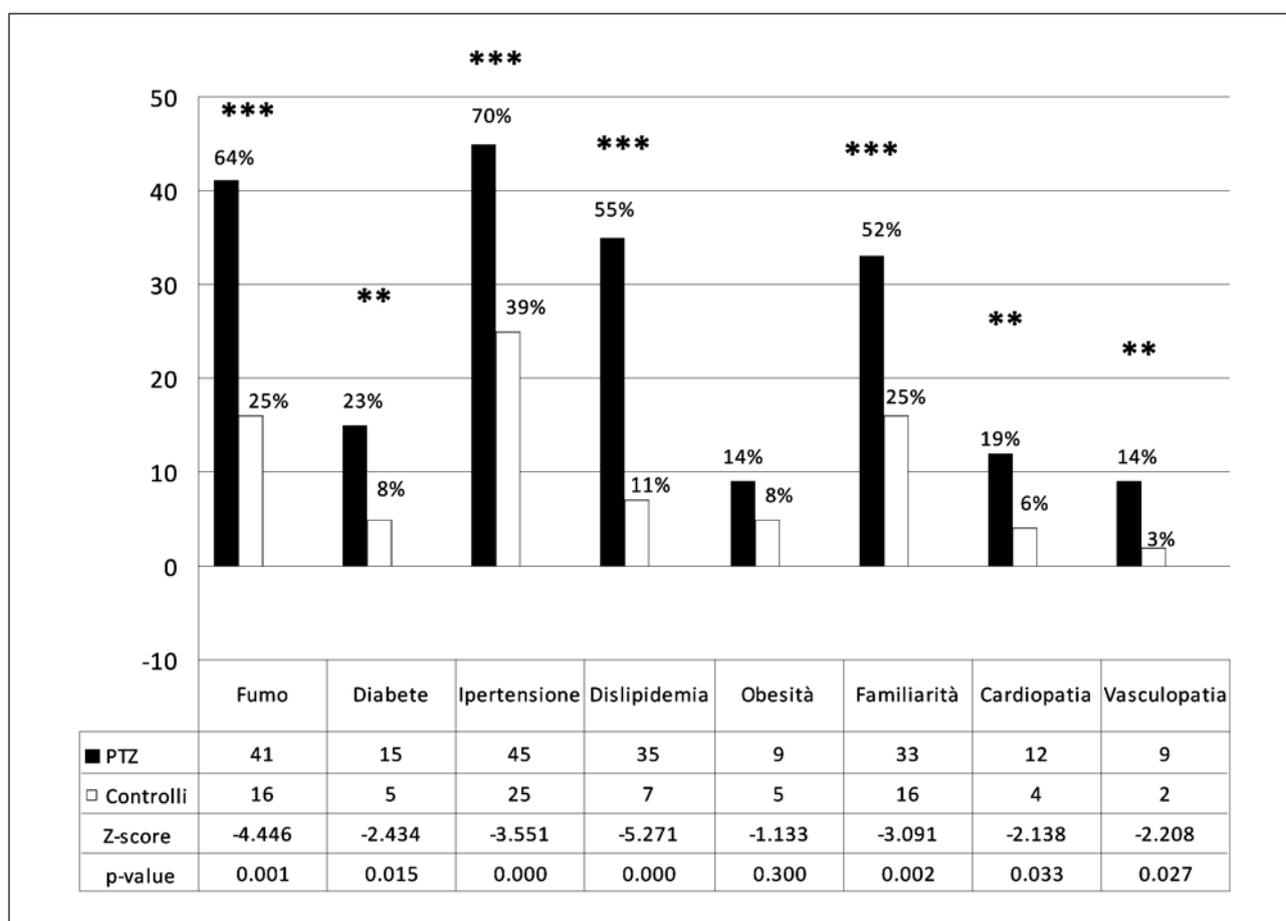
Dall'analisi della distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare riscontrati nei nostri pazienti e nel gruppo controllo, si è osservato come tutti i fattori presi in considerazione si sono mostrati significativamente correlati con l'insorgenza dell'ischemia, tranne l'obesità (vedi figura 1). In particolare notiamo come il livello di significatività risulta elevato ($p<0.01$) per fumo, ipertensione, dislipemia e familiarità.

Il punteggio medio degli eventi stressanti (valutati dalla Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale) verificatisi nell'anno precedente l'ischemia per i pazienti in esame e nell'ultimo anno per i controlli, è mostrato nella figura 2. Da tale confronto si rileva un punteggio rivelatore di eventi stressanti statisticamente più elevato nei pazienti rispetto ai controlli ($Z=-3.069$).

Tra gli eventi riportati nella Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale, alcuni riguardanti la sfera lavorativa ed affettiva si sono verificati con maggiore frequenza nei due gruppi in esame. Nella fattispecie, le frequenze percentuali riportate in figura 3, mostrano che un'attività lavorativa svolta per più di 40 ore settimanali si riscontra nei pazienti che hanno subito un evento ischemico come evento stressante verificatosi nell'ultimo anno. Anche tra gli eventi più frequenti nei pazienti rispetto ai controlli si riscontrano la morte di un familiare (20%) e il pensionamento (13%).

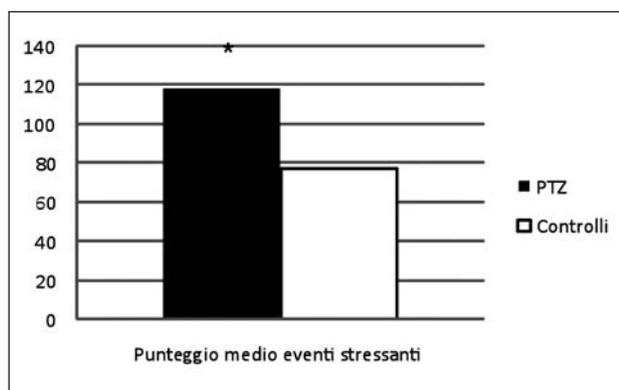
Dallo studio della distribuzione dei due gruppi nelle quattro classi di probabilità di sviluppare una malattia entro l'anno, in base al punteggio ottenuto dalla SRRS, emerge che l'84% del gruppo controllo si colloca nella classe "bassa probabilità", che indica la presenza di pochi eventi stressanti o di eventi stressanti di lieve entità (punteggio < 149). All'aumentare della gravità degli eventi o al sommarsi di più eventi, aumenta la probabilità di malattia: infatti, il 31% dei casi si colloca nelle classi "media", "moderata", "alta probabilità di malattia entro l'anno" (figura 4).

Abbiamo suddiviso l'intera popolazione in studio in base al numero di fattori di rischio cardiovascolare riscontrati. È stato possibile così individuare gruppi con 1, 2, 3, 4 fattori di rischio presenti; non è stato possibile confrontare gruppi che presentano 0, 5 e 6 fattori di rischio in quanto tra i pazienti è presente un solo individuo con 0 fattori e tra i controlli non si registrano soggetti che presentino 5 o 6 fattori di rischio. Tra i due gruppi in esame, a parità di numero di fattori di rischio, è stata calcolata la percentuale di soggetti con eventi stressanti di una certa entità nell'ultimo anno (vedi figura 5). A parità di numero di fattori di rischio cardiovascolare, la percentuale di soggetti che hanno presentato almeno un evento stressante nell'ultimo anno è sempre maggiore tra quelli che hanno subito un evento ischemico rispetto ai controlli.



*p<0.05; ** 0.01<p<0.05; ***p<0.01

Figura 1. - Distribuzione percentuale dei soggetti del gruppo pazienti e controlli, per fattori di rischio cardiovascolare e livelli di significatività delle differenze delle proporzioni (z-score).



Z=-3.069; *p<0.001

Figura 2. - Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale: punteggio medio e significatività della differenza tra le medie dei due campioni.

Discussione

Questa indagine ha fornito interessanti risultati relativamente alla correlazione tra fattori socio-ambientali, organici ed insorgenza di ischemia cardiaca.

Tra i fattori socio-ambientali abbiamo riscontrato una correlazione statisticamente significativa con il **livello d'istruzione**, risultato superiore nel gruppo di controllo. Tale dato deporrebbe verosimilmente per una maggiore attenzione e disponibilità di tali soggetti agli interventi di prevenzione primaria.

Ben 28 pazienti su 64 (44%) hanno riferito la presenza di un **evento emotivo** significativo occorso nei giorni immediatamente precedenti l'evento ischemico. Anche i **problemi di natura lavorativa e familiare** sono stati registrati con maggior frequenza nel gruppo dei pazienti con evento ischemico. Questi dati supportano l'ipotesi di un'influenza esercitata dagli stress emotivi nell'insorgenza dell'ischemia.

L'impiego della **Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale** ha evidenziato che la presenza di eventi emotivamente significativi nell'ultimo anno si correla all'insorgenza di eventi acuti ischemici (vedi figure 2-3). Infatti, i pazienti in esame hanno totalizzato un punteggio medio significativamente superiore ed inoltre il 31% di essi si colloca nelle classi a più alta probabilità di sviluppare una malattia entro l'anno, contro il 16% del gruppo di controllo.

Abbiamo valutato la correlazione tra la presenza dei fattori di rischio cardiovascolare riscontrati e le variabili socio-ambientali considerate nel nostro lavoro. Appare estremamente significativo che, a parità di numero di fattori di rischio, la presenza di eventi stressanti nell'ultimo anno sembra intervenire in maniera incisiva nel determinismo dell'evento acuto ischemico (vedi figura 5).

Diverse osservazioni [10, 19] stanno chiarendo i meccanismi fisiopatologici attraverso cui determinati fattori psicosociali influenzerebbero l'insorgenza della sindrome coronarica acuta. Da questi studi [20] è emerso che gli stress emotivi ed alcuni parti-

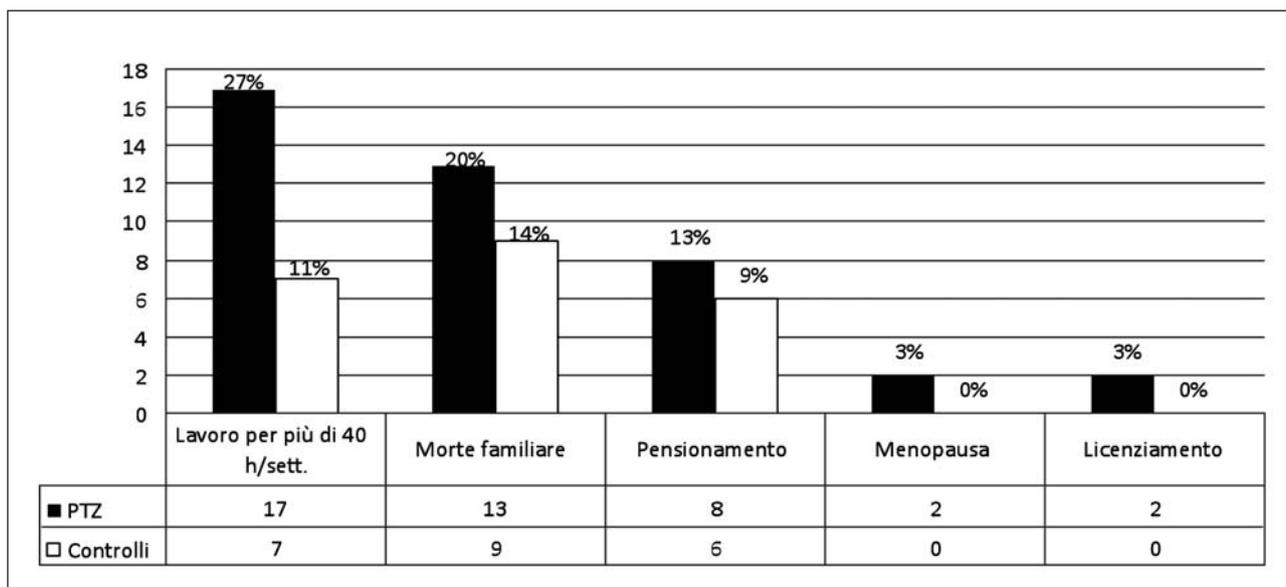
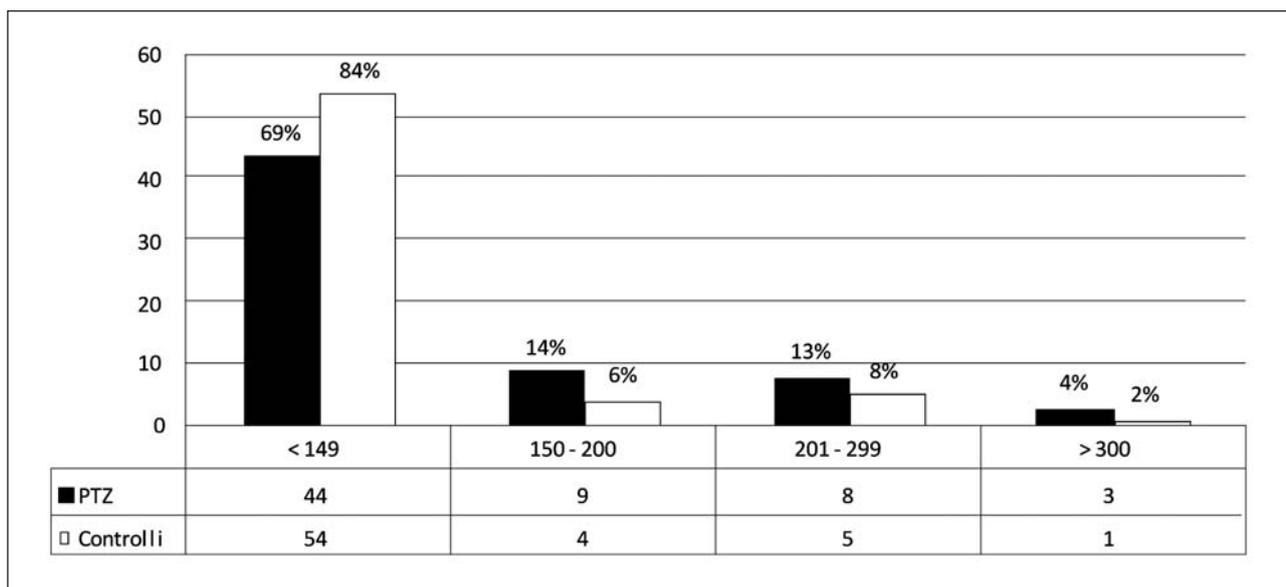


Figura 3. - Distribuzione dei soggetti per eventi stressanti verificatisi con maggiore frequenza nell'ultimo anno nel gruppo pazienti e nel gruppo controllo.



Pearson $\chi^2_{(3)} = 4.6358$ P-value= 0.200

Figura 4. - Scala di Holmes Rahe - classi di probabilità di insorgenza di malattia. Test χ^2 di Pearson.

colari tratti personologici possono determinare una attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS), del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRA-A), della corteccia surrenalica con conseguente aumento del rilascio di catecolamine, di angiotensina II, di aldosterone e aumento del consumo miocardico di ossigeno mediato dall'incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Inoltre tali meccanismi neuro-ormonali sembra possano contribuire all'ipercolesterolemia (con aumento delle LDL e riduzione delle HDL), all'ipertrigliceridemia e alla disfunzione endoteliale, con attivazione piastrinica ed effetto protrombotico [21]. Questi meccanismi, con un peso relativo di ognuno di essi, diverso nel singolo paziente, sono potenzialmente capaci di agire sulla placca aterosclerotica, aumentandone la vulnerabilità con pericolo di ischemia miocardica.

Molti studi [22, 23] hanno dimostrato una forte correlazione tra eventi stressanti e insorgenza di ischemia. Negli anni '70 Jenkins, Friedman e Rosenman [24] hanno definito due modelli comportamentali: il tipo "A", ad alto rischio di malattia coronarica, i cui tratti distintivi sono la fretta, l'impazienza, l'intensa competitività e l'eccessiva ostilità e aggressività ed il tipo "B", con caratteristiche protettive rispetto al rischio di infarto, i cui tratti distintivi sono calma, pazienza, buone capacità comunicative, relazionali e di ascolto. Nel 1996 Denollet [25] ha proposto una nuova costellazione di tratti di personalità, denominata tipo D, da "Distressed personality", caratterizzata da un'affettività "negativa" (con irritabilità, preoccupazione, rabbia, disforia) e dalla tendenza all'inibizione sociale. La personalità di tipo D sembrerebbe essere fortemente associata alla cardiopatia ischemica, aumentandone il rischio di ben quattro volte [25].

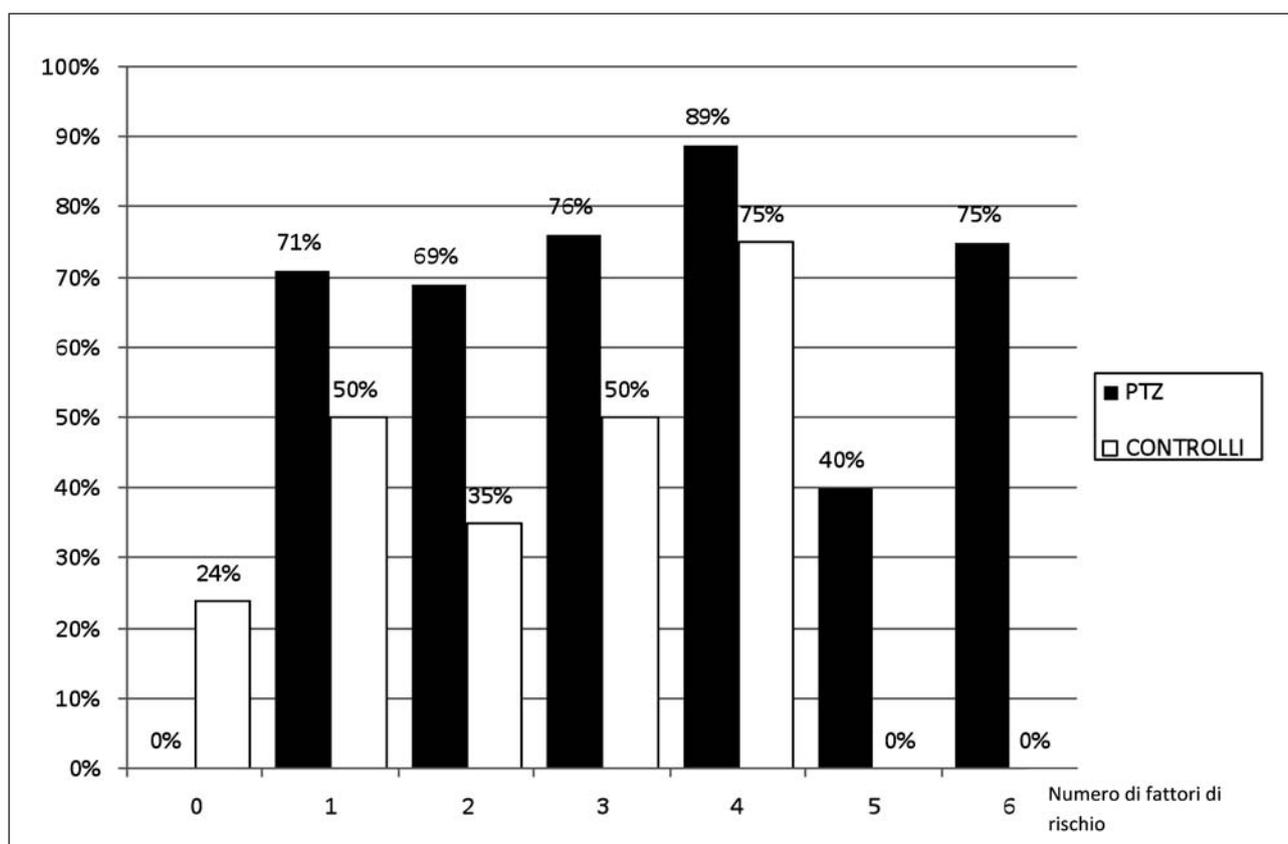


Figura 5. - Percentuale di soggetti con evento stressante a parità di numero di fattori di rischio organici.

Sulla base dei risultati emersi dal nostro studio è auspicabile una nuova attenzione agli aspetti psicologici nell'ambito sia della prevenzione primaria, sia di quella secondaria. Attualmente la prevenzione della cardiopatia ischemica si basa essenzialmente sul trattamento farmacologico dei fattori di rischio noti, sulla modificazione dello stile di vita, sottostimando il valore dei fattori stressanti e psico-comportamentali che, in un'ampia percentuale di casi, abbiamo constatato possono essere fattori scatenanti l'ischemia miocardica. Il nostro studio ribadisce l'importanza della valutazione psico-comportamentale che deve costituire un momento fondamentale di intervento, come sottolineato nelle linee-guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari del 2008 [26]. In particolare la natura multifattoriale del rischio coronarico presuppone un maggiore impegno nell'approccio integrato, che considera sia la dimensione fisica che psichica dell'individuo, come parte integrante di una riabilitazione cardiologica omni-comprendente.

Il dato evidenziato della diminuzione di eventi ischemici nei soggetti con un alto livello di istruzione, e verosimilmente meglio informati sui fattori di rischio cardiovascolari, indica la necessità di rivolgere una maggiore attenzione alla divulgazione dei programmi di prevenzione soprattutto presso le fasce di popolazione con basso livello di istruzione.

Alla luce di queste acquisizioni è auspicabile che gli aspetti psico-comportamentali che dai nostri dati si sono rivelati essere dei veri e propri fattori di rischio cardiovascolare, siano presi maggiormente in considerazione.

Riassunto

Obiettivi: il nostro studio si propone di valutare il ruolo svolto da eventi stressanti, stili di vita e vari fattori socio-ambientali, in aggiunta ai fattori di rischio cardiovascolare, nell'insorgenza della cardiopatia ischemica.

Materiali e metodi: sono stati reclutati 64 pazienti con recente ischemia cardiaca e 64 soggetti di controllo matched 1:1 per genere e per età. Lo studio ha previsto la compilazione di schede anamnestico-cliniche e la valutazione degli eventi stressanti mediante la scala di Holmes Rahe.

Risultati: nel 44% dei pazienti si è verificato un evento ad intensa carica emotiva nei giorni immediatamente precedenti l'ischemia, con maggiore incidenza (28%) di problemi lavorativi e familiari. Il punteggio medio della Holmes Rahe Social Readjustment Rating Scale è risultato statisticamente più elevato ($p < 0.05$) nei pazienti rispetto ai controlli. A parità di numero di fattori di rischio cardiovascolare, la percentuale di soggetti che hanno presentato un evento stressante nell'ultimo anno è significativamente maggiore tra quelli che hanno subito un evento ischemico rispetto ai controlli.

Conclusioni: sebbene i noti fattori di rischio cardiovascolare predispongano all'insorgenza dell'evento ischemico, i dati ottenuti dal nostro studio suggeriscono che eventi emotivi e stressanti svolgerebbero un ruolo fondamentale, amplificandone il rischio.

Parole chiave: ischemia cardiaca, psicosomatica, eventi stressanti, stili di vita.

Bibliografia

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 2003 Aug 20; 290 (7): 898-904.
2. Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. *Circulation*. 1993 Mar; 87 (3 Suppl): 113-16.
3. Vongpatanasin W. Cardiovascular morbidity and mortality in high-risk populations: epidemiology and opportunities for risk reduction. *J Clin hipertens (Greenwich)* 2007 Nov; 9 (11 Suppl 4): 11-5.
4. Pignalberi C, Ricci R, Santini M. Stress psicologico e morte improvvisa, *Ital Heart J Suppl*, Ottobre 2002, Vol 3.
5. Csef H, Hefner J. Psychosocial stress as a risk- and prognostic factor in coronary artery disease and myocardial infarction, *Versicherungsmedizin*. 2006; 58(1):3-8.
6. Assennato P, Boncompagni F, Chieffo C, *et al.* Linee guida ANMCO - SIC - GIVFRC sulla riabilitazione cardiologica, *G. Ital. Cardiol*, 1999; 29: 1061.
7. Giannuzzi P, Griffo R, Urbinati S, *et al.* Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari, *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 66: 58.
8. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Interheart investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 953-62.
9. Pedersen S.S, Denollet J. Type D personality, cardiac events, and impaired quality of life: a review. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2003; 10: 241-248.
10. Rozansky A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implication of therapy. *Circulation*, 1999, 217: 2192.
11. Pignalberi C, Patti G, Chimenti C, Pasceri V, Maseri A. Role of different determinants of psychological distress in acute coronary syndromes, *Journal of the American College of Cardiology* 1998 Sep; 32 (3): 613-9.
12. Kaplan GA, Wilson TW, Cohen RD, Kauhanen J, Wu M, Salonen JT. Social functioning and overall mortality: prospective evidence from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Epidemiology*, 1994; 5: 495-500.
13. Seeman TE, Berkman LF, Kohout F, Lacroix A, Glynn R, Blazer D. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly. A comparative analysis of three communities. *Ann Epidemiol*, 1993; 3: 325-35.
14. Csef H, Hefner J. Psychosocial stress as a risk- and prognostic factor in coronary artery disease and myocardial infarction, *Versicherungsmedizin* 2006; 58(1):3-8.
15. Pignalberi C., Ricci R., Santini M., Stress psicologico e morte improvvisa, *Ital Heart J Suppl*, Ottobre 2002, Vol 3.
16. Theorell T, Tsutsumi A, Hallqist J, *et al.* Decision latitude, job strain and myocardial infarction: a study of working men in Stockholm. *Am J Public Health*, 1998; 88: 382-8.
17. Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health*, 1998; 88: 68-74.
18. Holmes T, Rahe R. The Social Readjustment Rating Scale, *Journal of Psychosomatic Research*, 1967, 11: 213-218.
19. Blumenthal JA, Jiang GW. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life: association and hemodynamic features. *Circulation*, 1995; 9: 2102.
20. Jeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of the coronary arteries to mental stress. *N.Engl.J.Med*, 1991; 325: 1551-56.
21. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*, 1989; 79: 733.
22. Rafanelli C, Pancaldi LG, Ferranti G, *et al.* Stressful life events and depressive disorders as risk factors for acute coronary heart disease, *Ital Heart J Suppl.*, 2005; 6(2): 105-10.
23. Saner H. Stress as a cardiovascular risk factor, *Ther Umsch.*, 2005 Sep; 62(9): 597-602.
24. Jenkins CD, Rosenman RH, Friedman M. Development of an objective psychological test for the determination of coronaryprone behavior pattern in employed men, *Journal of Chronic Diseases*, 1967; 20: 371-379.
25. Denollet J. *DS14*: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality, *Psychosomatic Medicine*, 2005; 67: 89-97.
26. Griffo R, Urbinati S, Giannuzzi P, Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari: sommario esecutivo, *G Ital Cardiol* 2008; 9 (4): 291-293.