

# Stress e genere

Paola Marina Risi

**Key words:** *medicina di genere, stress, malattie stress correlate, paradosso femminile, stressors, Psiconeuroendocrinologia, fisiopatologia delle differenze sessuali, risposte fisiologiche allo stress.*

## Premessa

Nascere di sesso femminile o maschile non è solo l'inizio di una vita caratterizzata da diverse strutture corporee e da differenti potenzialità riproduttive, ma rappresenta anche un'importante determinante per la salute umana.

È ormai noto che gli uomini sono mediamente più suscettibili ai tumori e alle infezioni, mentre l'incidenza delle patologie femminili è maggiore nelle malattie autoimmuni, nei disturbi dell'umore e del comportamento alimentare, nella fibromialgia e nelle sindromi associate<sup>1</sup>.

Nello specifico:

- le donne diabetiche hanno un rischio più alto rispetto agli uomini di sviluppare patologie coronariche, ipertensione, obesità e dislipidemia;
- il cancro polmonare predilige localizzazioni periferiche nelle donne e quindi sviluppa più tardivamente una sintomatologia;
- le donne hanno una soglia del dolore più bassa e tale soglia è estrogeno-dipendente;
- le donne hanno una frequenza cardiaca più alta, anche durante il sonno;
- gli estrogeni sono neuro protettori;
- le donne recuperano prima dopo un ictus;
- le donne che vivono uno stress lavorativo cronico hanno più possibilità di sviluppare un diabete di tipo II.

Fin dal 2001 l'OMS ha inserito la medicina di genere nell'*Equity act*, inteso non solo come

<sup>1</sup> Un discorso a parte meritano le patologie cardiovascolari, che rappresentano comunque la prima causa di morte nel mondo occidentale per entrambi i sessi, ma la cui insorgenza è più precoce negli uomini. Le donne raggiungono questa non invidiabile parità con un ritardo di 10-15 anni, grazie all'azione cardioprotettiva degli estrogeni.

equità di accesso alla cura, ma anche come appropriatezza di cura secondo il proprio genere. Inoltre, l’OMS ha individuato i criteri di ricerca della medicina di genere nei ruoli e nelle responsabilità delle donne e degli uomini, nella diversa posizione sociale, nell’accesso alle risorse e nelle regole sociali che governano i comportamenti di uomini e donne.

Per quanto riguarda lo stress cronico e, quindi, le malattie stress correlate le differenze biologiche giocano un ruolo determinante.

Il vero cambiamento potrà avvenire solo quando non ci sarà più bisogno di aggiungere la parola genere alla parola medicina, ovvero quando nell’idea di salute e malattia sarà stata integrata l’idea della differenza tra donne e uomini, senza giudizio di valore, senza che questa differenza debba più evocare scenari di inferiorità, superiorità, prepotenza o rivendicazioni.

## **La medicina dei generi**

Un rischio a cui è doveroso fare attenzione è che la medicina di genere diventi sinonimo di salute della donna. Segnalare che la scienza medica abbia finora valutato solo il punto di vista maschile della salute e della malattia, non significa che la si debba ribaltare dal punto di vista femminile.

Fin dalla vita intrauterina gli uomini lottano per sopravvivere: la percentuale di feti maschi abortiti è nettamente maggiore e hanno un rischio più alto di sofferenza durante lo stress del parto. A qualsiasi età gli uomini sono esposti a una maggiore mortalità: morti violente e suicidi nella giovane età, patologie cardiovascolari nell’età adulta più precoci che nelle donne, maggiore incidenza e peggiore prognosi nelle malattie tumorali e, infine, il primato femminile nei disturbi dell’umore potrebbe in parte essere dovuto alla difficoltà maschile di riconoscere ed esprimere un disagio psichico.

Vero è che le donne vivono più a lungo, ma la qualità della loro salute è meno brillante rispetto agli uomini: dolore cronico, depressione, ansia, sindrome del colon irritabile, stanchezza, cefalea, tiroiditi, artrite reumatoide, non sono certo dei buoni compagni di vita. E le percentuali femminili di prevalenza rispetto agli uomini sono impressionanti: 500% in più di patologie della tiroide, 123% in più delle cefalee, 300% in più di artrite reumatoide, 138% in più di depressione.

È questo il cosiddetto “paradosso femminile”, ovvero le donne hanno una speranza di vita maggiore, ma la loro qualità di vita è peggiore.

La medicina di genere è un’ottica che ha fatto una gran fatica a nascere e lotta ancor più strenuamente per crescere; ne consegue che gli studi scientifici sulla fisiopatologia delle differenze sessuali in salute e malattia rappresentano un insieme di informazioni non ancora ben consolidate e armonizzate, anche se quantitativamente rilevanti.

Un dato, però, sembra essere ormai acclarato: le differenze di genere della salute umana possono essere in parte spiegate dalla differente natura delle risposte fisiologiche allo stress.

La comprensione di questi diversi meccanismi necessita di un passo indietro, verso l’origine della vita umana.

## Il sistema dello stress in ottica di genere

L'esposizione del feto alla impregnazione di estrogeni o androgeni secreti dalle gonadi fetali a partire dalla settima settimana di vita intrauterina comporta non solo una differente morfologia dell'apparato genitale e dei successivi caratteri sessuali secondari, ma anche una dotazione di pattern enzimatici, di potenzialità cognitive e comportamentali e di una modalità di risposta del sistema dello stress e del sistema immunitario che differisce in parte.

La produzione di ormoni gonadici, attiva durante la vita fetale, è quiescente nell'infanzia fino alla pubertà, epoca in cui, grazie a meccanismi di regolazione neuro-endocrina, inizia la maturazione sessuale.

L'asse dello stress (HPA o Ipotalamo-Ipofisi-Surrene) è composto da due bracci: uno endocrino e l'altro nervoso. Il primo inizia dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo da cui si producono CRF (fattore che rilascia corticotropina) e AVP (arginina-vasopressina) che stimolano l'ipofisi anteriore a produrre ACTH (ormone adrenocorticotropo), il quale a sua volta induce la produzione di cortisolo nella corteccia surrenale. Questo braccio possiede un meccanismo di controllo a feed-back, cioè il cortisolo retroagisce su specifici recettori ipotalamici e ipofisari per regolare la produzione dei suoi stessi stimolatori; tutte queste informazioni viaggiano nel sangue.

Gli estrogeni stimolano l'asse surrenalico più degli androgeni.

Infatti, durante la gravidanza e nella fase follicolare tardiva, condizioni di maggiore produzione estrogenica, la cortisolemia basale è più elevata. Inoltre, gli estrogeni sottoregolano i recettori ipotalamici e ipofisari ai glucocorticoidi, rendendo, quindi, il feed-back meno efficace.

Anche i recettori periferici vengono influenzati dagli estrogeni: sappiamo, per esempio, che il CRF svolge un ruolo chiave nell'attivazione della risposta viscerale allo stress (chi di noi non ha avuto un mal di pancia prima di un esame?); ebbene, gli estrogeni sensibilizzano i recettori al CRF dei muscoli intestinali, incrementandone la risposta contrattile.

Il braccio nervoso parte da un'area, il *locus coeruleus*, situata nel ponte i cui neuroni producono noradrenalina che, viaggiando lungo le fibre del simpatico, stimola la midollare surrenale a produrre catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina).

Queste due vie dell'asse dello stress sono anatomicamente connesse, si stimolano a vicenda e sono entrambe influenzate dagli ormoni sessuali.

Uno studio israeliano sui ratti nati da madre stressate ha evidenziato che nei figli maschi si riduce il testosterone circolante e l'attività dell'aromatasi nel cervello, mentre nelle femmine si assiste a una alterazione del metabolismo cerebrale delle catecolamine. Inoltre, osservando lo sviluppo dei ratti stressati si è notato una riduzione dell'apprendimento e della neurogenesi ippocampale nei maschi, mentre le femmine mostravano una maggiore incidenza di ansia e abbassamento della soglia dell'asse dello stress ai successivi *stressors*.

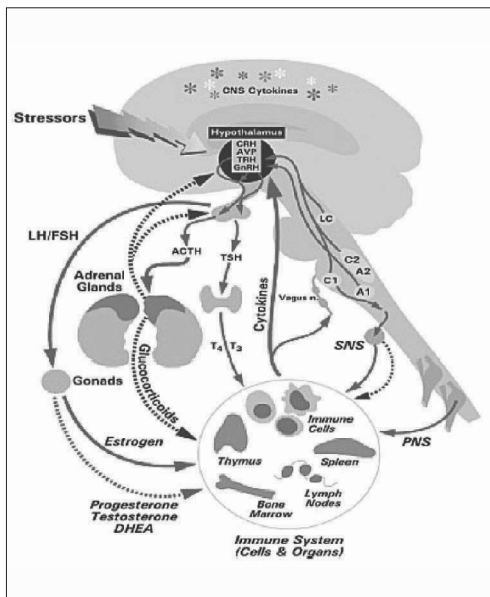
Altri studi evidenziano la maggiore produzione di dopamina nell'amigdala e di serotonina e norepinefrina nell'ippocampo di ratti femmine sottoposte a stress.

È, a questo punto, fondamentale chiarire che il sistema dello stress può essere attivato da stimoli (*stressors*) non solo di natura psicologica e sociale, ma anche fisica e infiammatoria e

la differente gestione femminile dell’immunità rappresenta uno dei cardini della diversa incidenza di patologie nei due sessi.

Le donne hanno una risposta immunitaria umorale e cellulare più attiva: sono, quindi, più efficaci nel controllo delle infezioni, ma più vulnerabili all’autoimmunità (i livelli di immunoglobuline circolanti sono più alti, il rigetto ai trapianti è più rapido, la tolleranza agli autoantigeni è minore).

E se la risposta infiammatoria è più imponente, anche l’asse dello stress sarà più stimolato, configurandosi, così, un circolo vizioso che rende ragione delle importanti differenze di genere riportate dall’epidemiologia.



La ricerca in ottica PNEI (Psico-neuro-endocrino-immunologia, ovvero il modello biomedico che studia la comunicazione tra i quattro sistemi di regolazione fondamentali dell’organismo umano) ci ha ampiamente dimostrato che i parametri dell’infiammazione sono direttamente correlati con i parametri dello stress.

Se ne deduce che, ai fini di una corretta valutazione dello stress, non si può prescindere dalla misurazione dei valori emato-chimici delle molecole che mediano lo stress - cortisolo, adrenalina e citochine infiammatorie -, poiché questi parametri posseggono un alto valore diagnostico e predittivo per la salute.

Alla luce delle più recenti ricerche scientifiche, risulta perlomeno riduttivo il metodo di valutazione dello stress solo dal punto di vista cognitivo-comportamentale, poiché è ormai un’evidenza la diversa ricaduta degli effetti dello stress sulla salute umana, complesso equilibrio influenzato da molteplici fattori, quali la predisposizione genetica, il genere e l’ambiente.

# Di cosa parliamo quando parliamo di stress... scenari, studi e ricerche internazionali

Francesco Bottaccioli

**Key words:** *stress, sistema dello stress, Hans Selye, stressors psichici e biologici, immunità, infiammazione, malattie stress-correlate, stress correlato al lavoro, network sociale, isolamento sociale, competizione, precarietà, stato socio-economico, ictus, disturbi dell'umore, abortività, lavoro notturno, Psiconeuroendocrinoimmunologia.*

## Premessa

Nel 1936, con un articolo pubblicato su "Nature", il medico e scienziato canadese, ma di origine ungherese, Hans Selye (vedi Box, *Il dottor Stress*) descrisse una "sindrome prodotta da diversi agenti nocivi" caratterizzata dalla medesima reazione, indipendente dal tipo di agente stressante somministrato all'animale da esperimento.

I suoi lavori e quelli di altri scienziati, nell'arco di diversi decenni, hanno stabilito che l'organismo dei mammiferi, di fronte a uno stimolo (stressor), sia esso fisico, tossico o psichico, reagisce attivando la stessa reazione biologica fondamentale, caratterizzata dall'attivazione del sistema simpatico e dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con sovrapproduzione di adrenalina, noradrenalina e cortisolo (Selye, 1976; Chramandari e al., 2005).

La reazione di stress comporta una variazione rilevante di molti sistemi (nervoso, endocrino, immunitario, metabolico, circolatorio) che mette in condizione l'organismo di affrontare al meglio la situazione che ha originato la reazione medesima. Come conseguenza dell'aumento dell'adrenalina, del cortisolo e di numerosi altri ormoni collegati all'attivazione dell'asse dello stress (vasopressina, ossitocina, oppioidi endogeni, ormoni sessuali e altro ancora), il cervello è più attivo e attento, i muscoli maggiormente irrorati e riforniti di substrati energetici, il sangue più ricco di sostanze utili a contrastare il dolore e a riparare eventuali ferite.

In questo senso, come più volte ha scritto e detto Hans Selye, "lo stress è l'essenza della vita". Senza la capacità di montare una reazione di stress, un animale (ma oggi sappiamo anche una pianta) non sarebbe in grado di vivere.

*I problemi sorgono quando lo stress dura nel tempo e, soprattutto, quando viene interpretato e vissuto come una fonte di preoccupazione.*

Come ha scritto Richard Lazarus, il teorico della valutazione cognitivo-emozionale della reazione di stress, di fronte a un evento stressante "la persona deve decidere se quel che accade

riguarda valori importanti o scopi. Mette in discussione la sua identità? Mette in luce le sue inadeguatezze? Rappresenta un pericolo per il suo status sociale? Produce una perdita importante? È una sfida che può essere superata? O è una fonte di felicità e orgoglio?” Ricerche di fine secolo hanno fornito le evidenze necessarie per comprendere le conseguenze di un cattivo controllo dello stress sul cervello e sul sistema immunitario.

Sul cervello, dopo studi ventennali sull’animale, si è avuto la prova che l’eccesso di cortisolo causa apoptosi (suicidio cellulare) anche nell’ippocampo umano, andando quindi a danneggiare un sistema chiave legato a funzioni collegate alla memoria, alla cognizione e alla regolazione neurofisiologica (McEwen, 2001).

Sul sistema immunitario, si ha la prova che l’ipercortisolemia moderata di tipo cronico sposta la reattività del sistema su una polarità (cosiddetta Th2) inadatta a contrastare patologie infettive e/o neoplastiche (Bottaccioli, 2008).

Inoltre, la visione contemporanea della reazione di stress evidenzia che i diversi tipi di stressors, siano essi psichici (che subiscono una valutazione emozionale-cognitiva) o biologici (che subiscono una valutazione da parte del sistema immunitario), seguono vie finali comuni.

Infine, abbiamo la dimostrazione che al sistema nervoso centrale arriva una fitta segnalazione periferica, ormonale e immunitaria, che è in grado di modificare l’equilibrio fisiologico del cervello e, per suo tramite, dell’organismo nel suo insieme (Besedovsky, del Rey 2001).

Ma vediamo più da vicino queste importanti evidenze scientifiche, iniziando dall’organizzazione del sistema dello stress.

## **Il sistema dello stress: come è fatto e come funziona**

Il sistema dello stress è organizzato in due bracci: uno chimico e l’altro nervoso.

Il braccio chimico parte dall’ipotalamo, che, come sappiamo, è un’area cerebrale organizzata in nuclei. Dai neuroni dei nuclei paraventricolari (che stanno cioè attorno al terzo ventricolo cerebrale) viene liberato CRH (ormone che rilascia la corticotropina) e AVP (arginina vasopressina). Queste sostanze stimolano l’ipofisi a produrre ACTH (ormone adrenocorticotropico).

L’ACTH, liberato dall’ipofisi, giunge, con la circolazione sanguigna, alla corteccia delle surrenali, dal cui strato intermedio (cosiddetta zona fascicolata) viene rilasciato cortisolo. Il braccio chimico viene quindi anche definito asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Il braccio nervoso è così organizzato. I nuclei ipotalamici parvocellulari sono strettamente collegati, tramite fasci di fibre nervose, a nuclei collocati nella parte iniziale del midollo spinale, nell’area del ponte e della medulla. Questi nuclei definiscono un’area chiamata *locus ceruleus*, che produce soprattutto noradrenalina. Il *locus ceruleus* e i nuclei parvocellulari ipotalamici sono reciprocamente intrecciati, nel senso che fasci di fibre nervose escono ed entrano dalle due aree.

Dal *locus ceruleus* parte quindi una segnalazione che, tramite il sistema nervoso simpatico, arriva a stimolare la parte interna delle surrenali, la cosiddetta midollare del surrene, a pro-

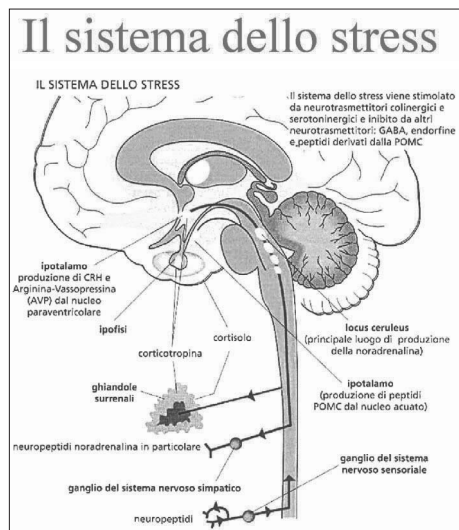
durre una miscela di sostanze eccitanti: adrenalina, noradrenalina e dopamina (catecolamine), in quantità variabili secondo un ordine decrescente. La midollare del surrene è capace di produrre neurotrasmettitori dal momento che contiene una popolazione di cellule, le cosiddette cromaffini, che hanno la stessa origine embriologica del tessuto nervoso.

Al tempo stesso, dai nuclei paraventricolari ipotalamici parte una innervazione verso il cosiddetto nucleo arcuato, che contiene neuroni che producono una grande molecola chiamata proopiomelanocortina (POMC in sigla), da cui deriveranno diverse altre importanti molecole, tra cui le endorfine, sostanze antidolorifiche.

Quindi, riassumendo, come mostra la figura (Fig.1) dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo parte una segnalazione chimica che, tramite l'ipofisi e la corteccia della surrenale, ha come esito finale la produzione di cortisolo. Al tempo stesso si attiva una segnalazione nervosa che, tramite il locus ceruleus e il simpatico, determina la liberazione di catecolamine da parte delle midollare. L'unità del sistema dello stress è data dal fatto che il CRH ipotalamico e la noradrenalina prodotta dal locus ceruleus si stimolano reciprocamente.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è autoregolantesi (feedback negativo) nel senso che i livelli circolanti di cortisolo vengono letti dall'ipotalamo e anche dall'ipofisi tramite recettori specifici che consentono così l'attivazione o l'inibizione del sistema a seconda dei livelli di cortisolo circolanti. Questi recettori sono chiamati di I e di II tipo o anche recettori per i mineralcorticoidi e per i glucocorticoidi, (MR e GR in sigla), che rivedremo in azione più avanti parlando degli effetti del cortisolo sul cervello.

Infine, va segnalato il fatto che numerosi sistemi neurotrasmettitoriali attivano o inibiscono il sistema dello stress. In particolare, serotonina e acetilcolina attivano, mentre le endorfine e l'acido gamma amino butirrico (GABA) inibiscono il sistema dello stress.



**Figura 1** - L'immagine mostra i due bracci del sistema dello stress: l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il circuito nervoso locus ceruleus-simpatico-midollare del surrene. Dai nuclei paraventricolari dell'ipotalamo viene liberato CRH (ormone che libera la corticotropina) e AVP (arginina vasopressina) che, insieme, sollecitano l'ipofisi a produrre ACTH (ormone adrenocorticotropo o corticotropina), il quale sollecita la corteccia delle surrenali a produrre cortisolo. I nuclei paraventricolari innervano anche il nucleo arcuato con produzione di POMC (propiomelanocortina) e di endorfine antidolorifiche. I nuclei paraventricolari ipotalamici sono connessi a doppio senso al *locus ceruleus*, che produce noradrenalina, la quale ha effetti sia sull'ipotalamo sia sulla corteccia cerebrale. Dal *locus ceruleus*, tramite il neurovegetativo simpatico, viene sollecitata la midollare del surrene a produrre catecolamine, tra cui soprattutto adrenalina. L'asse dello stress è attivato o inibito da diverse sostanze: la serotonina e l'acetilcolina lo stimolano, mentre l'acido gamma amino butirrico (Gaba), le endorfine e i derivati dalla POMC lo inibiscono.

**Fonte:** Charmandari, E., Tsigos, C., and Chrousos G., *Endocrinology of the stress response, Annual Review of Physiology* 2005; 67: 259-84

## Gli effetti “double face” dello stress sull’immunità

A partire dai lavori di Hugo Besedowsky negli anni ’70, una quantità notevole di studi ha documentato l’azione immunosoppressiva del cortisolo.

Negli anni ’90 si è visto che la sovrapproduzione di cortisolo, conseguente all’attivazione del sistema dello stress, inibisce la risposta Th1 e colloca il sistema su un profilo Th2. Al tempo stesso, in tempi recenti, è stata documentata un’azione analoga da parte delle catecolamine. È quindi assodato che i prodotti della reazione di stress hanno un effetto generalmente soppressivo della risposta immunitaria, in particolare di quella del tipo Th1, che è il circuito di risposta immunitaria che ci protegge dai virus e dalla trasformazione maligna delle cellule. *Sorge però spontanea una domanda: se la reazione di stress è una risposta biologica fondamentale, che mette in condizioni l’organismo di reagire al meglio di fronte a un evento stressante, perché viene soppressa la risposta immunitaria?*

A una gazzella che fugge di fronte a un leone che vuole ghermirla, la maggiore disponibilità di catecolamine e di cortisolo consente, indubbiamente, una risposta di fuga ottimale, poiché aumenta il battito cardiaco, innalza la pressione arteriosa e quindi fornisce all’animale una maggiore disponibilità di sangue e di nutrienti ai muscoli, impegnati al massimo per garantire una fuga veloce e la salvezza della vita.

Ma perché dovrebbe sopprimere l’immunità, quando la gazzella potrebbe averne bisogno per far fronte a conseguenze, eventualmente non mortali, dell’attacco: per esempio, per riparare una ferita?

È noto ed è intuibile, infatti, che l’attività del sistema immunitario è essenziale in corso di danni ai tessuti, sia perché contrasta eventuali infezioni sia perché è parte fondamentale del processo di riparazione delle ferite.

La spiegazione di questo paradosso è possibile se si vede lo stress sotto il profilo del tempo. Uno stress acuto, che dura quindi un tempo limitato (che certamente sarà variabile a seconda delle caratteristiche di specie e individuali), ha normalmente un effetto stimolante l’attività immunitaria.

Ciò è dimostrabile, sperimentalmente, con la somministrazione di basse dosi di cortisone e di catecolamine. Il cortisone, a dosi “fisiologiche” incrementa la produzione anticorpale e la proliferazione dei linfociti T. Anche le catecolamine, nel breve periodo, stimolano soprattutto le natural killer e i linfociti B.

Nel medio e lungo periodo, quindi in corso di stress cronico, invece, sia il cortisolo sia le catecolamine sopprimono l’attività immunitaria o, più esattamente, dislocano il sistema su una posizione Th2.

Il cortisolo ottiene questo risultato alterando il profilo delle citochine (sopprimendo IL-12 e favorendo IL-4 e IL-10), le catecolamine hanno lo stesso effetto perché i recettori beta-adrenergici che recepiscono il segnale non sono espressi sui linfociti precursori Th1, ma solo sui Th2. Da questo punto di vista quindi, lo stress cronico ha gli stessi effetti sull’immunità della terapia farmacologica a base di cortisone.



*Vorrei che fosse chiaro il concetto appena espresso, che si può anche scrivere così: essere cronicamente sotto stress equivale a ingoiare ogni giorno una pillola di cortisone!*

Si presenta, però, un altro paradosso: come è spiegabile il fatto che già nelle prime fasi della reazione di stress sia riscontrabile una riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue? Bruce McEwen ha dimostrato che in realtà non si tratta di una riduzione assoluta del numero dei leucociti, bensì una loro ridislocazione nei posti di combattimento. Le cellule immunitarie, infatti, nel corso di una reazione acuta di stress, passano dal sangue, dalla milza e dal timo alle superfici cutanee, a quelle mucosali respiratorie, intestinali, genitourinarie e ai linfonodi. In sostanza, in corso di stress acuto c'è un allarme generale che caccia le cellule immunitarie dalle retrovie (sangue e organi linfoidi centrali) e le indirizza là dove servono per fronteggiare l'eventuale aggressione di un microrganismo, nei linfonodi e nelle superfici: pelle e mucose.

Se, invece, lo stress dura nel tempo o in corso di terapia cortisonica, si registra il fenomeno inverso: i linfociti vengono sequestrati in caserma (soprattutto nella milza).

## **Stress e infiammazione**

La relazione tra stress e immunità è quindi a doppia faccia, possiamo dire che dipende dal tempo e dalla quantità di ormoni dello stress immessi nella circolazione.

In corso di stress acuto la risposta immunitaria può essere fortemente esaltata. La febbre e il malessere da stress credo che sia un fenomeno che molti lettori avranno personalmente constatato.

Questo legame tra stress e infiammazione è stato indagato da vari punti di vista.

Sono ormai numerose le prove a sostegno di questo collegamento che ci consentono di concludere che l'infiammazione è parte integrante della reazione di stress (per una rassegna recente vedi Bottaccioli, 2008).

Numerosi sono i meccanismi, che qui non è opportuno dettagliare, incentrati sulla produzione di citochine infiammatorie in conseguenza della reazione di stress. L'interleuchina-6, in particolare, può essere rilasciata da parte dell'endotelio dei vasi, del grasso sottocutaneo e viscerale, come conseguenza dell'attivazione del simpatico e della produzione di cortisolo, che costringe i vasi e mobilita i depositi di grasso.

Del resto, va anche considerato che, come ho ricordato sopra, l'eccesso di cortisolo squilibra l'assetto del sistema immunitario, nel senso che lo colloca su un profilo Th2, che è comunque una modalità infiammatoria, anche se inefficace verso virus e tumori.

Da quanto detto, emerge con chiarezza che occorre riconsiderare la tradizionale visione che relegava le malattie stress-correlate all'incerto campo delle "somatizzazioni" o al più a quello altrettanto vago, in questa accezione, delle "malattie psicosomatiche", una sorta di pseudo-malattie, che interessano una piccola minoranza di persone e che vanno trattate più dallo psicologo che dal medico.

Uno stress acuto grave (trauma, shock) o uno stress cronico di entità variabile producono alterazioni documentabili sul cervello, sul sistema immunitario e sui sistemi metabolici fondamentali, tra cui quello dell'insulina (per una rassegna generale vedi Bottaccioli, 2005 e Ader, 2007). Dall'alterazione dei principali sistemi di regolazione fisiologica dell'organismo emerge, a seconda del soggetto, del suo profilo genetico, della sua vita e del suo lavoro, la varietà delle più comuni malattie umane: cardiovascolari, oncologiche, autoimmuni, metaboliche.

## **Socialità e lavoro come determinanti dello stato della salute. Un po' di storia...**

Fino ai primi anni '80 del Novecento, i medici e i ricercatori che si occupavano del rapporto tra condizioni sociali e salute avevano in testa un modello ottocentesco: la salute può essere negativamente influenzata dalla povertà, che comporta vivere in ambienti freddi e malsani, mangiare poco e male, avere scarse possibilità di consultare un medico e di comprare medicine.

È il vecchio modello imperniato sull'Igiene, che ha dato vita a un glorioso movimento medico e sociale che ha rappresentato indubbiamente il volto più umano della medicina ottonevcentesca.

Questo modello, basato sul concetto di “soglia di povertà”, fondato quindi sul livello di reddito, è stato messo in discussione e poi liquidato da una serie di studi iniziati alla fine degli anni '70, che hanno indagato sia il rapporto con il lavoro sia le relazioni sociali.

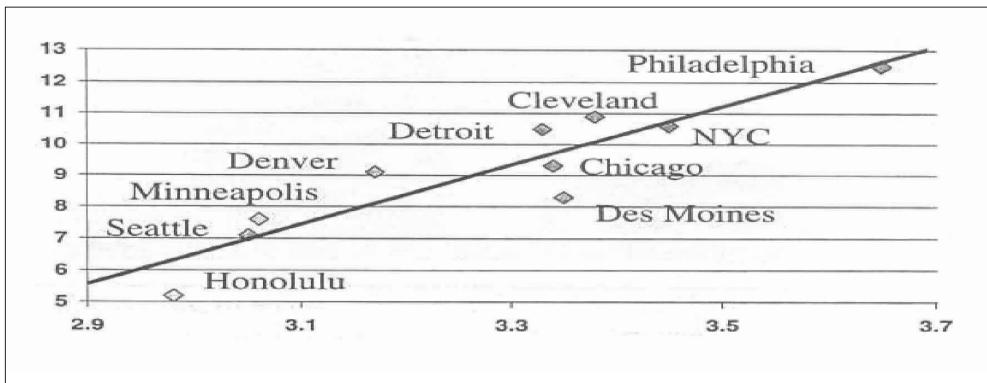
A livello delle relazioni tra socialità e malattie, si va dai primi studi, degli anni '60, sull'aumentato rischio di morte che si registra in una persona che ha subito la perdita del coniuge, fino agli ampi studi degli anni '80, che si sono posti l'obiettivo di tradurre in statistiche l'influenza della socialità sulla salute. Questi studi si sono fondati su indicatori quali: una relazione affettiva stabile, contatti con gli amici, ruolo e partecipazione in gruppi informali e associazioni. L'insieme degli indicatori ha consentito agli epidemiologi di costruire un “indice di network sociale”, che dà la misura del grado di socializzazione di una persona.

I risultati sono stati netti: le persone che vivono più isolate, che quindi hanno un più basso “indice di network sociale”, hanno un tasso di mortalità quasi triplo rispetto a quelle che hanno più ampi, stabili e rassicuranti rapporti sociali. (Berkman, L.F., Syme 1979; House et al. 1984). Ma anche il lavoro è stato ampiamente indagato. Ovviamente, innanzitutto la disoccupazione. Impressionante è in proposito uno studio comparso nel 1984 su “Lancet”, dove alcuni ricercatori dell'Università di Londra, dimostrano che la condizione di disoccupato influenza non solo la salute ma addirittura incrementa il rischio di morte. Maschi tra i 15 e i 64 anni, che la settimana prima del censimento inglese del 1971, erano disoccupati, nel decennio successivo hanno avuto una mortalità superiore agli occupati di circa il 30 per cento! (Moser, K.A. et al. 1984). Lo studio è stato replicato dagli stessi autori nel 1987 e negli anni successivi è stato confermato da studi danesi, finlandesi e di altri paesi (Moser, K.A. e al. 1987).

Con alcuni studi, tra la fine degli anni '70 e metà degli anni '80, Michael Marmot, epidemiologo dell'Università di Londra, dimostra che esiste un gradiente economico-sociale da cui è possibile evidenziare differenze nelle malattie e nella mortalità.

Oggetto della ricerca sono lavoratori del servizio civile inglese, che sono stati seguiti per 25 anni. Avevano tutti un lavoro e nessuno poteva dirsi povero. Eppure, è possibile individuare differenze significative di mortalità tra le diverse classi di lavoratori. I lavoratori che occupano la posizione più bassa hanno una mortalità quattro volte più alta dei loro colleghi che sono al gradino più alto.

Questi studi liquidano il concetto di povertà, intesa come "privazione materiale". Oggi, scrive lo studioso, autore di fondamentali testi citati in bibliografia, "privazione materiale non significa più non avere cibo, ma incapacità a partecipare pienamente alla società e a controllare la propria vita" (Marmot M. 1999). Entrano quindi in gioco concetti come: certezze, controllo sulle condizioni di lavoro, ambiente sociale stabile e simili. Per esempio, fa sempre notare Marmot, è ormai assodato che il livello di compattezza della compagine sociale ha un'influenza diretta sulla mortalità. Più la società è competitiva, più aumentano i delitti e la mortalità. È pertanto possibile costruire una relazione statistica tra ambienti urbani ostili a vario grado e mortalità cardiovascolare: la figura mostra come, crescendo il livello di ostilità sociale, cresce parallelamente anche la mortalità.



**Figura 2** - A sinistra la percentuale di mortalità annua. A destra il tasso di ostilità sociale.

I due valori sono in relazione lineare diretta: più è difficile la vita sociale cittadina maggiore è il tasso di mortalità.

Fonte: Marmot, M., Epidemiology of socioeconomic status and health, in Adler, N., Marmot, M., McEwen, B., Stewart, J., Socioeconomic status and health in industrial nations. Social, psychological and biological pathways, Annals of New York Academy of Sciences 1999; volume 896, New York.

## La salute delle donne è sensibile all’isolamento sociale

Recentemente è stato pubblicato uno studio, realizzato da un gruppo universitario californiano, che ha indagato il rapporto tra relazioni sociali e rischio di ictus (Rutledge T. et al. 2008). Sono state studiate circa 900 donne, età media 59 anni, che erano ricorse alle cure mediche per una sospetta ischemia del miocardio. Le signore in questione però, per fortuna, non avevano avuto un infarto né altri eventi significativi. Ma il sospetto che si fosse verificata un’ischemia transitoria c’era e quindi sono state tenute sotto controllo per alcuni anni: in media 6. Oltre alle solite analisi e verifiche strumentali (angiografia coronarica), le donne sono anche state studiate dal punto di vista delle loro relazioni sociali. Da tempo, gli epidemiologi hanno elaborato uno strumento, chiamato “Indice di network sociale” che, in base a 12 indicatori (relazioni coniugali e affettive, amicizie, lavoro, volontariato eccetera), stabilisce una scala di socialità, di apertura al mondo.

I risultati dello studio dicono in modo chiaro che le donne che vivevano più isolate erano anche quelle più a rischio di ictus, anche mortale. Tradotto in termini numerici, il rischio di ictus tra le più isolate era doppio di quelle che vivevano in una più ampia dimensione sociale.

Questo studio rimette in primo piano un’osservazione fatta in precedenza: la salute delle donne dipende di più di quella degli uomini dalla rete delle relazioni sociali e quindi anche dalla compattezza dei diversi ambiti, familiare, lavorativo, sociale.

Questo perché, probabilmente, le donne hanno una diversa modalità di reagire agli eventi stressanti evitando la classica reazione di lotta o di fuga (*fight or flight*), ma ricorrendo, più spontaneamente dal punto di vista evolutivo, a una modalità che alcuni autori hanno definito *tend and befriend* che comporta la ricerca e la tessitura di relazioni protettive di sé e della prole (Taylor S.E., 2000).

Anche queste rilevanti differenze uomo-donna andrebbero indagate per elaborare strategie efficaci di contrasto degli effetti dello stress economico-sociale sulle donne quale parte della popolazione più esposta nelle fasi di crisi sociale diffusa.

## Il caso della Russia

Tamara Men e David Zaridze dell’Istituto di ricerca sul cancro di Mosca, in collaborazione con Paul Brennan e Paolo Boffetta dell’Agenzia internazionale di ricerca sul cancro (Iarc) di Lione, hanno documentato una realtà agghiacciante: la speranza di vita di un uomo russo è, attualmente, attorno ai 58 anni, quasi vent’anni di meno di un italiano (Men T et al. 2003). Trent’anni fa, la differenza tra l’Europa occidentale e quella che allora era l’Unione Sovietica era davvero modesta, adesso è abissale, per trovare un paragone occorre andare con la mente ai paesi più poveri del pianeta.

Dai dati si evince che la mortalità dipende strettamente dall’andamento della crisi economica e sociale in Russia. Dopo il crollo dell’Unione Sovietica, la mortalità ha avuto un’impen-

nata, che ha toccato il massimo nel 1994; dal '94 al '98 la situazione è migliorata per poi riprecipitare e raggiungere nel 2001 i livelli del 1994.

Di rilievo è l'impennata di una tipica malattia infettiva da povertà come la tubercolosi, e di tipiche malattie da disagio sociale come le cardiovascolari, le epatiti alcoliche e i suicidi.

Le principali cause di morte sono tipiche di un paese povero e socialmente disgregato: tubercolosi, cardiopatie, polmoniti e poi suicidi, diretti e indiretti, a causa dell'alcol, che ogni anno porta migliaia di persone al cimitero per intossicazione acuta oppure per degenerazione del fegato.

Dalla lettura dei dati epidemiologici, si evidenzia la stretta relazione temporale tra liquidazione del vecchio regime e mortalità e, nel nuovo ordine, tra crisi economico-sociali e mortalità. Nel 1989 cade il muro di Berlino e, con esso, si disgrega definitivamente il blocco sovietico e il centro di quell'Impero. L'andamento della mortalità segue le macerie: nel 1994, la Russia tocca il minimo della speranza di vita. Poi, nei successivi quattro anni c'è una lenta ripresa. Dal 1998 al 2001, in concomitanza con una nuova fase di crisi economica e di pesante incertezza sociale, l'aspettativa di vita torna praticamente ai livelli del 1994, cioè al minimo storico: 58 anni per i maschi e 71 per le donne.

Molto interessante è vedere l'andamento degli ultimi trent'anni, sulla scorta di altri studi epidemiologici. Dal 1970 al 1985, fase di massimo accumulo di contraddizioni all'interno del blocco sovietico, la speranza di vita dei maschi russi (le donne, come abbiamo visto, si difendono meglio) cala inesorabilmente, ma, quando Gorbachev sale al potere e, con lui la speranza e la pratica di una società più libera e democratica, l'aspettativa di vita ha un secco balzo in avanti tornando ai livelli d'oro della fine degli anni '60.

Certo, Gorbachev non infuse solo speranza, promosse anche una vigorosa campagna sociale contro l'alcolismo, ottenendo così una drastica riduzione della mortalità da intossicazione, da incidenti, da suicidi. Le due cose non sono indipendenti l'una dall'altra, discendono da una visione della salute dell'uomo che si fonda sul benessere e sulla coesione della società.

## **Il caso dell'Ungheria**

Anche l'Ungheria, come altri paesi dell'ex-Blocco dell'Est, ha subito negli ultimi decenni una fase di forte e rapida trasformazione sociale, che ha avuto un inaspettato impatto sulla salute della popolazione, maschile in particolare. Nella classe di età 40-69 anni, nel periodo 1960-2005, i maschi hanno incrementato il tasso di mortalità del 33%, passando dal 12 al 16 x 1000.

A un'analisi più approfondita si vede che fino alla fine degli anni '60, i tassi di mortalità ungheresi erano del tutto simili a quelli dei paesi europei occidentali, poi, mentre in occidente essi sono andati calando, in Ungheria sono aumentati, con un picco alla fine degli anni '80, quando il rischio che correva un maschio ungherese con meno di 65 anni di morire d'infarto era più di tre volte quello che correva un suo omologo europeo occidentale.

Un gruppo dell'*Institute of Behavioral Sciences* dell'Università di Budapest (Kopp et al. 2007) ha dimostrato che le cause di questa tragedia non vanno ricercate nel peggioramento dei servizi sanitari o degli indicatori economici grossolani: gli ospedali hanno continuato a garantire livelli adeguati di assistenza e il Prodotto Interno Lordo è costantemente cresciuto. Ha fatto invece la sua comparsa la forte polarizzazione sociale e la conseguente competizione tra individui sul lavoro e a livello sociale facendo franare, in un tempo certamente troppo breve, tradizionali sicurezze e protezioni. I lavoratori sono rapidamente passati da un unico lavoro sicuro, sia pur a basso reddito, alla possibilità di guadagnare di più tramite due o tre o più lavori. È subentrata quindi instabilità, perdita di controllo sulle proprie condizioni di lavoro e di vita, scarso supporto sociale, che, come documentano i ricercatori ungheresi, sono all'origine dell'incremento di mortalità, soprattutto cardiovascolare.

Il fatto che le donne ungheresi non abbiano seguito questo trend è spiegabile, secondo questo studio, dall'accentuazione di alcune caratteristiche storicamente femminili e cioè il minor valore assegnato al lavoro, la maggiore rete di relazioni sociali, di partecipazione a organizzazioni civiche e religiose. Questo rifugiarsi della donna ungherese nella famiglia e nei brandelli di reti sociali sopravvissute spiegano il minor impatto su morbilità e mortalità femminile.

Il modello psicosociale che emerge dai nuovi studi epidemiologici reclama un forte cambiamento rispetto alla tradizionale medicina del lavoro.

È molto confortante in proposito che istituzioni come l'Accademia nazionale delle scienze e il Consiglio nazionale delle ricerche degli Stati Uniti sentano la necessità di una svolta in questo campo e più in generale in quello della prevenzione pubblicando un testo (*National Research Council*, 2001) le cui parole chiave sono: stress, psiconeuroimmunologia, status economico-sociale.

## **Stress lavoro-correlato malattie - Ictus**

Un recente studio interuniversitario giapponese ha documentato una relazione diretta tra impegno lavorativo (job strain) e incidenza di ictus (Tsutsumi et al. 2009). Dopo aver “pesato” i tradizionali fattori di rischio per l'ictus, emorragico e ischemico (ipertensione, dislipidemia, diabete, obesità) e averli esclusi dall'analisi degli oltre 6500 lavoratori giapponesi maschi e femmine, lo studio ha trovato che i lavoratori sottoposti a elevato sforzo lavorativo hanno un rischio doppio di ictus rispetto a quelli a più basso impegno. Se si eliminano dall'analisi i tradizionali fattori di rischio, come hanno fatto i ricercatori, non resta che lo stress (e l'infiammazione che l'accompagna) a giustificare l'eccesso di *stroke* che è stato riscontrato tra i maschi.

Nelle donne non è stato possibile documentare una relazione tra condizioni di lavoro e ictus in quanto lo studio, a giudizio degli autori, non aveva abbastanza casi per raggiungere un adeguato potere statistico. I pochi casi femminili sono anche la conseguenza del basso livello di occupazione delle donne giapponesi rispetto alle donne degli altri paesi industrialmente avanzati.

## **Disturbi dell'umore**

A partire dal fondamentale lavoro di R.A. Karasek (1979) è stato ripetutamente indagato un modello di valutazione delle conseguenze sulla salute dello stress correlato al lavoro, basato su elevate richieste al lavoratore che, dall'altro lato, non ha alcun potere di controllo sul suo lavoro e da cui riceve scarse soddisfazioni economiche, emotive, di ruolo.

Da allora diversi studi, rivisti in meta-analisi (Stansfeld, Candy 2006) e review sistematiche (Bonde 2008), anche se presentano gradi significativi di eterogeneità che rendono difficili conclusioni definitive, hanno documentato una associazione tra lavoro esecutivo impegnativo a scarsa soddisfazione e aumento del rischio di ansia e depressione.

In particolare i giovani e le donne che hanno una elevata esposizione al pubblico, nel senso che "lavorano con la gente", hanno anche una più elevata incidenza di ansia, mentre le persone più grandi d'età e maschi corrono maggiori rischi di sviluppare sindromi depressive (Wieclaw J et al. 2008).

## **Abortività**

In un recente piccolo studio osservazionale è stata documentata una relazione diretta tra incremento della cortisolemia e abortività precoce (Nepomnascky PA et al. 2006). L'importanza del fenomeno è data dal fatto che l'abortività nelle prime 5 settimane dal concepimento rappresenta la gran parte degli aborti spontanei umani.

Successivamente su oltre 1800 donne è stata dimostrata una relazione diretta tra livelli alti di ansia in gravidanza e aumento delle nascite pretermine (Orr S.T. et al. 2007).

È evidente l'importanza di tali studi che, se replicati, fornirebbero indicazioni ben più efficaci delle attuali per la protezione della maternità delle lavoratrici.

## **Lavoro notturno e alterazioni neuroimmunologiche**

Le relazioni tra disturbi del sonno e stress lavoro correlato sono state indagate in un campione di circa 1700 persone rappresentativo della popolazione lavoratrice americana (Knudsen H et al. 2007). In questo studio, in media i lavoratori americani hanno riportato nel mese precedente all'intervista 5,3 giorni di difficoltà ad addormentarsi, 6,6 giorni di disturbi del sonno e 5 giorni di difficoltà ad alzarsi al mattino per andare a lavorare. I ricercatori hanno trovato una relazione diretta tra superlavoro, conflittualità sul lavoro, compiti ripetitivi, scarsa autonomia e disordini del sonno. Gli effetti dei disturbi del sonno sulla salute sono stati ripetutamente indagati giungendo a conclusione di notevole interesse.

Il lavoro più recente sulle relazioni tra sonno e salute è quello pubblicato da *Jama* il 30 dicembre 2008 (King et al. 2008). Ricercatori dell'università di Chicago hanno studiato lo

sviluppo della calcificazione delle arterie in quasi 500 maschi e femmine, di età variabile tra i 35 e i 47 anni. Lo studio, iniziato nel 2001 e concluso nel 2006, ha utilizzato strumenti di valutazione obiettiva della durata del sonno e ha correlato le ore di sonno all'evoluzione delle calcificazioni arteriose. La conclusione è che chi dorme meno ha un aumento dei depositi di calcio nelle arterie e che un'ora di sonno in più riduce del 33% il rischio di calcificazione. Poiché la calcificazione delle arterie è un chiaro segno di inizio di aterosclerosi, i ricercatori americani hanno paragonato il sonno al più classico fattore di rischio per questa patologia: l'ipertensione. Ebbene, dormire un'ora di sonno in più equivale a ridurre di 16,5 punti (mm Hg) la pressione arteriosa.

Del resto, è noto in letteratura che adolescenti che dormono poco (meno di 6 ore e mezzo per notte) hanno una pressione sanguigna più alta, al limite dell'ipertensione: è evidente che questi ragazzi, continuando a dormire poco, da adulti saranno ipertesi.

Particolarmente a rischio le donne. Uno studio recente, realizzato dal dipartimento di psichiatria e scienze comportamentali della Duke University a Durham in USA e pubblicato su *Brain Behavior and Immunity*, ha documentato che essere donna rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo. Infatti, a parità di “cattivo sonno”, le donne hanno indici psicofisiologici peggiori degli uomini: un più alto indice di massa corporea, livelli più elevati di PCR e maggiore resistenza insulinica. Il che vuol dire, più obesità, più infiammazione e più diabete (Suarez EC 2008).

L'infiammazione è strettamente legata ai disturbi del sonno. È documentato un incremento di citochine infiammatorie in persone con un ritmo del sonno alterato. Di notte ormoni e circuiti immunitari si sincronizzano reciprocamente. Difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli possono alterare questi delicati meccanismi con uno spostamento in avanti del picco della melatonina i cui livelli permangono alti al risveglio e per buona parte della mattinata: ciò incrementa l'infiammazione causando spossatezza e dolori. Un quadro simile è stato riscontrato da Maurizio Cutolo, reumatologo dell'università di Genova, in persone con artrite reumatoide.

Chi invece non dorme ma lavora di notte corre il rischio di avere inefficiente quel circuito immunitario che ci protegge dalle infezioni virali e dai tumori (chiamato di tipo Th1). Una serie di studi, in questo primo decennio del secolo presente, recentemente riassunti da Ester Franzese e Giuseppe Nigri del Policlinico S. Andrea di Roma, ha documentato un incremento del cancro al seno in infermiere che hanno svolto più frequentemente turni notturni. Il rischio diventa importante e crescente se si superano i 20 anni di attività. Infermiere con 30 anni di servizio a turni hanno un incremento del rischio di cancro al seno di oltre il 30% (Franzese, Nigri 2007). Infine, c'è uno stretto rapporto tra disturbi del sonno, disturbi dell'umore e della memoria. La depressione e l'ansia vanno a braccetto con la difficoltà a farsi delle belle dormite: spesso il disturbo del sonno è un segno premonitore del disturbo dell'umore; altre volte, persistendo anche quando l'umore è migliorato, è un segno di non completa guarigione. La memoria dipende dal sonno: l'area cerebrale da cui essa dipende, l'ippocampo, viene pesantemente danneggiata dallo stress cronico e dai disturbi del sonno. Esperimenti su animali dimostrano che lo scarso sonno blocca la neurogenesi e cioè la formazione di nuove cellule nervose che l'ippocampo usa per il suo fondamentale lavoro di costruttore di ricordi (Mirescu C. et al. 2006).



## IL DOTTOR STRESS

HANS SELYE è passato alla storia della medicina come il “padre dello stress”, lo scienziato che, come ebbe a scrivere Henri Laborit, aprì un nuovo continente scientifico, di cui la Psiconeuroendocrinologia è certamente il frutto più maturo. Nelle prime pagine del suo libro più famoso, *The stress of life* (Lo stress della vita), pubblicato per la prima volta nel 1956, Selye racconta come ebbe il primo barlume di ragionamento sullo stress. Era il 1925 e, anche se appena diciottenne, era già al terzo anno di medicina, in una fase in cui iniziava lo studio di quella che allora era la materia clinica per eccellenza, la medicina interna. Vedendo una serie di malati illustrati dal professore, il giovane Hans, invece che concentrarsi sulle differenze e cioè su ciò che distingueva un quadro sindromico da un altro, colse le somiglianze. Notò che, pur essendo affetti da malattie diverse, molti pazienti presentavano una serie di segni e sintomi del tutto simili, soprattutto nella fase iniziale della malattia. Cominciò così a ragionare sulla malattia in generale, sulla specificità dei segni e dei sintomi, che spesso unificano quadri profondamente diversi. Quando poi nel 1932 divenne assistente di biochimica alla McGill University di Montreal, iniziò un lavoro sperimentale che lo portò a dimostrare che, indipendentemente dal tipo di sostanza somministrata o di procedura nociva (eccesso di caldo o di freddo) applicata al topolino era possibile identificare tre fasi della risposta, che chiamò “Sindrome generale di adattamento” (Gas, *General Adaptation Syndrome*), caratterizzata da precise modificazioni a carico degli organi dell’animale. Una prima fase, che Selye battezzò di allarme, caratterizzata dalla riduzione del timo e dei linfonodi e dalla comparsa delle ulcere nella mucosa dello stomaco; la seconda, che chiamò di resistenza, contrassegnata da un ingrossamento delle surrenali e della tiroide e da una atrofia delle gonadi; la terza, di esaurimento, con la morte dell’animale. Queste osservazioni vennero pubblicate in un brevissimo articolo apparso su *Nature* nel 1936. Ricerche successive, che sono parte integrante delle ricerche della nascente endocrinologia, dimostrarono che già nella fase di allarme era possibile registrare un aumento dell’Acth e del cortisolo nel sangue dell’animale: il primo ormone prodotto dall’ipofisi e il secondo dalla corteccia delle surrenali. Ma, il dato più interessante, è che anche uno stress psicologico (la visione di un predatore o l’immobilizzazione in una gabbia stretta) poteva causare la medesima sindrome. Tutta la successiva ricerca di Selye è concentrata nello studio dell’adattamento dell’organismo animale e umano ai diversi tipi di agenti stressanti (tossici, fisici, psichici). A differenza del concetto di «omeostasi» introdotto da Walter Cannon, per Selye l’adattamento può riuscire più o meno bene. Le malattie sono il frutto di un cattivo adattamento, che non è semplicemente una carenza di risposta. Selye introduce così il concetto oggi così familiare che ci possono essere malattie da eccesso di risposta, per esempio da eccesso di cortisolo causato da stress cronico. Un cattivo adattamento causa, nel tempo, un accumulo di alterazioni che sono fonte di una pluralità di malattie. Un concetto che, negli anni ‘90, riprenderà e svilupperà Bruce McEwen con la sua teoria del «carico allostatico». Quello che conta, dice Selye, è quindi non l’eliminazione dello stress, che sarebbe come eliminare la vita, ma la sua gestione, «per la quale - scrive - non c’è una formula di successo uguale per tutti», anche se la strada da seguire è uguale per tutti: «Vivere in armonia con le leggi della natura, stabilendo il proprio personale ritmo di marcia».



L’immagine mostra la sua idea di traduzione in cinese della parola “stress”. Secondo Selye, i due ideogrammi, traducibili con «crisi» possono rappresentare da vicino il concetto di stress. L’ideogramma superiore - fa notare - significa pericolo, mentre l’inferiore opportunità. Le due facce dello stress.

## Bibliografia

Ader, R. (2007) *Psychoneuroimmunology*, IV ed., vol. 1 e 2, Academic Press, Amsterdam  
Berkman, L.F., Syme, S.L., Social network, host resistance and mortality, *American Journal of Epidemiology* 1979; 109: 186-204.

Besedovsky H.O., del Rey, A. (2001) *Cytokines as mediators of central and periferal immune-neuroendocrine interactions*, in Ader R. Felten D., Cohen N., *Psychoneuroimmunology*, III edizione, Academic Press, San Diego.

Bonde JP (2008) Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence, *Occup Environ Med* 65: 438-445.

Bottaccioli, F. (2005) *Psiconeuroendocrinoimmunologia. I fondamenti scientifici delle relazioni mente corpo. Le basi razionali della medicina integrata*, II ed, Red edizioni, Milano.

Bottaccioli (2008) *Il sistema immunitario, la bilancia della vita*, II ed. Tecniche Nuove, Milano.

Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G. (2005) Endocrinology of the stress response, *Annual Review of Physiology* 67: 259-84.

Franzese E, Nigri G. ( 2007) Il lavoro notturno quale fattore di rischio di cancro al seno nelle infermiere professionali. Correlazione dell'insorgenza della neoplasia con gli alterati livelli di melatonina plasmatica *Prof Inferm.* 60:89-93.

House, J.S., e al., Social relationship and health, *Science* 1988; 241: 540-544.

Karasek RA (1979) Job demands, job decision latitude, and mental strain: implication for job redesign, *Adm Sci Q.* 24: 285-309.

King CR et al. (2008) Short sleep duration and incident coronary artery calcification, *JAMA* 300: 2859-2866.

Knudsen H et al. (2007) Job stress and poor sleep quality: data from an American sample of full-time workers, *Soc Sci Med* 64: 1997-2007.

Kopp M. et al (2007) Chronic stress and social changes, *Annals of New York Academy of Sciences* 1113: 325-338.

Marmot, M., *Epidemiology of socioeconomic status and health*, in Adler, N., Marmot, M., McEwen, B., Stewart, J., *Socioeconomics status and health in industrial nations. Social, psy-*

*chological an biological pathways*, Annals of New York Academy of Sciences 1999; volume 896, New York.

McEwen, B. (2001) *Handbook of physiology. Coping with environment: neural and endocrine mechanisms*, vol. IV, sec. VII , Oxford University Press, Oxford.

Men T. e al., Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region, *BMJ* 2003; 327: 964-969 Moser, K.A. e al., Unemployment and mortality in the OPCS longitudinal study, *Lancet* 1984; 1324-1399.

Mirescu C. et al. (2006) Sleep deprivation inhibits adult neurogenesis in the hippocampus by elevating glucocorticoids *PNAS* 103: 19170-19175.

Moser, K.A. e al., Unemployment and mortality: a comparison of the 1971 and 1981 longitudinal census samples, *British Medical Journal* 1987; 294: 86-90.

National Research Council, *New Horizons in Health. A integrative approach*, National Academy Press, Washington D.C., 2001.

Nepomnascky PA et al (2006) Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans, *PNAS* 103: 3938-3942.

Orr ST et al. (2007) Maternal prenatal pregnancy-related anxiety and spontaneous preterm birth in Baltimore, maryland.

Rutledge T. et al. (2008) Social Networks and Incident Stroke Among Women With Suspected Myocardial Ischemia *Psychosomatic Medicine* 70: 282-287.

Selye, H. (1976) *The stress of life*, II ed., McGraw-Hill, New York.

Stansfeld S, Candy B. (2006) Psychosocial work environment and mental health, a meta-analytic review, *Scand J Work Environ Health* 32: 443-462.

Suarez E.C. (2008) Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity, *Brain Behavior and immunity* 22: 960-969.

Taylor S.E. et al. (2000) Biobehavioral responses to stress in females : tend-and-befriend, not fight-flight, *Psychological Review* 107: 411-429.

Wieclaw J et al (2008) Psychosocial working conditions and the risk of depression and anxiety disorders in the Danish workforce, *BMC Public Health* 8: 280.

