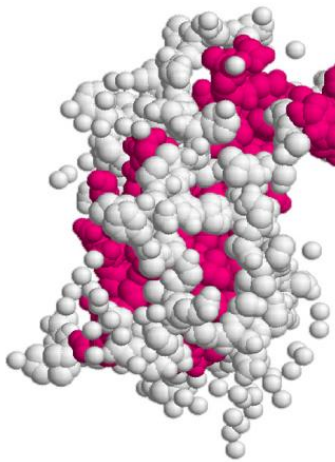


Relación entre el sueño y
las hormonas reproductivas
en distintas etapas del
hombre y la mujer

1. Tiempos sueño/vigilia
2. Profundidad y latencia al sueño
3. Arquitectura del sueño

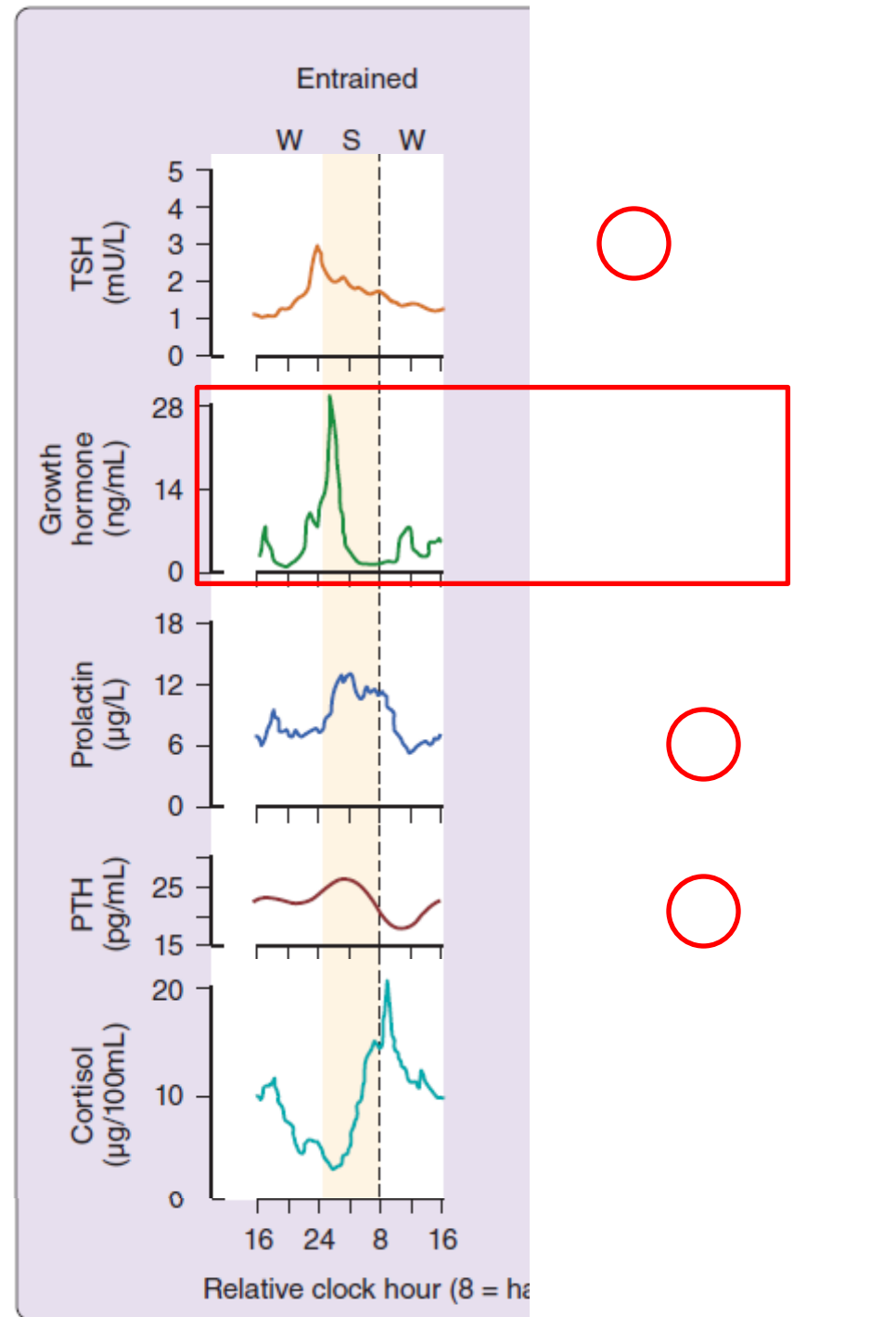


1. Ejes endócrinos (factores liberadores/inhibidores)
2. Sistema nervioso autónomo
3. Melatonina

- Fluctuaciones diarias hormonales en su mayoría:
 - Se dan cerca de las transiciones entre S-W o W-S
- se deben:
 - Proceso C (ritmos circadianos)
 - Proceso S (homeostasis de sueño)
 - ¿Cuál proceso pesa más?: depende de c/hormona

El sueño como regulador de las hormonas

✓interacción entre ritmos circadianos & homeostasis sueño

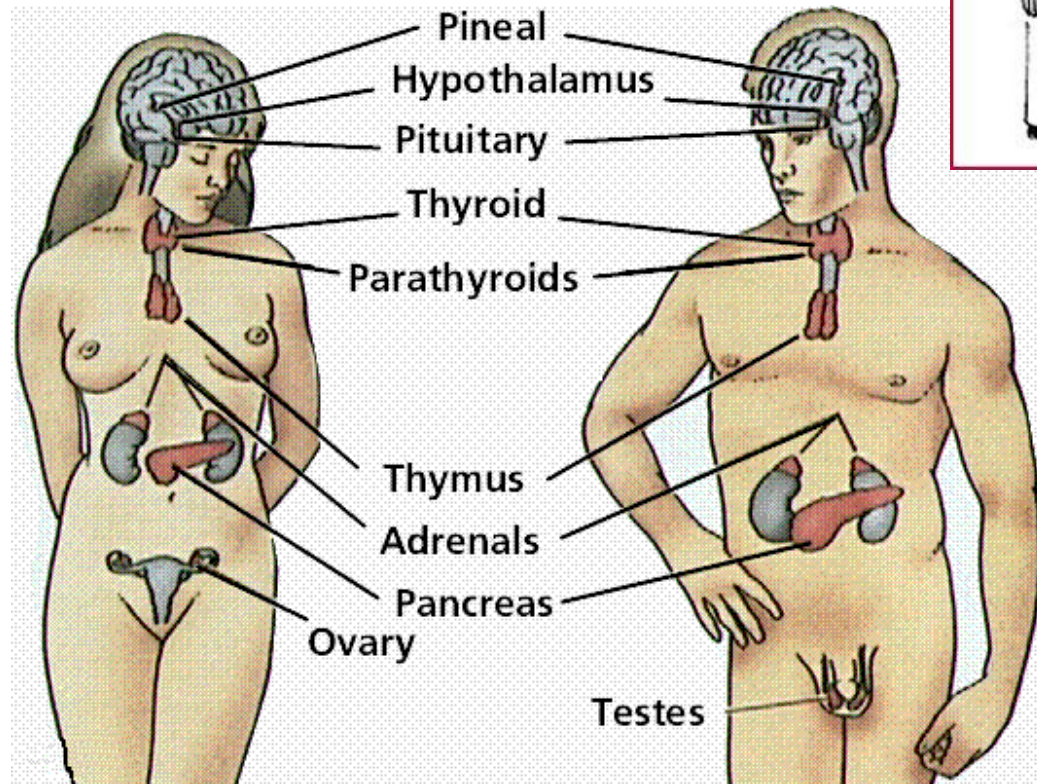


Las hormonas como reguladoras del sueño

Existen variaciones hormonales:

- ✓ **Diarias:** dadas por el ritmo circadiano, ambiente y situaciones
- ✓ **Mensuales:** ciclo sexual femenino
- ✓ **Estacionales**
- ✓ **A lo largo de la vida:** por el **envejecimiento** natural

Hormonas involucradas con algún aspecto de la vida reproductiva



Sueño y testosterona en distintas etapas del ♂



Niveles Testosterona en el ♂

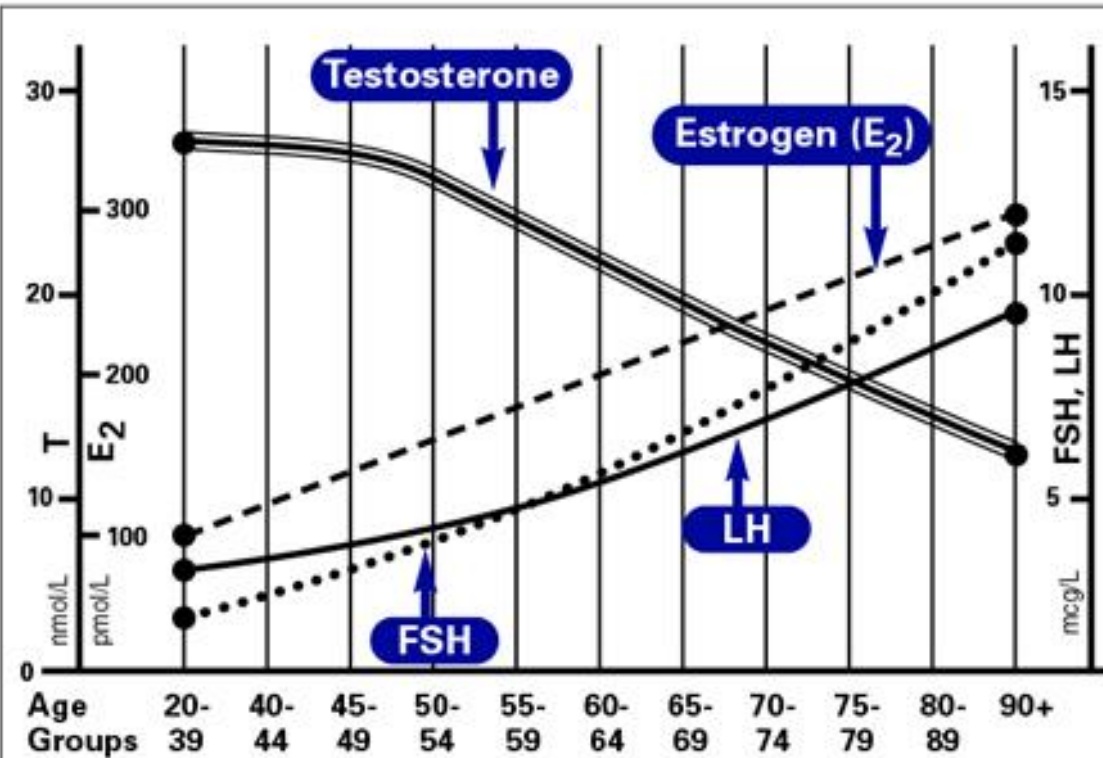


Fig. 1: Changes with Age. Age-related alterations of hormonal profiles in males with age. Note that the progressive rise in FSH (follicle-stimulating hormone) and LH (luteinizing hormone) begins prior to a drop in testosterone. This is believed to be due to the progressive loss of hypothalamic sensitivity to feedback inhibition by testosterone (Adapted from Dilman and Dean, 1992, based on data from Moroz and Verkhatsky, 1985).

A partir de los 30-40 años, producción testosterona disminuye 1-2% por año

Testosterona: ritmo circadiano

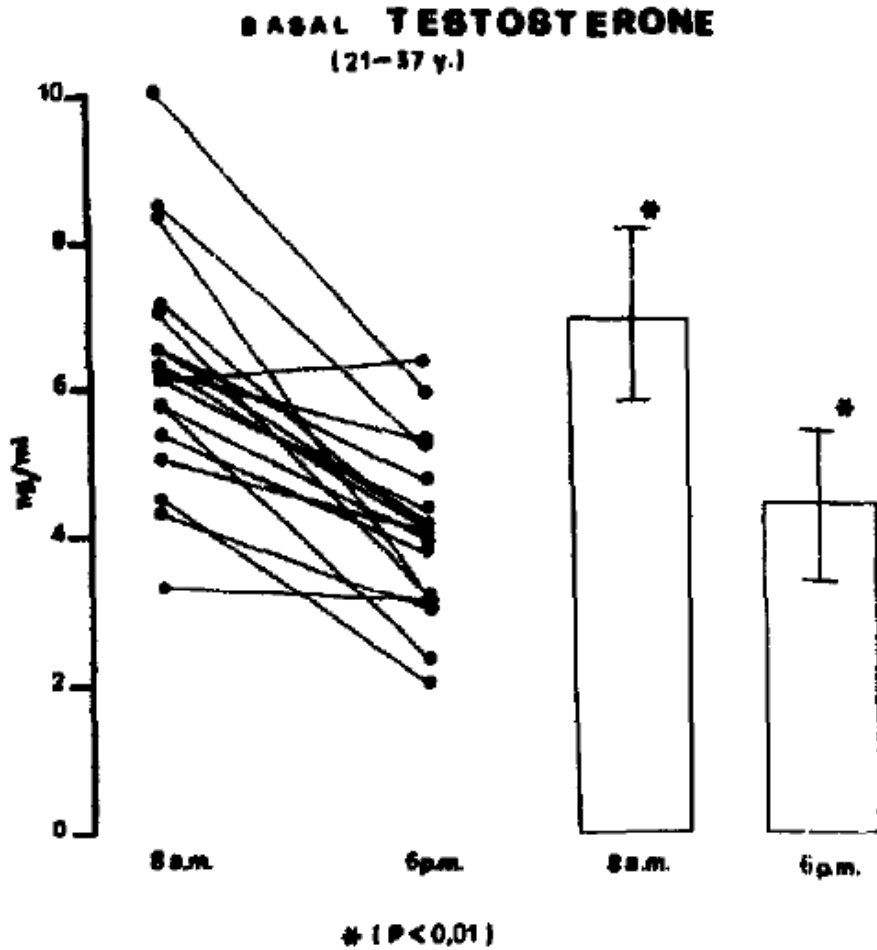


Fig. 2. Circadian T rhythm in 18 young men.

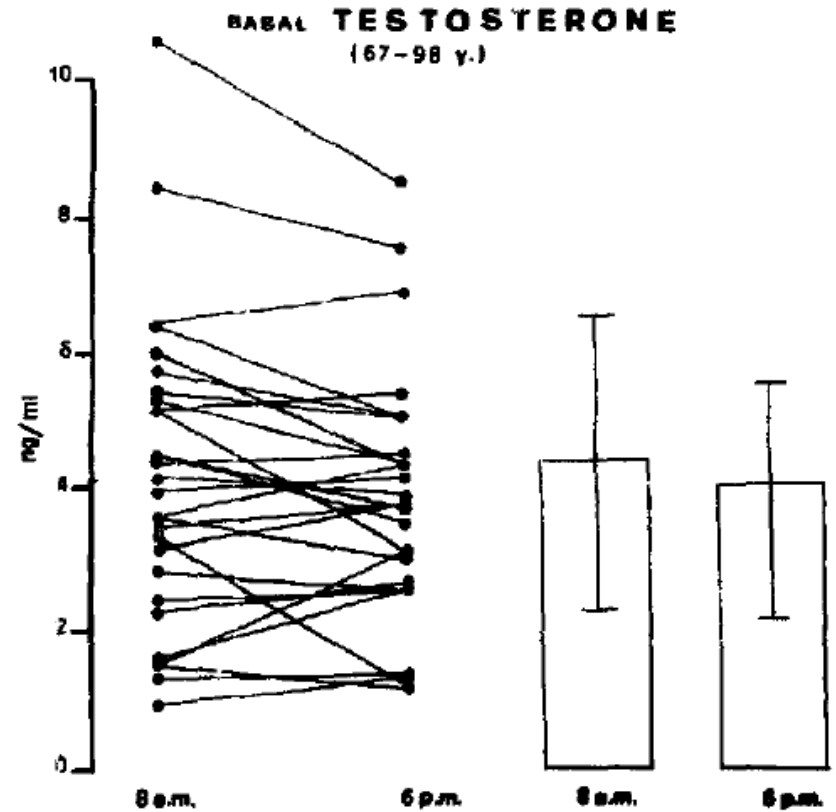
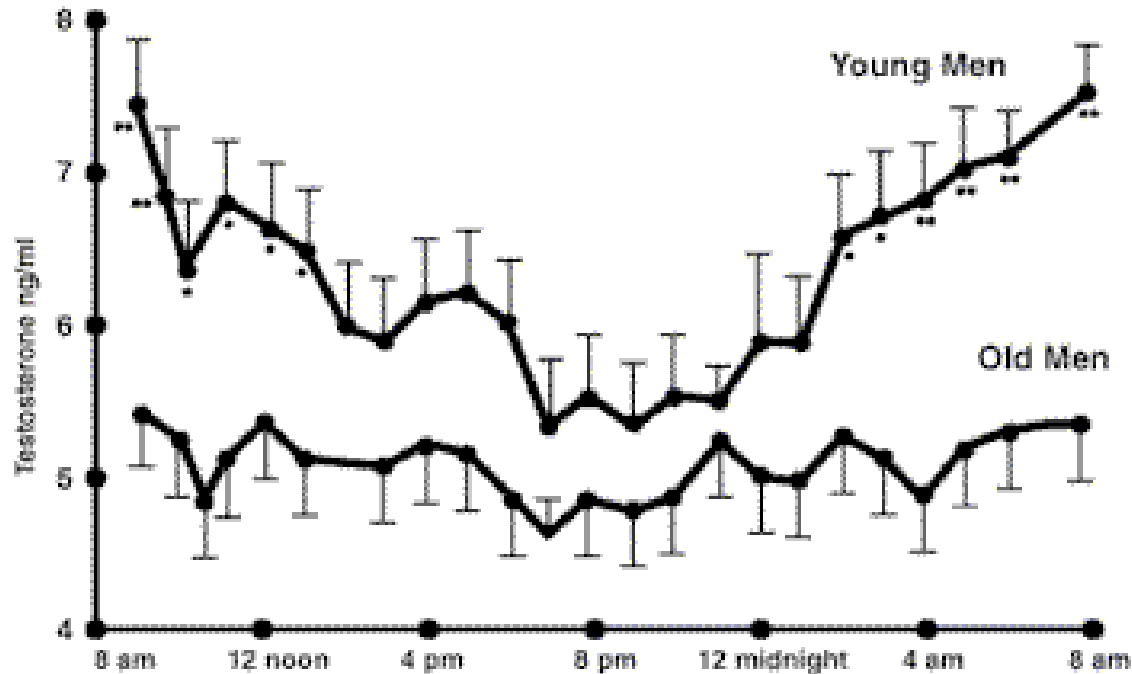


Fig. 3. Loss of circadian T rhythm in 28 ageing men.

Fig. 4: Diurnal Rhythm of Testosterone



Diurnal rhythm of testosterone in elderly men compared to young men. Note that testosterone levels in young men rise dramatically at night, remain elevated, and drop progressively throughout the day. This diurnal rhythm is greatly attenuated in elderly men (Bremer, 1983).

Testosterona y sueño REM

Relationship Between Rapid Eye Movement Sleep and Testosterone Secretion in Normal Men

RAFAEL LUBOSHITZKY,* PAULA HERER,† MICHAL LEVI,† ZILA SHEN-ORR,‡ AND PERETZ LAVIE†

From the *Endocrine Institute, Haemek Medical Center, Afula, Israel; †Sleep Laboratory, Faculty of Medicine, Technion, Israel; and ‡Endocrine Laboratory, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.

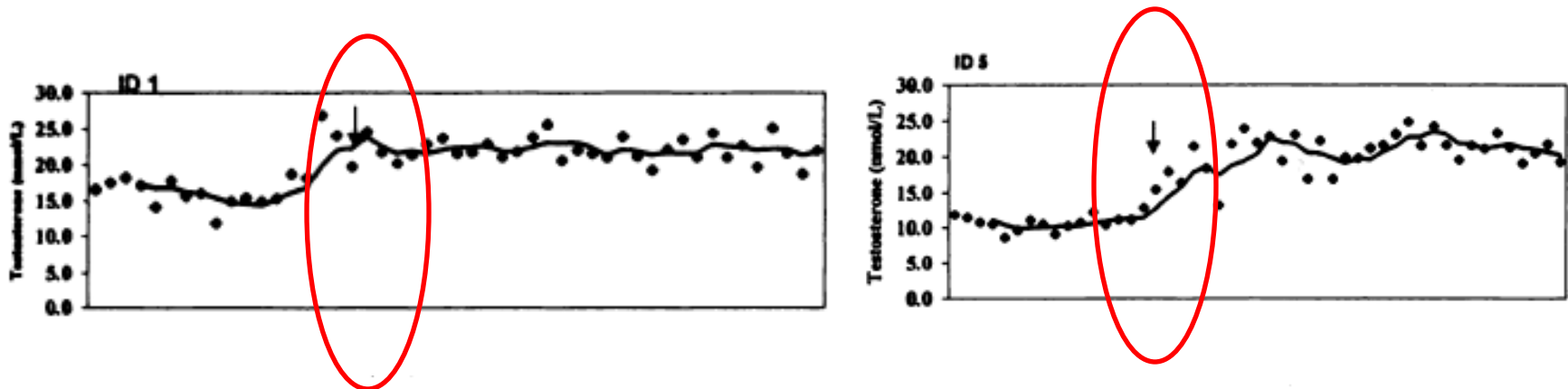
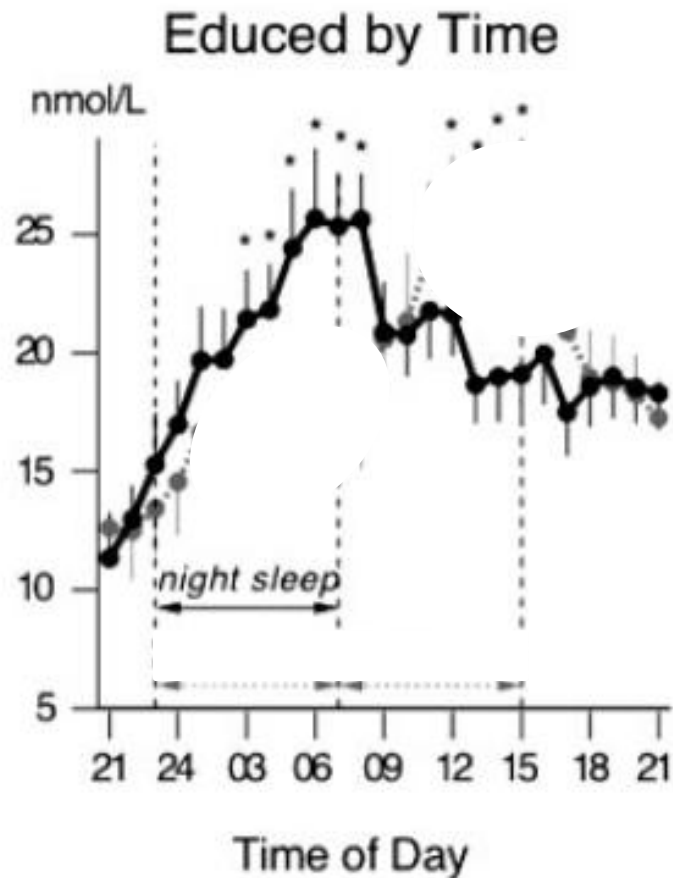


FIG. 2. Smoothed testosterone curves and the time of first REM (indicated by an arrow) in normal men. The curve was generated by moving average, with sliding windows of eight points. The correlation between REM latency and slope of the line between testosterone rise and time of the first REM was statistically significant ($P < 0.05$).

TT ↑ al inicio del sueño, pico durante el 1° REM indep. de hora del día
Relación entre REM y TT se pierde a mediana edad (47.7 ± 6)

Testosterona: ↑ sueño & ↓ vigilia



Axelsson 2005

Edad: 25 ± 1

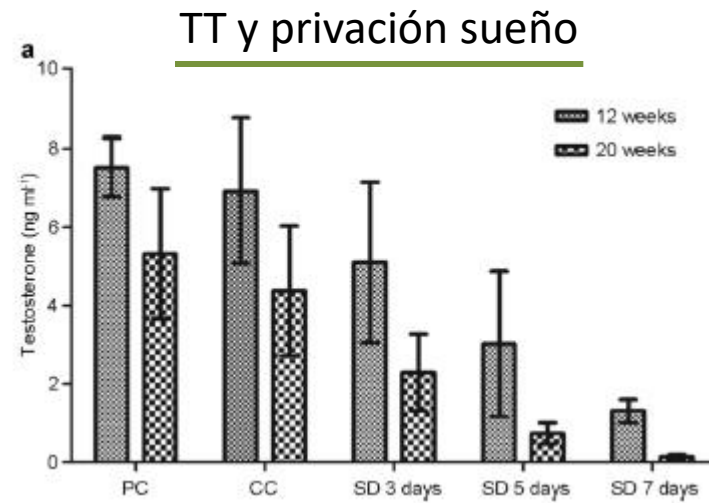
Muestras: 1/h

FIG. 1. Shown are the mean and SE for circulating testosterone. *Left*, Night sleep and day sleep conditions presented across 24 h. *Right*, Day sleep vs. night sleep, with conditions educes by bed times (lights out). *Black lines*, Night sleep condition; *gray dotted lines*, day sleep condition. LO, Lights out; W, wake; + numbers represent hours asleep or awake. *, $P < 0.05$ or $P < 0.01$.

Testosterona en ratas (Oh et al., 2012)



Figure 1 Modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation.



Testosterona, envejecimiento y sueño

- Niveles bajos TT asociados con (Schiavi, 1992):
 - reducción en eficiencia sueño
 - incremento de despertares luego de iniciado el sueño
 - ↓ episodios REM
 - > latencia a sueño REM
- Niveles bajos sueño nocturno buen predictor de niveles bajos de testosterona (Penev, 2007)

Testosterona: resumen

- Niveles diarios TT más relacionado con sueño que con ritmo circadiano
- Inicio REM relacionado con pico TT
- Privación REM, ↓TT
- rebote sueño: recupera TT en jóvenes
- Adulto edad mediana pierde:
 - ciclicidad diaria TT
 - capacidad recuperación niveles TT frente a priv.



Sueño y hormonas en las distintas etapas de ♀

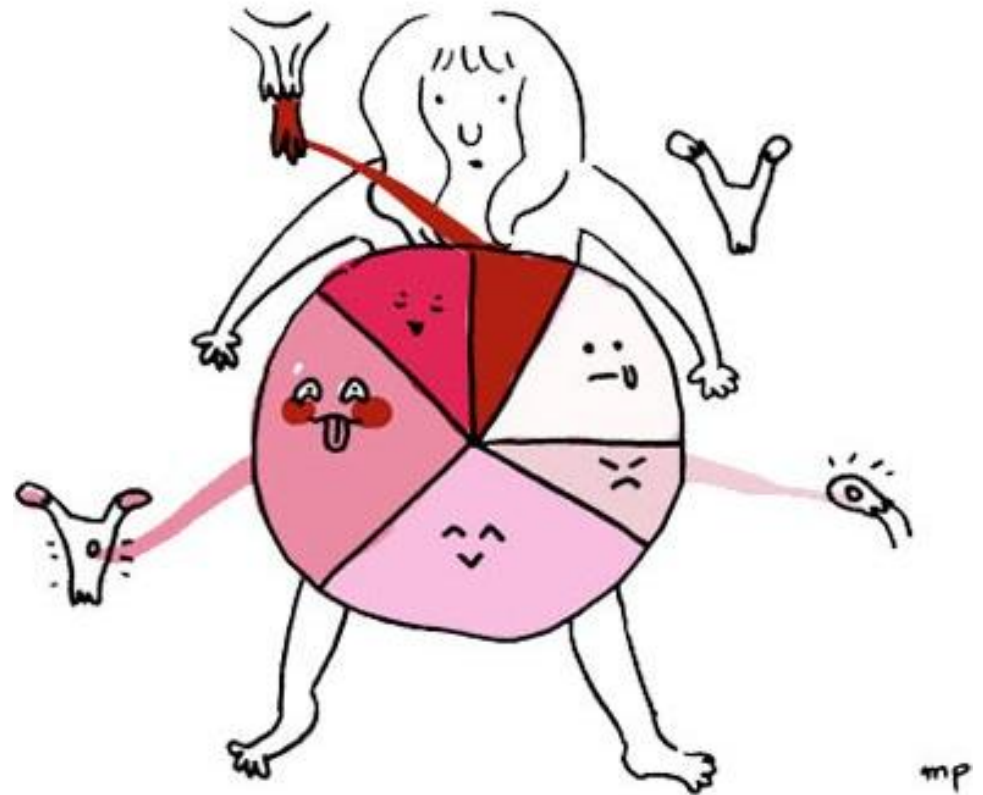
Ciclo menstrual

Preñez

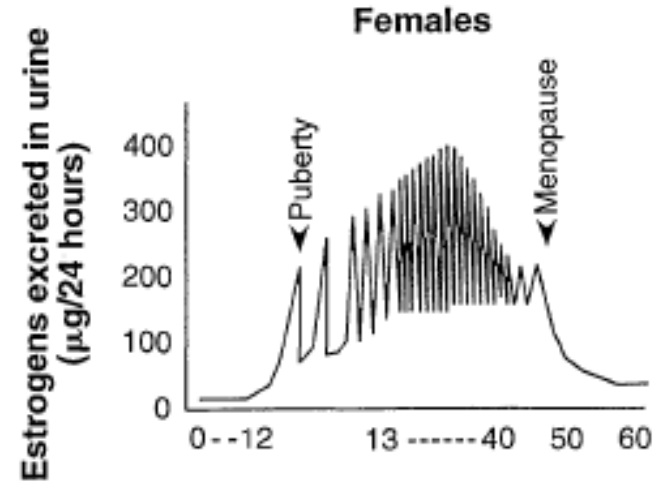
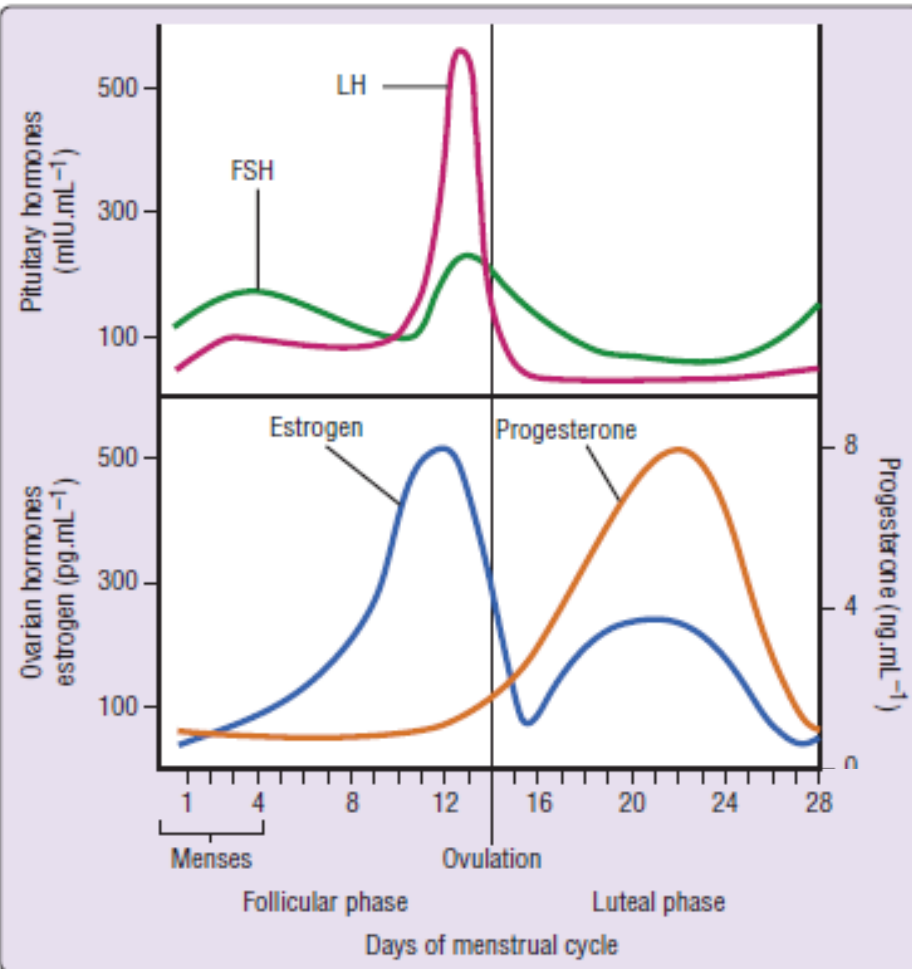
Postparto

Menopausia

Ciclo menstrual



Perfil hormonal



Cosas a tener en cuenta:

- ✓ largo del ciclo
- ✓ momento ovulación
- ✓ ovulación vs. no ovulación

Sueño durante el ciclo menstrual en la mujer

- reportes distorsión sueño: semana premenstrual y 1º días menstruación (Manber 2006)
- alteraciones como síndrome premenstrual propensas a tener peor calidad sueño en asociación con sus síntomas
- estudios objetivos con PSG no siempre corroboran los estudios subjetivos
- mayores problemas metodológicos (variabilidad ciclos, ovulación existente, edad, n° muy bajos)

Sueño durante el ciclo menstrual en la mujer

- Latencia sueño y eficiencia sueño estables (Manber 2006)
- % y profundidad SWS y NREM permanece estable, sugiriendo que homeostasis sueño permanece estable
- Mayor despertares o episodios de W durante fase lútea tardía (Baker 2004; Parry 1989)

Mayor potencia sigma (14.25-15.0) y Beta1 (15-23Hz)

✓ Parece correlacionarse con efectos de allopregnanolona (metabolito de la progesterona) en ratas

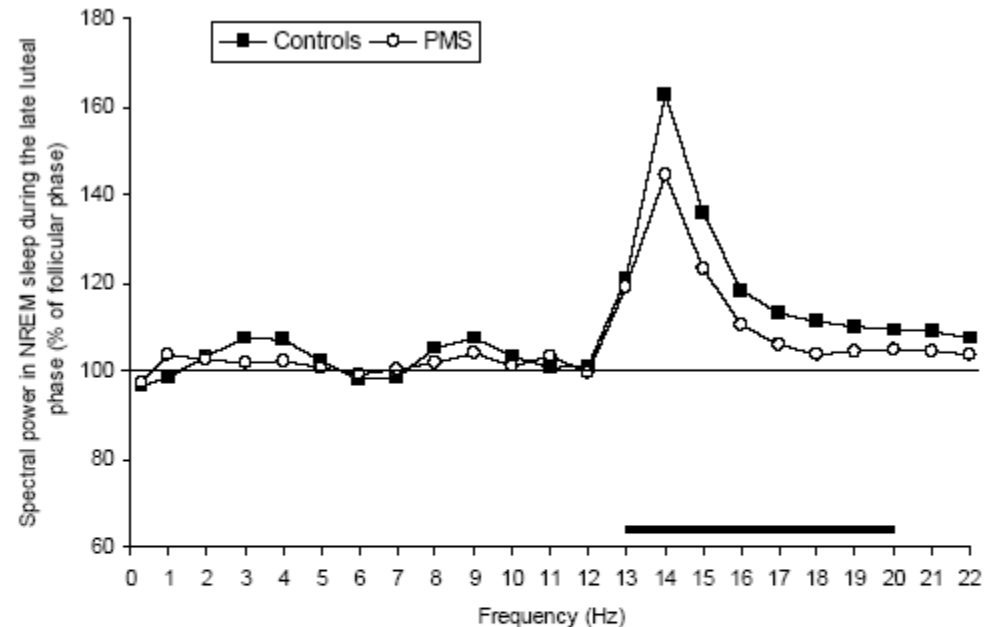


Figure 1—Spectral electroencephalogram (EEG) power in non-rapid eye movement (NREM) sleep for women with severe premenstrual syndrome (PMS) and control subjects during the late luteal phase of the menstrual cycle, expressed relative to values in the follicular phase (horizontal line). Hz bins are identified by their lower boundary values. The horizontal bar at the bottom of the figure indicates significant menstrual-phase effects (analysis of variance, $P < 0.05$).

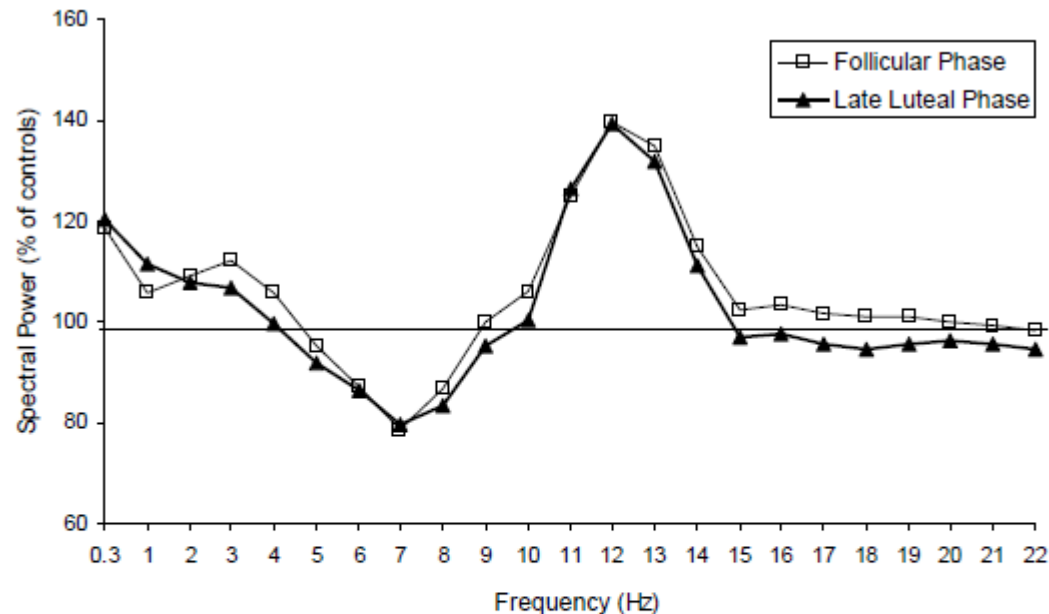


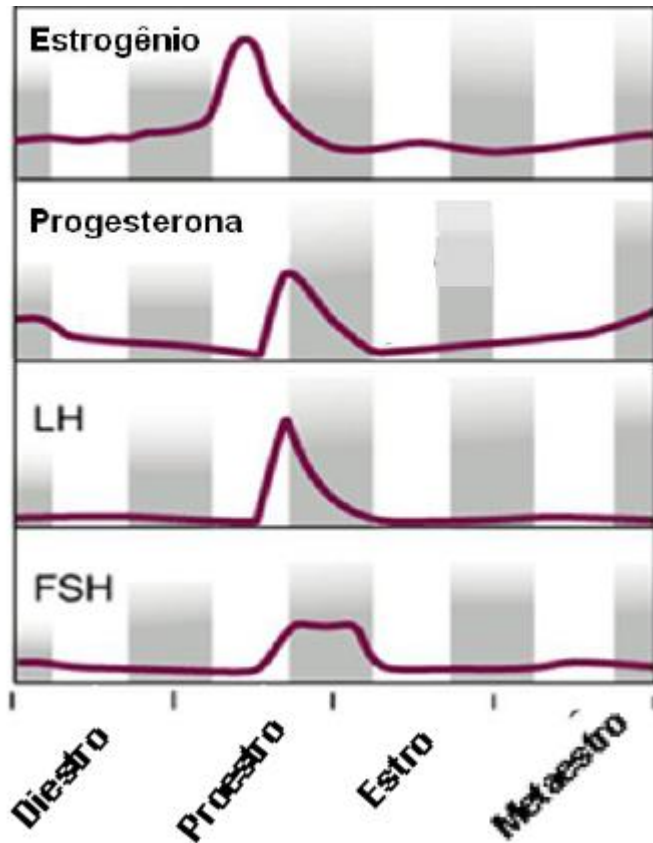
Figure 2—Spectral electroencephalogram power in non-rapid eye movement (NREM) sleep for women with severe premenstrual syndrome (PMS) relative to control subjects (horizontal line) during the follicular and late luteal phases of the menstrual cycle. Hz bins are identified by their lower boundary values.

was no statistically significant difference between groups in any frequency band. However, there were trends for activity to be higher in PMS women for the 11- to 12-Hz ($F_{1,19} = 2.3, P = 0.1$) and 12- to 13-Hz ($F_{1,19} = 3.8, P = 0.06$) bins. There were no sig-

Ciclo menstrual: cierta influencia en sREM

- Durante fase lútea:
 - % tiende a ser menor
 - 1º ciclo sueño y 1º REM son más cortos
 - < latencia sREM en fase lútea en comp. con mujeres con ciclos anovulatorios
- Mujeres con SPM > latencia REM (Baker 2007)

Ciclo estral en ratas

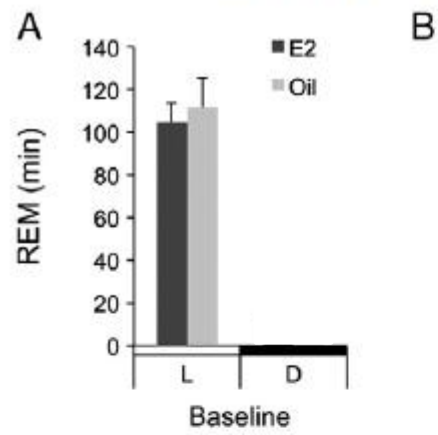


Los efectos de estrógenos sobre el sueño son variables según protocolo experimental

Mens-prolif(folicular)- ovulación- progestacional (lútea)

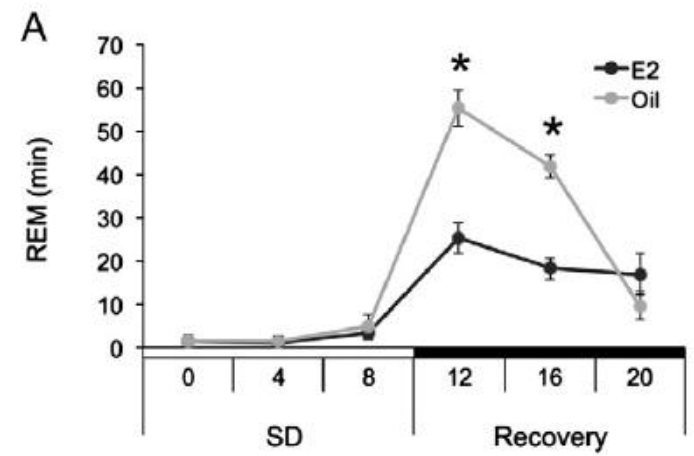
Ratas ovx, tratadas con estradiol:

✓ Registro basal



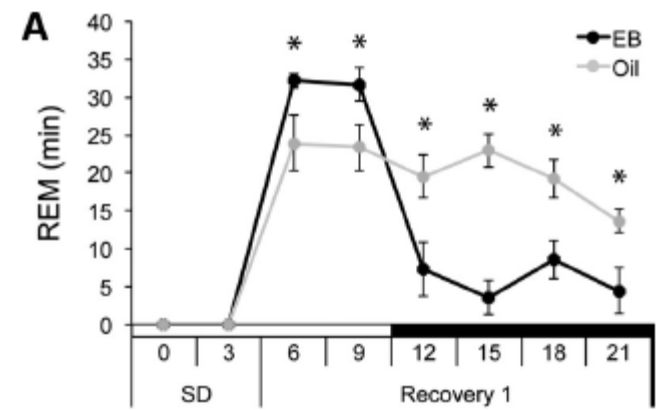
Ratas ovx, tratadas con estradiol:

- ✓ Privación sueño
- ✓ Recuperación
 - ✓ Fase oscuridad



Ratas ovx, tratadas con estradiol:

- ✓ Privación sueño
- ✓ Recuperación
 - ✓ Fase luz
 - ✓ Fase oscuridad



Estradiol

- Modula la arquitectura sueño de acuerdo a la situación:
 - Durante la noche (fase activa de la rata):
 - Suprime REM espontáneo
 - Suprime rebote de NREM & REM por privación
 - Durante el día
 - No modifica sueño espontáneo
 - Incrementa rebote REM (no NREM o W)

Progesterona

- Hipnótico

Progesterona y allopregnanolona (metabolito neuroactivo)

W: ↓ tiempo

NREM: ↓ latencia

REM: ↑ latencia, ↓ tiempo

Trabajos realizados en ratas ♂

En hembras OVX: suprime REM en fase oscuridad

Progesterona

- Somnolencia y fatiga (en embarazo)
- Induce relajación muscular (frec. orina, ronquidos)
- Su ↓ en PP puede afectar el sueño en primeros meses

(Parry et al., 2006)

Pocos estudios....

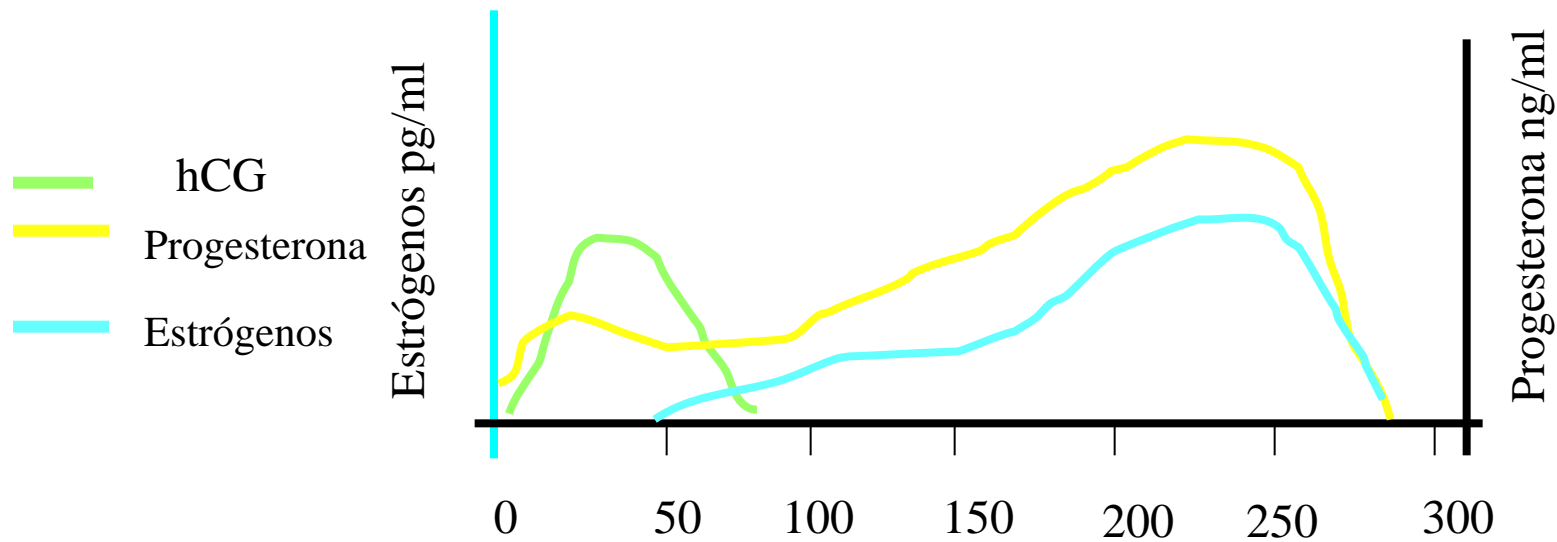


- ↓ SWS en lo que sería fase lútea (Baker 2001)
- ↓ latencia al REM
- ↑ tiempo total REM (↓Burdick, 2002)





Perfil hormonal: embarazo



Embarazo

– Primer trimestre

- Fatiga: uno de los primeros síntomas
 - ↓ hematocrito & hierro
- Somnolencia diurna
 - Progesterona
 - fragmentación de sueño

– Segundo trimestre

- Se aclimata a los cambios hormonales, se van náuseas
- Al final del trimestre comienzan contracciones uterinas y movimientos fetales, ronquidos...

– Tercer trimestre

- Continúan con síntomas del 2º trimestre
- Mujeres tb. atribuyen pérdida sueño por pesadillas y sueños lúcidos

Luego del parto (postparto)



Perfil hormonal: lactancia

- ↑↑ oxitocina y prolactina
- ↓↓ progesterona estrógenos
- Melatonina
 - puede estar alterada por excesiva exposición a luz durante la noche y poca luz durante el día
 - (En embarazo está más elevada)

Principales características

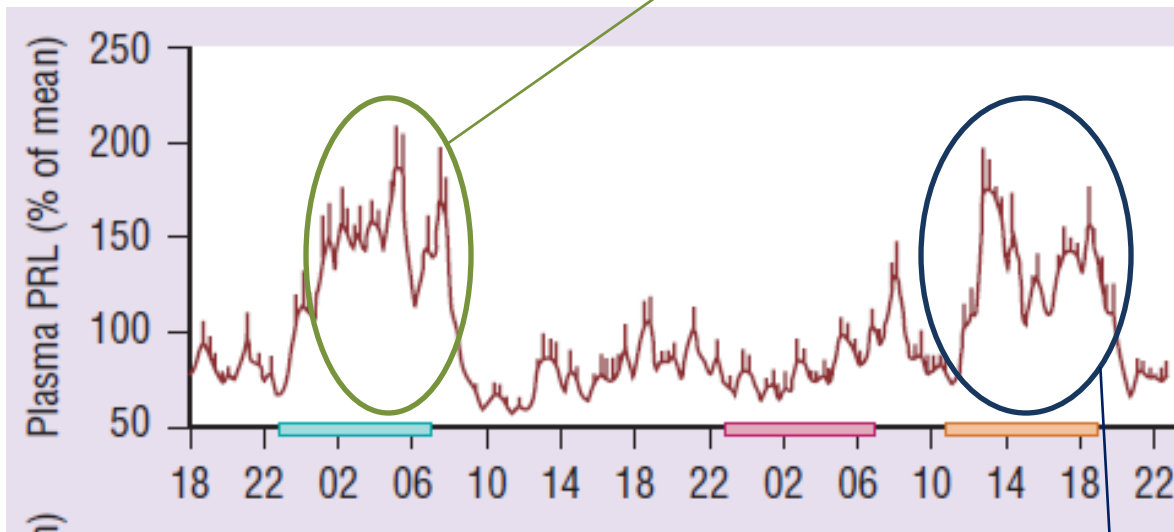
	ciclistas	postparto
Tiempo total sueño	7.7 (5.3)	7.2 (4.5 min)
Número episodios sueño	1.9 (max 4)	3.8 (6 max)
período más largo sueño	6.2 (min 5.3)	3.0 (1.8 min)

- Tiempos estables, algunos trabajos sugieren privación parcial sueño
- Fragmentación sueño
- Más SWS
- Menos Sueño ligero
- Tiempo total sueño REM similar

Prolactina

✓ ↓ inhibición dopaminérgica durante sueño

✓ Despertar asociado a rápida inhibición PRL



✓ Inicio sueño estimula PRL, a cualquier hora del día

✓ Picos máx. cuando sueño y efectos circadianos van juntos

Prolactina y sueño REM

Effect of prolactin on the sleep-wake cycle in the rat

Rachida Roky, Jean-Louis Valatx and Michel Jouvet

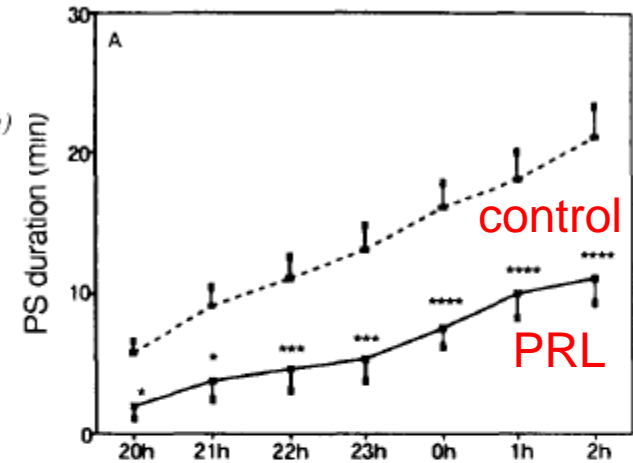
Laboratoire de Médecine Expérimentale, INSERM U 52, CNRS UA 1195, Université Claude Bernard, Lyon (France)

(Received 11 March 1993; Revised version received 16 March 1993; Accepted 16 March 1993)

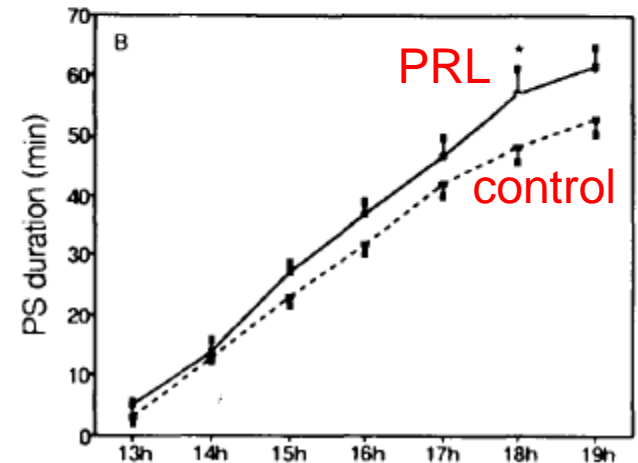
- ✓ ↓ REM fase oscuridad
- ✓ ↑ REM fase luz

Fig. 1. Effect of 10 μg s.c. injection of oPRL on PS duration across 7 post-injection h (cumulative mean \pm S.E.M.). A, injection at 19:00; B, injection at 12:00. Continuous lines, oPRL; interrupted lines, saline. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$, **** $P < 0.005$.

NOCHE oPRL 10 μg



DÍA oPRL 10 μg



Prolactina y sueño NREM

Enhanced Slow Wave Sleep in Patients with Prolactinoma

RALF-MICHAEL FRIEBOES, HARALD MURCK, GÜNTER KARL STALLA,
IRINA A. ANTONIJEVIC, AND AXEL STEIGER

We demonstrated for the first time that SWS is increased in patients with prolactinoma in comparison with controls whereas REM sleep is not affected. Because SWS is elevated not only in the first half of the night, when physiologically the highest amount of SWS appears, but also in the second half of the night, where it is rare in normal subjects, our findings demonstrate a long-acting stimulation of SWS by chronic hyperprolactinemia in humans. This seems to be ir

	Controls	Prolactinoma
Sleep continuity		
SPT (min)	442.1 ± 15.4	454.6 ± 26.6
TST (min)	418.2 ± 24.9	430.9 ± 35.2
SEI	0.95 ± 0.05	0.95 ± 0.05
SOL (min)	26.7 ± 16.5	15.9 ± 17.2
Awakenings	13.1 ± 8.9	15.1 ± 6.9
Sleep architecture, min spent in each stage during SPT		
Awake	54.4 ± 18.2	45.9 ± 33.9
Stage 1	38.1 ± 14.8	26.7 ± 16.8
Stage 2	259.5 ± 29.8	254.5 ± 44.9
Stage 3	31.8 ± 16.8	42.4 ± 26.0
Stage 4	4.9 ± 8.5	37.1 ± 30.0
SWS total	36.6 ± 23.5	79.4 ± 54.4*
SWS 1st half of night	29.8 ± 17.7	61.4 ± 40.7
SWS 2nd half of night	6.8 ± 7.6	18.0 ± 18.3
REM	80.0 ± 10.8	65.2 ± 28.7

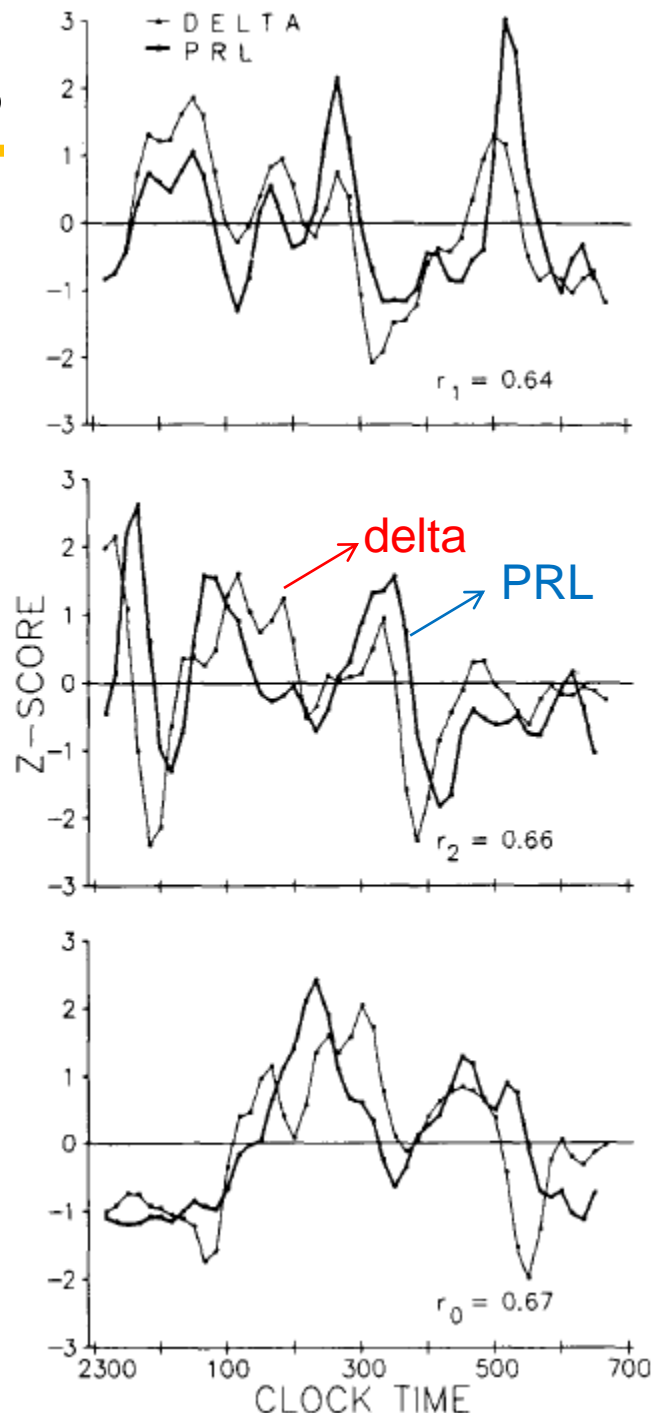
Los efectos de la prolactina dependerían de los niveles en sangre

Prolactina y ondas lentas

Temporal Relationship Between Prolactin Secretion and Slow-Wave Electroencephalic Activity During Sleep

*K. Spiegel, †R. Luthringer, *M. Follenius, †N. Schaltenbrand, †J.P. Macher, *A. Muzet and *G. Brandenberger

FIG. 1. The three best-correlated individual PRL secretory (—) and delta wave activity (—) profiles after smoothing and Z-score transformation. r represents the highest coefficient of cross-correlation and $-1, 0, +1$ or $+2$ the lag at which it occurs.



Prolactina

- Sueño —→ promueve aumento prolactina
- prolactina
 - Modula sueño REM según fase del día
 - Se correlaciona con la potencia delta
 - Niveles muy elevados promueven SWS

Oxitocina

- Modula la arquitectura sueño de acuerdo a la situación:
 - En condiciones basales (sin estrés) promovería sueño total (Lancel et al., 2003)
 - Situaciones de estrés promueve vigilia (Lancel et al., 2003)

Menopausia

Perimenopausia: Comienza con la irregularidad en menstruaciones (46 años; duración 2-8 años)

Menopausia: cese permanente de menstruación



Perfil hormonal

- Perimenopausia: Cambios hormonales impredecibles
 - gran diversidad de alteraciones hacen difícil saber si son cambios directos o indirectos (hot flashes, estrés, cambios ánimo)
 - Disminuyen hormonas, ovulación y menstruación se alejan en el tiempo
- Postmenopausia: bajos niveles estrógenos (provenientes de conversión TT periférica)

Menopausia

- Distorsión de sueño mayor en transición que en menopausia mismo (estudios subjetivos):
 - Problemas para iniciar sueño
 - Fragmentación sueño
 - Tiempo en W durante noche
- Luego de menopausia mejor arquitectura sueño que perimenopausia o premenopausia
- Postmenopausia tienen más SWS y episodios de sueño más largos en comparación con perimenopausia
 - La disminución de estrógenos está asociado con mayor despertares y problemas para iniciar el sueño.
 - El aumento de FSH está asociado con mayores despertares (Kravits 2008)

Grandes conclusiones....

- ✓ los efectos de muchas hormonas son variables de acuerdo a la situación
- ✓ Parecerían adaptar la homeostasis del sueño de acuerdo al ambiente/circunstancia