

13. agosto

Cronicità del dolore e infiammazione

*Il dolore cronico è sordo,
il dolore cronico è muto.
Il dolore cronico è sordomuto.
Sordo perché ascolta solo se stesso,
muto perché non ci sono parole che possano parlarne.*
Andrea Pinketts



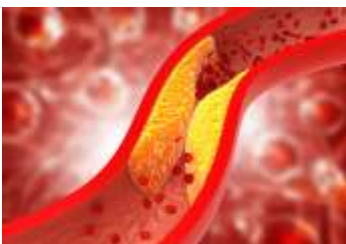
Gerhard Uhlenbruck immunologo direttore per oltre vent'anni dell'Istituto di Immunobiologia presso l'Ospedale Universitario di Colonia affermava ironicamente che **Lo stress si ha non quando ci si dedica al proprio lavoro, ma quando il lavoro si dedica a noi.**

In definitiva, io penso che Il miglior momento per rilassarsi è quando non abbiamo neanche un momento per farlo.

In psicologia, lo **stress cronico** denota una sensazione di tensione e pressione. Piccole quantità di stress possono essere desiderabili, benefiche e persino salutari. Tuttavia, quantità eccessive di stress possono essere fisicamente dannose. La ricerca indica che lo **stress psicologico cronico** può aumentare il **rischio di malattie aterosclerotiche, tra cui ictus e infarti.**

Kershaw KN et al. Chronic Stress and Endothelial Dysfunction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Hypertens. 2017 Jan;30(1):75-80.

Lo stress cronico è pervasivo durante gli eventi negativi della vita e può portare alla formazione di **placche nelle arterie (AS).**



La relazione tra stress e malattia cronica è persino più forte di quella tra stress e malattia infettiva o traumatica, sia tra adulti che tra adolescenti.



Il **MESA Il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)** è uno studio di ricerca medica che coinvolge oltre 6.000 uomini e donne di sei comunità negli Stati Uniti. **MESA** è sponsorizzato dal National Heart Lung and Blood Institute of Health ha dimostrato che sebbene

l'attività fisica sia un importante fattore che contribuisce alla salute, non riduce significativamente la forte relazione tra stress e malattia cardiovascolare accidentale.

Cohen R et al. Effect of Physical Activity on the Relation Between Psychosocial Factors and Cardiovascular Events (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Am J Cardiol. 2016 May 15;117(10):1545-1551.

L'effetto dello stress cronico sull'AS coinvolge molteplici meccanismi complessi che devono ancora essere completamente chiariti. I disturbi autonomici causati dallo stress cronico possono essere un meccanismo comune che aumenta il **rischio di AS**.

Chumaeva N et al. Interactive effect of long-term mental stress and cardiac stress reactivity on carotid intima-media thickness: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. Stress. 2009 Jul;12(4):283-93.

Gli squilibri risultanti includono in genere uno o più dei seguenti aspetti:

infiammazione,
vie di segnalazione,
metabolismo lipidico,
funzione endoteliale e altri.

Gli aspetti secondari includono

carico di patogeni
immunità aumentata
dieta ricca di grassi
depressione
trasporto inverso del colesterolo specifico per i macrofagi (m-RCT)
pressione sanguigna
paesaggio della cromatina e cellule ematopoietiche.

In particolare, la ricerca dimostra che **'infiammazione che può verificarsi simultaneamente allo stress cronico'** è fortemente correlata alla disfunzione endoteliale, un antecedente della SA e della malattia trombotica.

Doğan HO et al. Evaluation of the associations between endothelial dysfunction, inflammation and coagulation in Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. Arch Virol. 2018 Mar;163(3):609-616.

Dolore, calore, rossore, gonfiore e perdita di funzionalità sono tipici segni di infiammazione, che è correlata allo stress cronico. Lo stress cronico può inibire direttamente la funzione diastolica di un vaso tramite le cellule endoteliali e i pazienti con stress psicologico cronico a lungo termine possono sviluppare una ridotta funzione endoteliale vascolare.

Custodis F et al. Heart rate contributes to the vascular effects of chronic mental stress: effects on endothelial function and ischemic brain injury in mice. Stroke. 2011 Jun;42(6):1742-9.

In un esperimento **in vitro** durante l'induzione di stress cronico, l'anello aortico toracico mostra un'elevata sensibilità ai vasocostrittori inibendo l'attività della sintasi dell'ossido nitrico o rimuovendo l'endotelio.

Neves VJ et al. Proatherosclerotic effects of chronic stress in male rats: altered phenylephrine sensitivity and nitric oxide synthase activity of aorta and circulating lipids. Stress. 2009 Jul;12(4):320-7.

Inoltre, il segnale viene trasmesso dall'esterno allo spazio interno della cellula lungo il percorso di segnalazione per indurre la cellula a reagire. Molti percorsi di segnalazione possono contribuire direttamente o indirettamente al progresso dell'AS sotto stress cronico.

I lipidi sono sostanze vitali per la fornitura e l'immagazzinamento di energia e sono componenti strutturali essenziali dei biofilm.



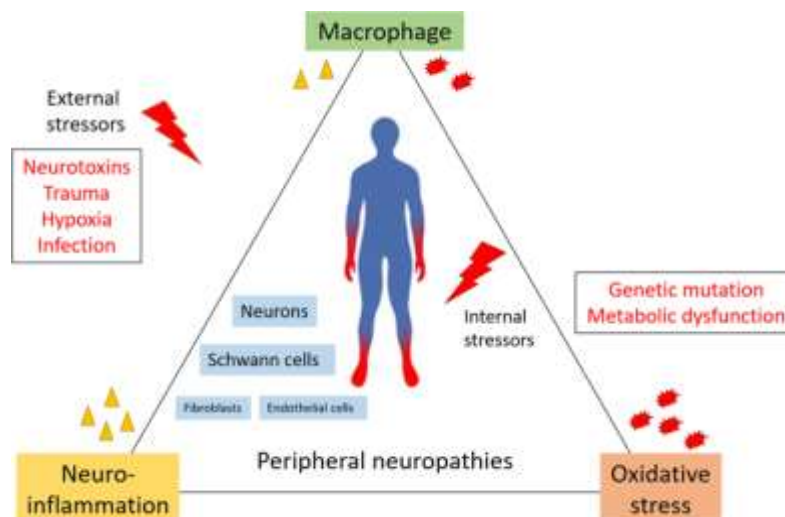
Secondo i ricercatori cileni del *Department of Psychology, Universidad de La Frontera* lo sviluppo dell'AS potrebbe essere associato alla dislipidemia.

Ortiz MS et al. Psychosocial Predictors of Metabolic Syndrome among Latino Groups in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). PLoS One. 2015 Apr 23;10(4):e0124517.

Inoltre, diversi esperimenti hanno dimostrato la funzione vitale degli ormoni correlati allo stress nella regolazione dello sviluppo dell'AS traducendo il colesterolo extra indipendente dai macrofagi fagocitici ed esportandolo all'esterno della cellula.

Fantidis P. The role of the stress-related anti-inflammatory hormones ACTH and cortisol in atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol. 2010 Jul;8(4):517-25.

I macrofagi sono importanti cellule pluripotenti che partecipano alla risposta infiammatoria. Le cellule schiumose derivate dai macrofagi contengono elevate quantità di lipidi e sono centrali nello sviluppo della placca aterosclerotica. Pertanto, i cambiamenti nella funzione dei macrofagi svolgono un ruolo fondamentale nel verificarsi dell'AS.



Zhao L et al. Effect of Chronic Psychological Stress on Liver Metastasis of Colon Cancer in Mice. PLoS One. 2015 Oct 7;10(10):e0139978.

L'infiammazione è un processo patologico caratterizzato da lesioni o distruzione dei tessuti causate da una varietà di reazioni citologiche e chimiche. I segni tipici dell'infiammazione sono dolore, calore, rossore, gonfiore e perdita di funzionalità, e l'infiammazione è correlata allo stress

cronico. La ricerca mostra che l'infiammazione è fortemente correlata alla disfunzione endoteliale, una prefazione **all'AS** e alla malattia trombotica.

Liu YZ et al. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. Front Hum Neurosci. 2017 Jun 20;11:316.

Le reazioni infiammatorie sono generalmente considerate le cause principali della **SA**, e l'influenza delle cellule mononucleate, di diversi sottotipi di linfociti, dei neutrofili e di altre cellule immunitarie e infiammatorie sul processo patologico della **SA** è stata ampiamente studiata. Tuttavia, nello stress cronico, l'infiammazione svolge un ruolo critico nel processo patologico della **SA**. È noto che lo stress cronico può ridurre l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e stimolare la midollare surrenale simpatica, elevando la produzione di citochine infiammatorie.

Garland EL et al Biobehavioral Mechanisms of Mindfulness as a Treatment for Chronic Stress: An RDoC Perspective. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Feb;1:2470547017711912.



University

I ricercatori del College of Nursing, Texas Woman's

hanno previsto che gli individui con stress cronico avrebbero mostrato maggiori cambiamenti nei livelli sierici di fattori proinfiammatori e molecole di adesione cellulare; hanno scoperto che gli interventi avevano un effetto moderato sulla molecola di adesione cellulare vascolare-1 (VCAM-1).

Symes L et al. Exploring violence against women and adverse health outcomes in middle age to promote women's health. Crit Care Nurs Q. 2010 Jul-Sep;33(3):233-43.

VCAM-1, un membro della superfamiglia dei geni delle immunoglobuline, è espresso principalmente nelle cellule endoteliali vascolari e i suoi ligandi sono $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) e $\alpha 4\beta 7$. La sua interazione con VLA-4 è coinvolta nell'infiammazione indotta dai leucociti e migliora il processo patologico **dell'AS**.

Zhang T et al. Chronic unpredictable stress accelerates atherosclerosis through promoting inflammation in apolipoprotein E knockout mice. Thromb Res. 2010 Nov;126(5):386-92.

La ricerca indica che la molecola di adesione intercellulare-1, la proteina C-reattiva di fase acuta e la citochina proinfiammatoria interleuchina-6 sono significativamente aumentate nell'apolipoproteina E trattata con stress cronico nei topi knockout, rispetto agli animali non trattati. Segnali infiammatori sono stati identificati anche nel cluster plasmatico di differenziazione, nell'interleuchina-8, nel 5'-nucleotide ecto, nel ligando di morte programmata 1 e nell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1. Inoltre, lo stress cronico modifica l'omeostasi del sistema nervoso simpatico e vagale. L'attenuazione del tono vagale contribuisce a uno stato proinfiammatorio, che può aiutare a promuovere la regolazione dei neurotrasmettitori, in particolare la diffusione dell'attivazione della serotonina. Ad esempio, lo stress aumenta i livelli di attività della dipeptidil peptidasi-4 plasmatica e indebolisce la concentrazione del peptide-1 simile al glucagone plasmatico e dell'adiponectina sia plasmatica che adiposa

In sintesi, lo stress cronico è un fattore di rischio indipendente per **la SA**. Lo stress cronico fa sì che gli ormoni dello stress come il cortisolo e le catecolamine regolino il flusso sanguigno e la pressione sanguigna, portando a lesioni endoteliali, perforazione piastrinica e proliferazione delle cellule staminali emopoietiche.

Il **rilascio di catecolamine** come risultato dell'eccitazione simpatica non solo causa la contrazione delle arterie coronarie, ma causa anche la rottura di placche vulnerabili. L'aumento delle citochine infiammatorie e l'espressione di molecole di adesione tramite determinati percorsi possono indurre l'aggregazione delle cellule mononucleate e l'adesione dei linfociti.

Inoltre, lo stress cronico porta a uno squilibrio del metabolismo lipidico, influenza i modelli epigenetici, induce depressione, attiva direttamente i macrofagi e promuove la formazione di cellule schiumose, inducendo la formazione di placche aterosclerotiche. Il meccanismo dello stress cronico sulla SA dovrebbe essere ulteriormente studiato per fornire una base teorica per gli sforzi volti a eliminare l'effetto dello stress cronico sul sistema cardiocerebrale vascolare.

Oltre al controllo positivo dei fattori di rischio, i dati mostrano che la riduzione dello stress cronico può ridurre efficacemente l'incidenza di ictus.

Skowronek R et al. Cardiac deaths in hard coal-mining industry as an indicator of efficiency of occupational medicine services]. Arch Med Sadowej Kryminol. 2011 Jan-Mar;61(1):29-34. Polish. PMID: 22117485.

Ad esempio, controlli medici programmati e regolari e informazioni sulla prevenzione dello stress sono necessarie per tutte le categorie che soffrono di stress cronico anche se il concetto di stress cronico è raramente applicato nel lavoro clinico e nella vita quotidiana.