

29. Dicembre

La solitudine aumenta il rischio di mortalità precoce

Se ti senti solo quando sei da solo, sei in cattiva compagnia.

Jean-Paul Sartre

Una meta-analisi del **Department of Counseling Psychology, Brigham Young University** condotto su *70 studi* ha fornito prove evidenti: le persone più sole hanno il **26%** in più di probabilità di morire dopo il follow-up rispetto a coloro che si sentono più connessi socialmente

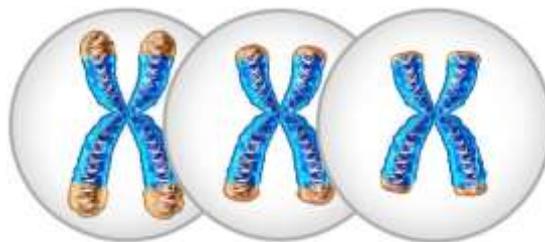
Holt-Lunstad J et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. Perspect Psychol Sci. 2015 Mar;10(2):227-37.

La **solitudine** promuove anche tassi più elevati di depressione, fumo, alcol, uso di droghe illecite, dieta non sana e stili di vita sedentari ma il legame tra **solitudine e mortalità precoce** emerge al di là di questi fattori, anche dopo aver tenuto conto dell'età e della salute stato .

La nostra comprensione dei percorsi che collegano la **solitudine** alla **mortalità precoce** rimane incompleta.

L'accorciamento dei telomeri, riflesso dell'invecchiamento cellulare, predice la mortalità e l'incidenza delle malattie legate all'invecchiamento e quindi può aiutare a spiegare ulteriormente i rischi della solitudine. Il team del **Department of Human Genetics, University of Utah**, ha dimostrato che gli anziani con **telomeri più corti** avevano tassi di mortalità per malattie infettive più di otto volte più alti e tassi di mortalità per malattie cardiache più di tre volte più alti, rispetto a quelli con telomeri più lunghi

Cawthon RM et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. Lancet. 2003 Feb 1;361(9355):393-5.



Allo stesso modo, **l'accorciamento dei telomeri** è associato a molte malattie comuni legate all'età, tra cui tumori, diabete e molteplici indicatori di malattie cardiovascolari, ulteriori vie di mortalità precoce.

Blackburn EH et al. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science. 2015 Dec 4;350(6265):1193-8.

Numerosi risultati supportano un'ipotesi di lavoro secondo cui la disfunzione sociale può far avanzare il fenotipo dell'invecchiamento.

In *un campione etnicamente diversificato*, gli adulti più anziani che riferivano di un basso supporto sociale avevano **telomeri più corti** rispetto alle loro controparti ben supportate

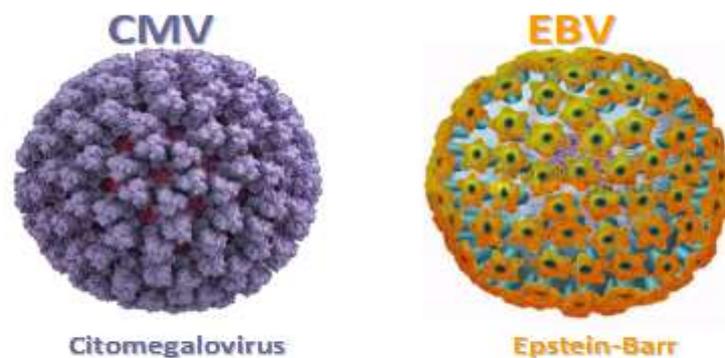
Carroll JE et al. Low social support is associated with shorter leukocyte telomere length in late life: multi-ethnic study of atherosclerosis. Psychosom Med. 2013 Feb;75(2):171-7.

I ricercatori del *Department of Epidemiology and Public Health, University College London* hanno appurato che la solitudine può accelerare il deterioramento fisico legato all'età: la funzione motoria diminuisce più rapidamente nelle persone sole rispetto a quelle socialmente connesse, e gli anziani più soli erano sproporzionatamente fragili rispetto agli anziani meno soli

Shankar A et al. Social isolation and loneliness: Prospective associations with functional status in older adults. Health Psychol. 2017 Feb;36(2):179-187..

Complessivamente i dati su indicati concordano sul fatto che le persone più sole possono sperimentare un *significativo accorciamento accelerato dei telomeri*.

La *solitudine* può favorire l'invecchiamento, in parte, favorendo la replicazione virale. Le infezioni latenti da herpesvirus sono pervasive: *più della metà degli adulti è portatore di citomegalovirus (CMV) e più del 90% è stato esposto al virus Epstein-Barr (EBV)*



Una volta infettati, il *CMV* e *l'EBV* rimangono un peso permanente per il sistema immunitario; quindi, la capacità di sopprimere la riattivazione virale riflette il coinvolgimento della risposta immunitaria.

Stowe RP et al. Elevated stress hormone levels relate to Epstein-Barr virus reactivation in astronauts. Psychosom Med. 2001 Nov-Dec;63(6):891-5.

Gli *studenti di medicina più solitari* presentavano *una maggiore replicazione dell'EBV* in risposta allo stress da esame rispetto agli studenti meno solitari

Glaser R et al. Stress, loneliness, and changes in herpesvirus latency. J Behav Med. 1985 Sep;8(3):249-60.

Allo stesso modo, le *sopravvissute al cancro al seno* più sole avevano una maggiore replicazione del *CMV* rispetto alle sopravvissute meno sole

Jaremka LM et al. Loneliness predicts pain, depression, and fatigue: unqueste standing the role of immune dysregulation. Psychoneuroendocrinology. 2013 Aug;38(8):1310-7.



Janice K Kiecolt-Glaser del *Department of Psychiatry, The Ohio State University College of Medicine, Columbus*, ritiene che queste infezioni latenti, in particolare il **CMV**, stimolano la **proliferazione delle cellule T** e accelerano la divisione cellulare, fornendo così un percorso diretto verso **telomeri più corti**

Kiecolt-Glaser JK.. Psychological stress, telomeres, and telomerase. Brain Behav Immun. 2010 May;24(4):529-30.

Le persone sane che sono state infettate da **CMV** e quindi hanno anticorpi rilevabili (cioè sieropositive per CMV) hanno tassi più elevati di accorciamento dei telomeri rispetto alle loro controparti sieronegative per **CMV**

Allo stesso modo, **nello studio Whitehall**, adulti sani sieropositivi al **CMV** di età compresa tra 53 e 76 anni hanno mostrato un maggiore attrito dei telomeri rispetto alle controparti **sieronegative** al **CMV** nell'arco di 3 anni, con una disparità equivalente a 12 anni cronologici

Dowd JB et al Persistent Herpesvirus Infections and Telomere Attrition Over 3 Years in the Whitehall II Cohort. J Infect Dis. 2017 Sep 1;216(5):565-572.

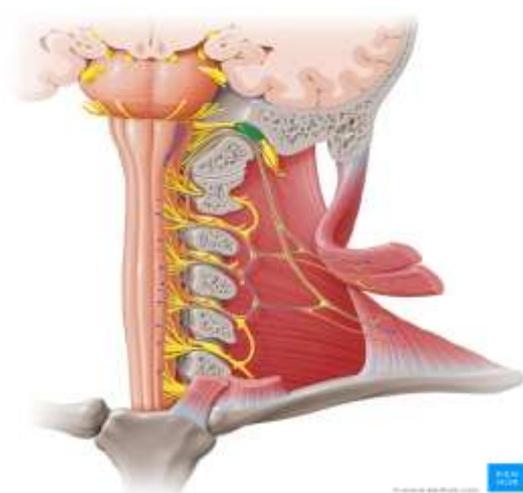
I pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene da un donatore sieropositivo per **CMV** hanno avuto un **tasso maggiore di accorciamento dei telomeri** nei 3 anni successivi al trapianto rispetto ai riceventi di rene da un donatore negativo per **CMV**

van de Berg PJ et al. , Cytomegalovirus infection reduces telomere length of the circulating T cell pool. J Immunol. 2010 Apr 1;184(7):3417-23.

Nel loro insieme, l'intensificazione della replicazione virale associata alla solitudine può fornire un percorso verso **l'accorciamento dei telomeri**. Il modo in cui le persone più sole elaborano e rispondono ai fattori di stress può aiutare a tenere conto dei rischi per la salute.

Sebbene le persone più sole sperimentino un numero simile di eventi importanti della vita rispetto alle loro controparti meno sole, si sentono più stressate e hanno **risposte infiammatorie** più avverse nonché una **maggiore attivazione simpatica cardiaca** ai fattori di stress sociale acuto

Cacioppo JT et al Loneliness and health: potential mechanisms. Psychosom Med. 2002 May-Jun;64(3):407-17.



Pertanto, un'elevata funzione parasimpatica, indicizzata dai livelli basali di variabilità della frequenza cardiaca (HRV), può proteggere le persone dai rischi immunitari possibilmente associati alla solitudine. Come misura dell'attività del **nervo vago, l'HRV** può riflettere la capacità di adattarsi e rispondere alle richieste ambientali

Brosschot JF et al The default response to uncertainty and the importance of perceived safety in anxiety and stress: An evolution-theoretical perspective. J Anxiety Disord. 2016 Jun;41:22-34.

Infatti, rispetto alle persone con **HRV più bassa**, le **persone con HRV più alta** riportano meno difficoltà con la regolazione delle emozioni dimostrano prestazioni superiori in compiti stressanti che mettono alla prova la regolazione delle emozioni e mostrano una maggiore attivazione dell'amigdala e della corteccia prefrontale mediale, del cervello regioni rilevanti per la valutazione emotiva e la valutazione della minaccia, durante i compiti di regolazione delle emozioni

Thayer JF et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Feb;36(2):747-56.

Infatti, se le conseguenze negative sulla salute della solitudine sono dovute a un'elaborazione disregolata della minaccia e a **un'esagerata reattività simpatica**, le associazioni dannose della solitudine possono emergere solo nel contesto di una funzione parasimpatica inferiore, cioè con un HRV inferiore, e le persone con un HRV più elevato possono essere protette da rischi immunitari legati alla solitudine.

Il team di Janice K Kiecolt-Glaser partendo dal dato che Le persone più sole hanno risposte simpatiche più gravi allo stress acuto, aumentando il rischio di riattivazione dell'herpesvirus, entrando in un possibile percorso verso **telomeri più corti** con una funzione parasimpatica che può modulare questo rischio.

Ha esplorato le possibili associazioni tra **solitudine**, riattivazione dell'**herpesvirus** e lunghezza dei telomeri, con l'attività parasimpatica come moderatore, negli adulti sani di mezza età e negli anziani.

*Un campione di 113 uomini e donne sani di età compresa tra 40 e 85 anni ha fornito campioni di sangue su cui è stata analizzata la lunghezza dei telomeri, nonché **gli herpesvirus latenti citomegalovirus (CMV) e virus Epstein-Barr (EBV)**. Hanno anche fornito la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), una misura dell'attività parasimpatica, e hanno riferito i loro sentimenti di solitudine.*

Risultati: le persone più sole con **HRV inferiore** (cioè, attività parasimpatica inferiore) avevano una maggiore riattivazione del CMV e telomeri più corti rispetto alle loro controparti meno sole, al di là dei dati demografici, dei comportamenti sanitari, della frequenza cardiaca a riposo e delle dimensioni della rete sociale.

Tuttavia, la solitudine non era associata alla riattivazione virale o alla lunghezza dei telomeri tra quelli con **HRV più elevato**. A sua volta, una maggiore riattivazione di **CMV** ed **EBV** era associata a telomeri più corti.

Complessivamente la **lunghezza dei telomeri** suggerisce il coinvolgimento della **funzione parasympatica** tra **solitudine** ed invecchiamento cellulare accelerato ed in particolare la potenziale importanza del **nervo vago** in una cascata che può portare dalla solitudine all'invecchiamento cellulare accelerato

Wilson SJ, Woody A, Padin AC, Lin J, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Loneliness and Telomere Length: Immune and Parasympathetic Function in Associations With Accelerated Aging. Ann Behav Med. 2019 May 3;53(6):541-550.

