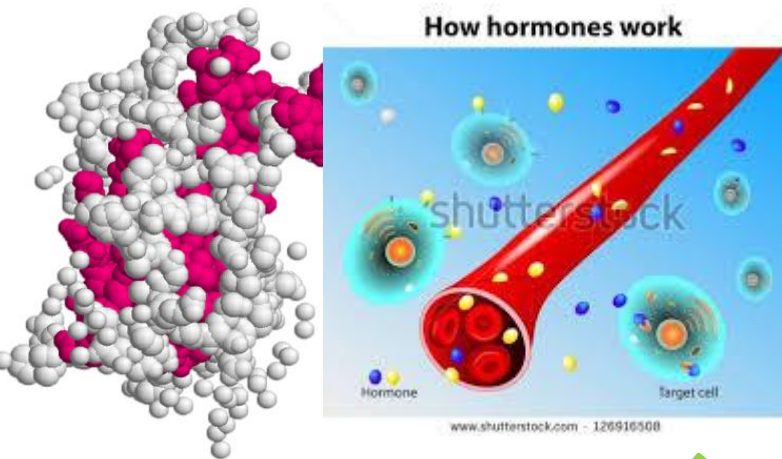


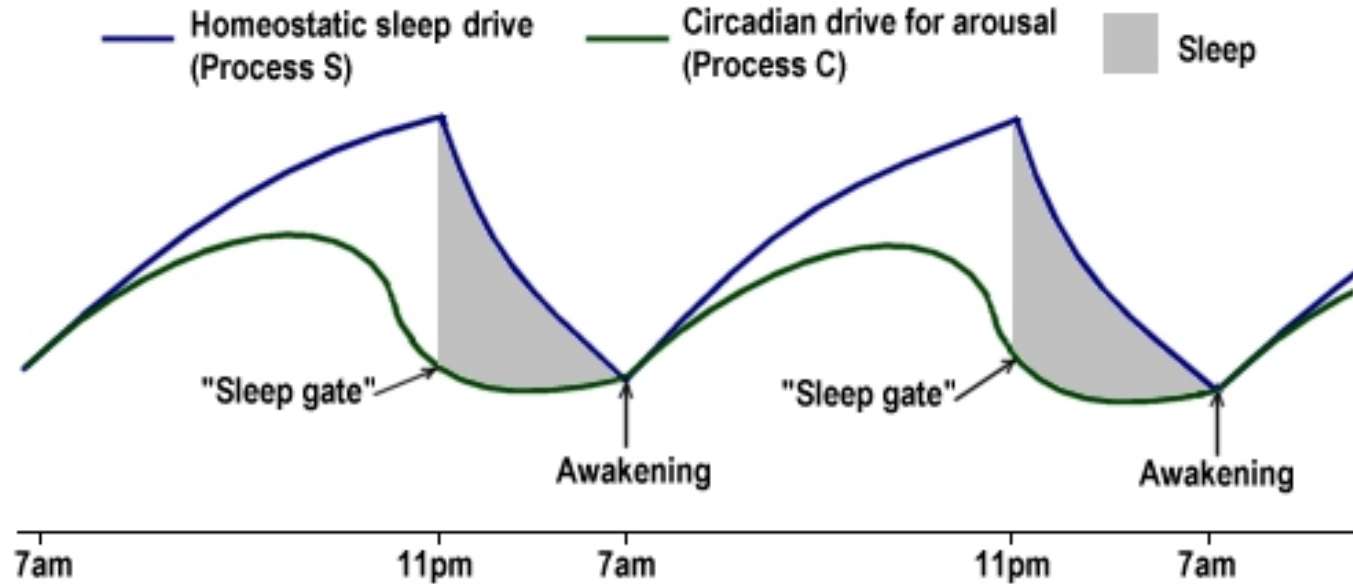
Sueño y hormonas

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



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

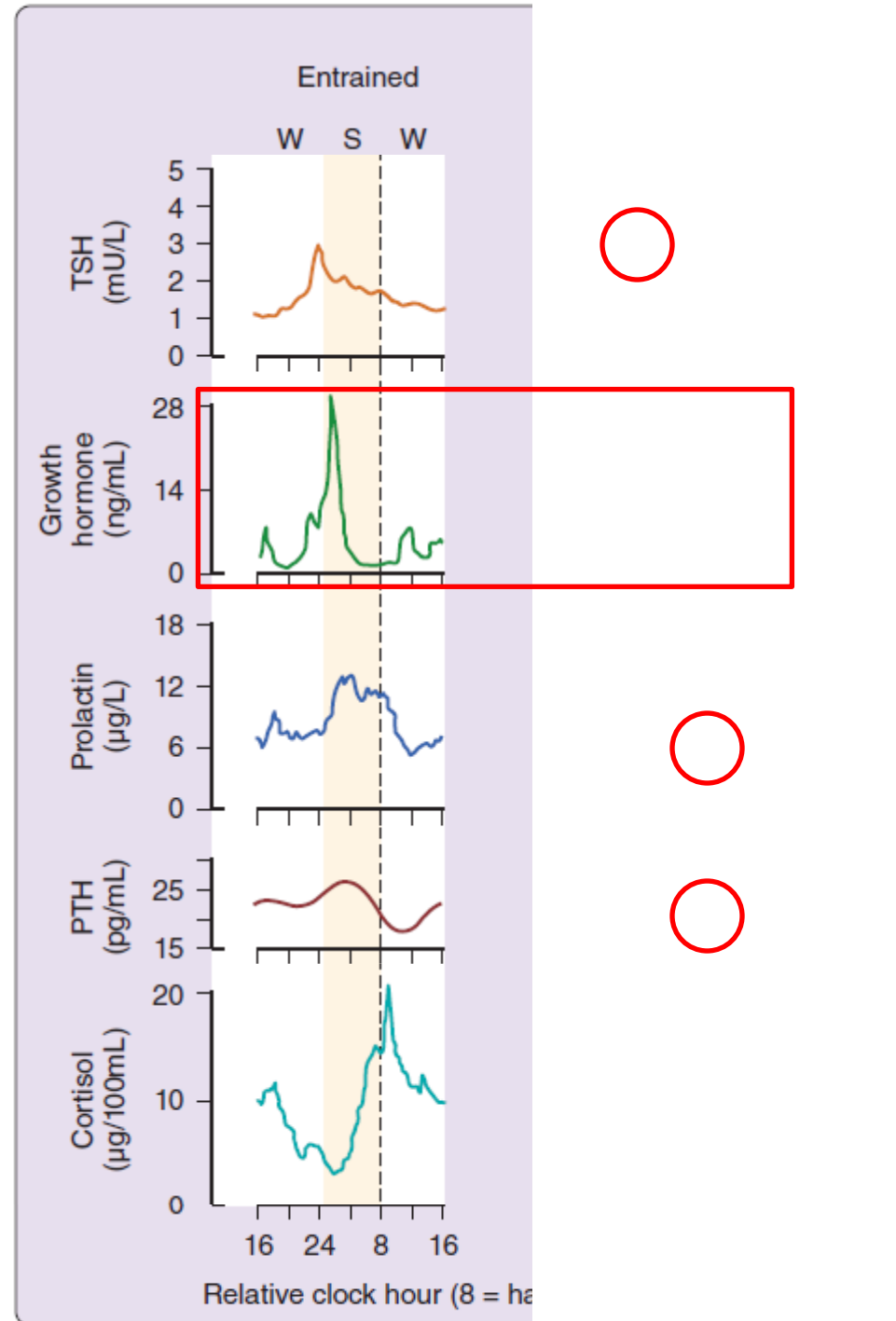
¿Cómo se regula el sueño?



- Proceso S
- Proceso C
 - Independiente del ciclo S-W

El sueño como regulador de las hormonas

✓interacción entre ritmos circadianos & homeostasis sueño



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



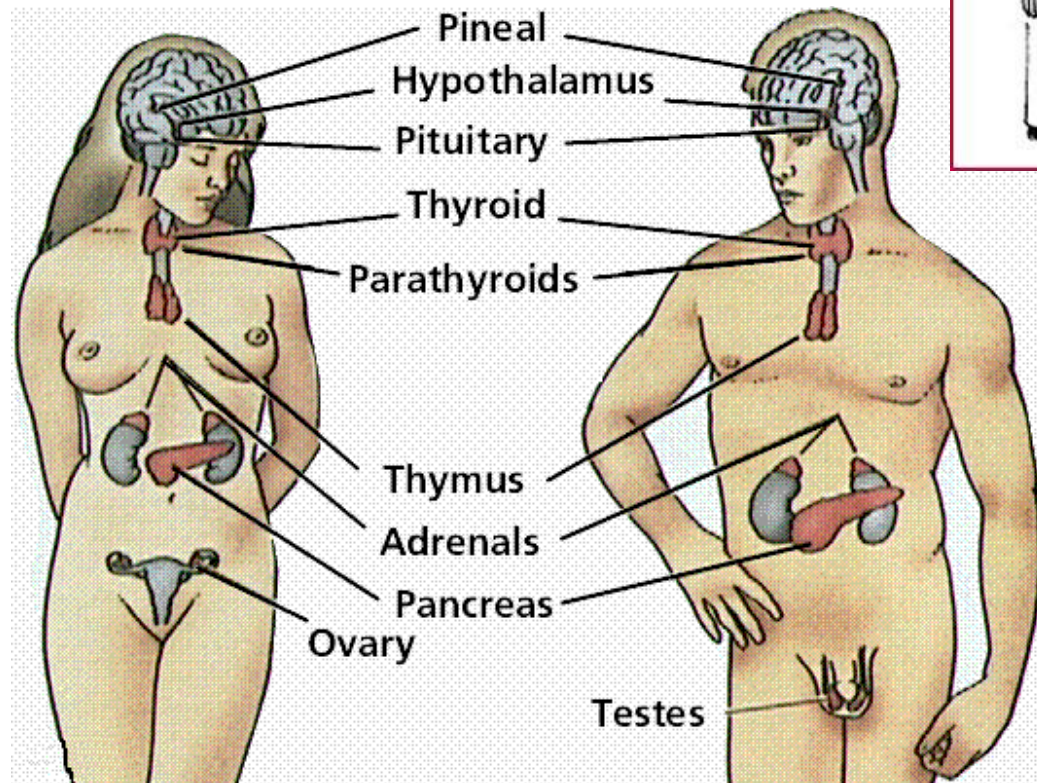
- Fluctuaciones diarias hormonales en su mayoría:
 - Se dan cerca de las transiciones entre S-W o W-S
- se deben:
 - Proceso C (ritmos circadianos)
 - Proceso S (homeostasis de sueño)
 - ¿Cuál proceso pesa más?: depende de c/hormona

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 ♂

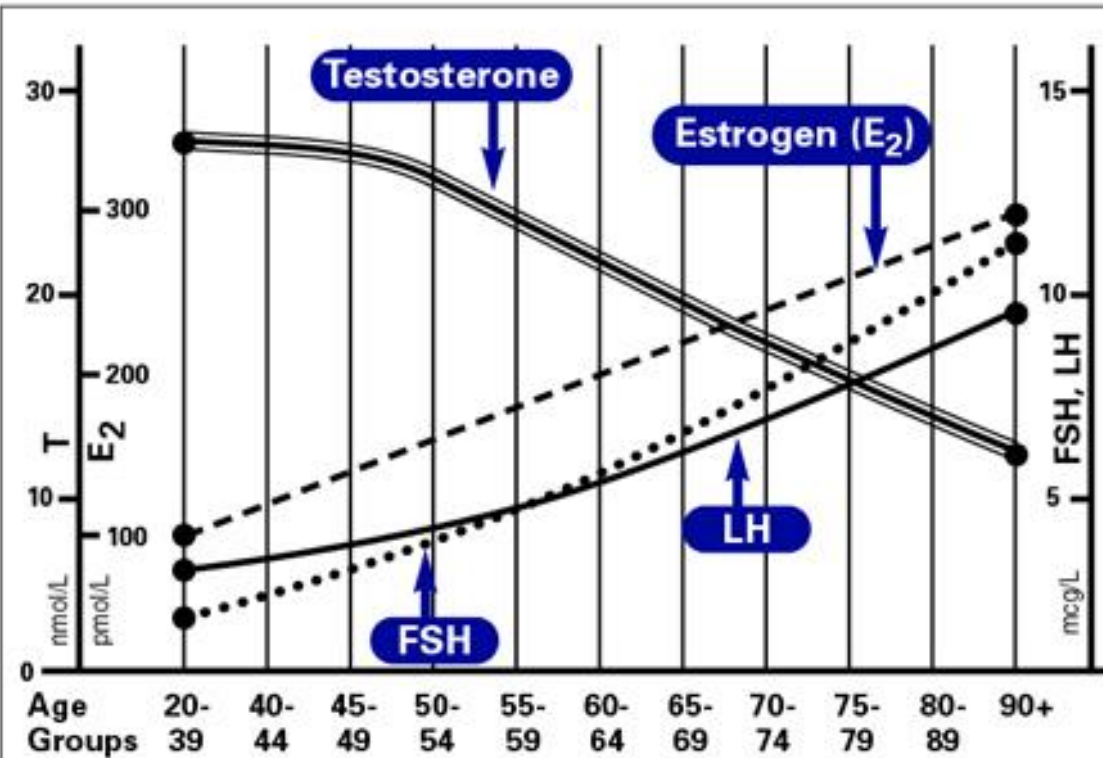


Fig. 1: Changes with Age. Age-related alterations of hormonal profiles in males with age. Note that the progressive rise in FSH (follicle-stimulating hormone) and LH (luteinizing hormone) begins prior to a drop in testosterone. This is believed to be due to the progressive loss of hypothalamic sensitivity 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

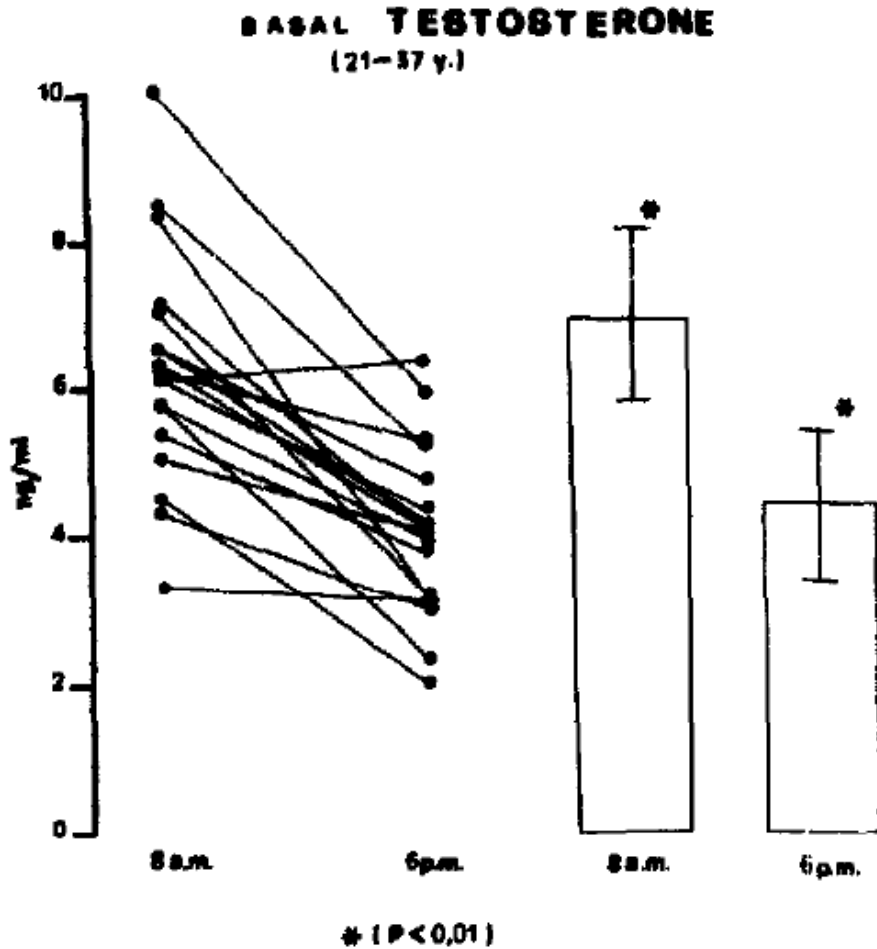


Fig. 2. Circadian T rhythm in 18 young men.

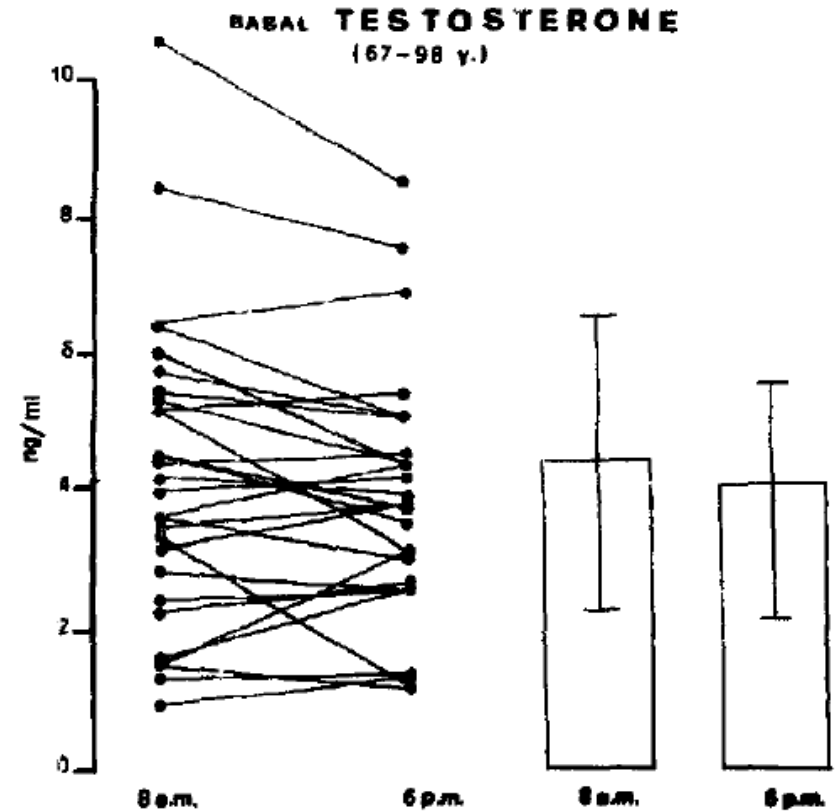
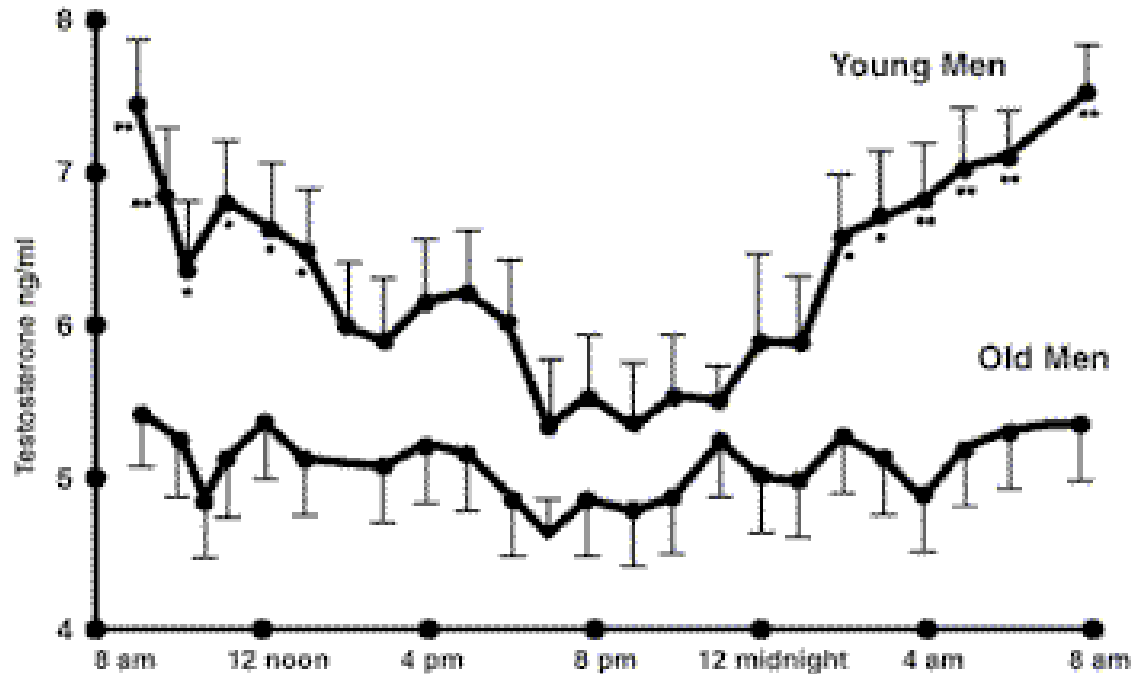


Fig. 3. Loss of circadian T rhythm in 28 ageing men.

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.

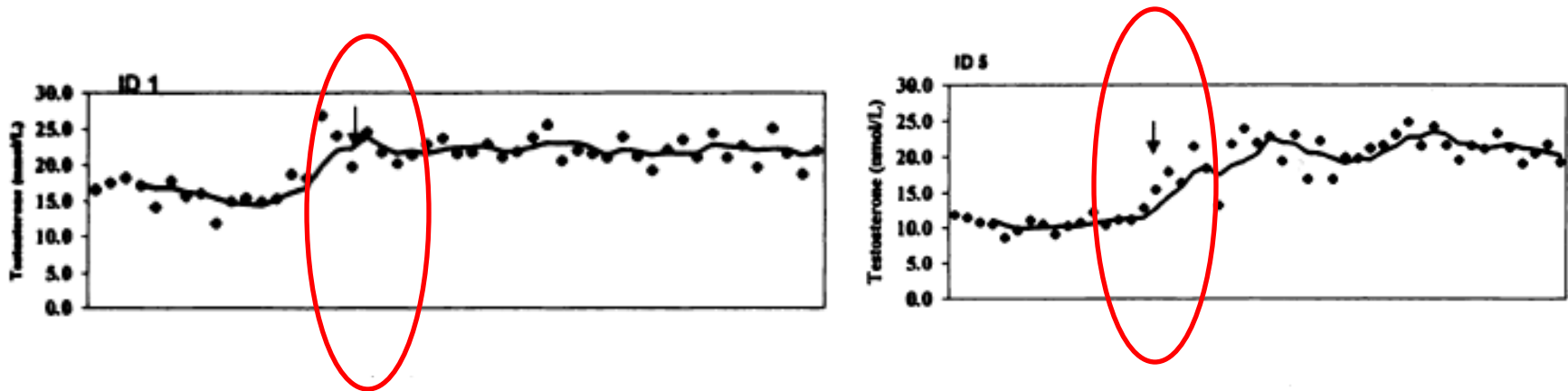
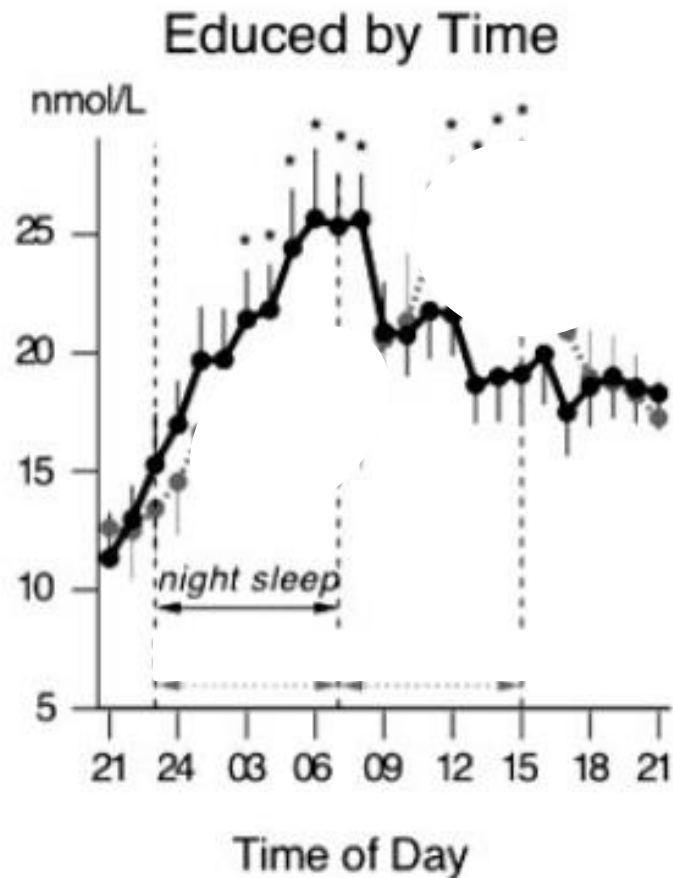


FIG. 2. Smoothed testosterone curves and the time of first REM (indicated by an arrow) in normal men. The curve was generated by moving average, with sliding windows of eight points. The correlation between REM latency and slope of the line between testosterone rise and time of the first REM was statistically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

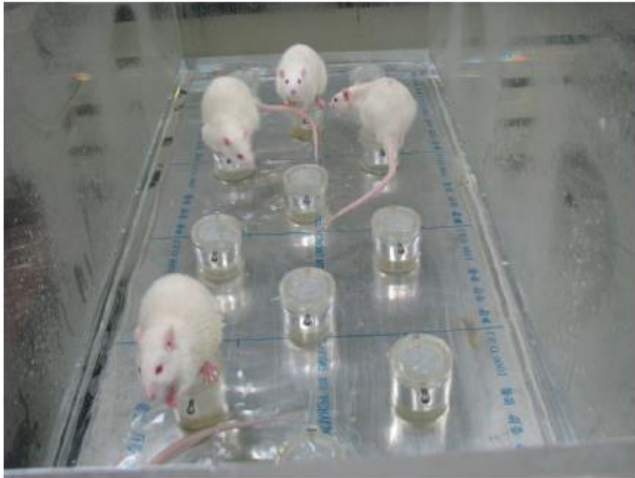
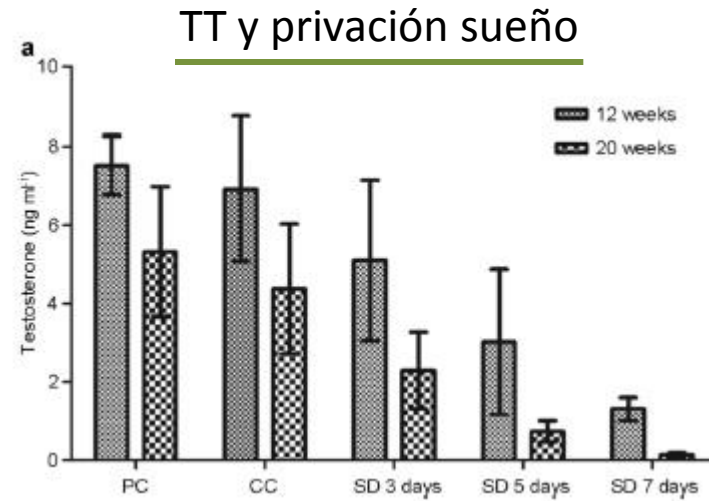


Figure 1 Modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation.





Sueño y hormonas en las distintas etapas de ♀

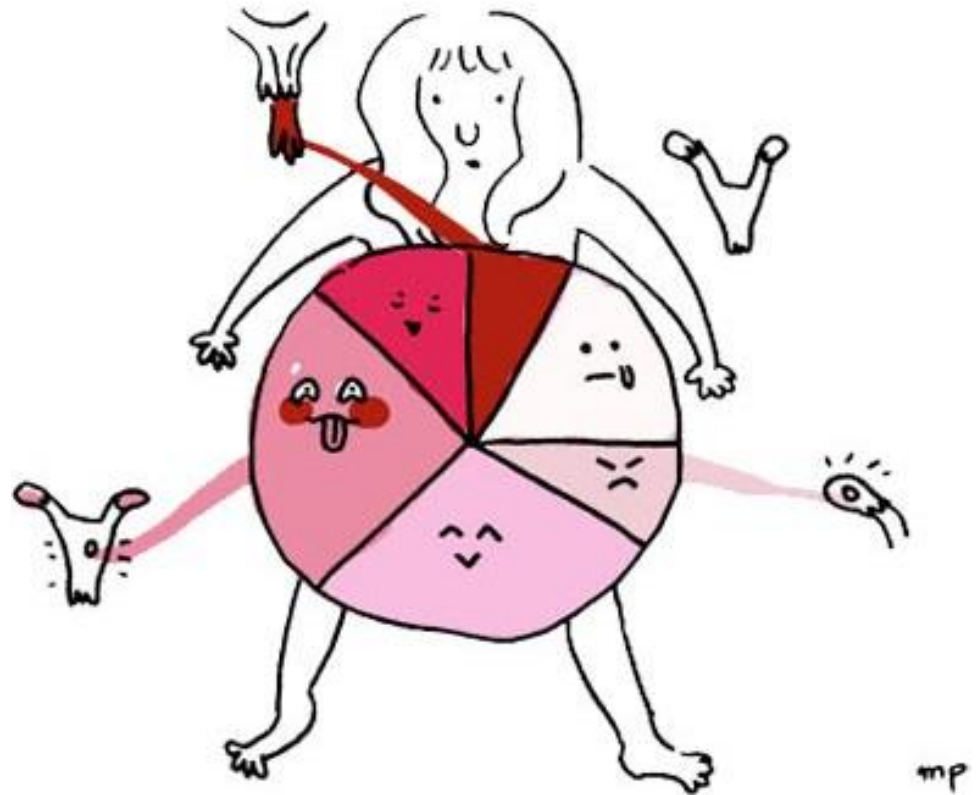
Ciclo menstrual

Preñez

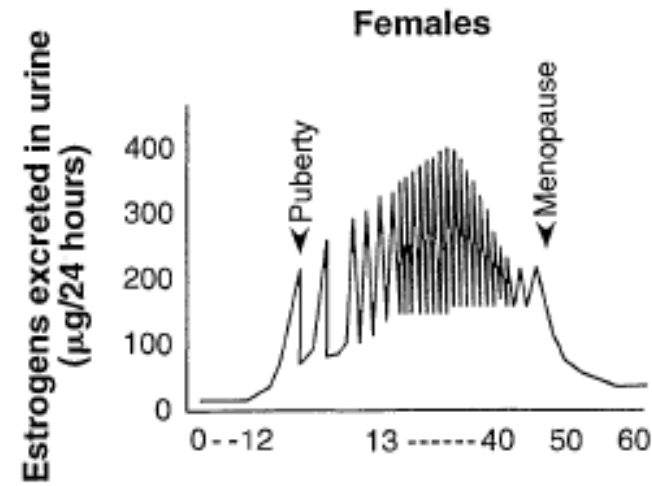
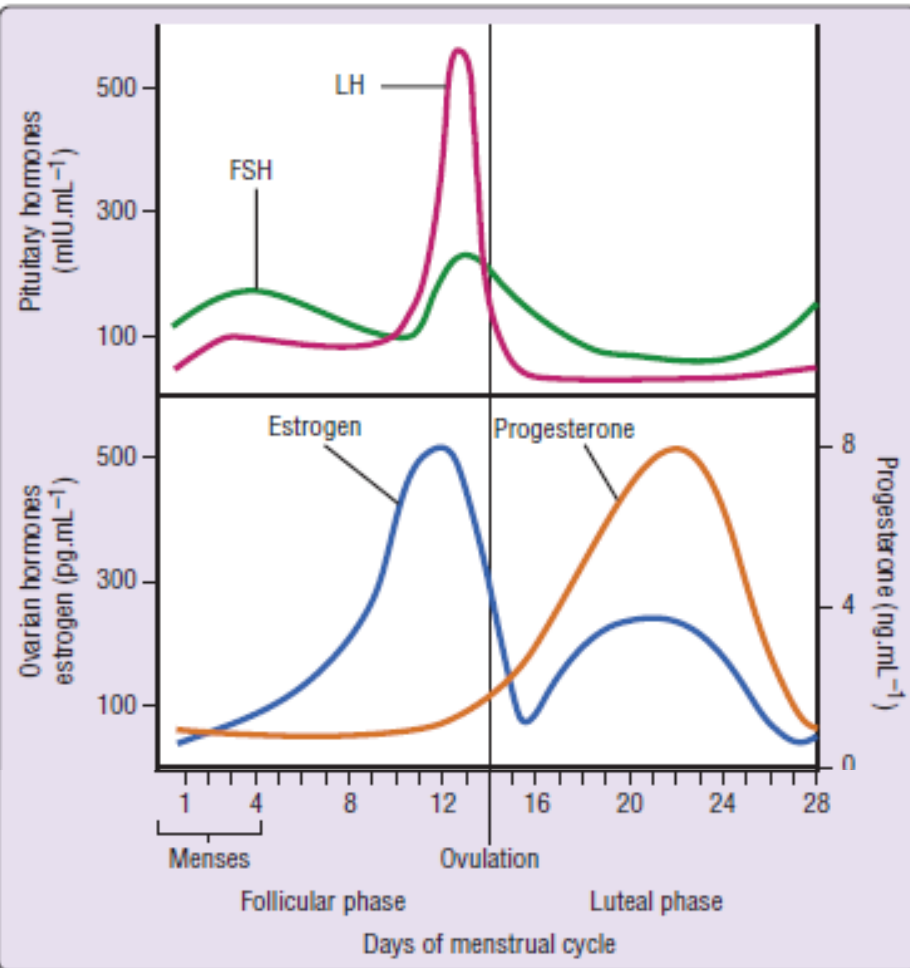
Postparto

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

Women are 1.3–1.8 times more likely to report sleep problems than men (Polo-Kantola, 2011):

- **more disrupted and insufficient sleep** (Groeger et al., 2004; Lindberg et al., 1997; Middelkoop et al., 1996; Reyner et al., 1995; Zhang and Wing, 2006)
- **poorer sleep quality, difficulty falling and staying asleep** (Lindberg et al., 1997; Zhang and Wing, 2006).

Sueño durante el ciclo menstrual en la mujer

- estudios objetivos con PSG no estudios subjetivos, muchos dando inclusive resultados opuestos
- mayores problemas metodológicos (variabilidad ciclos, ovulación existente, edad, n° muy bajos)
- Parecería haber diferencias en el ritmo circadiano en comparación con los hombres

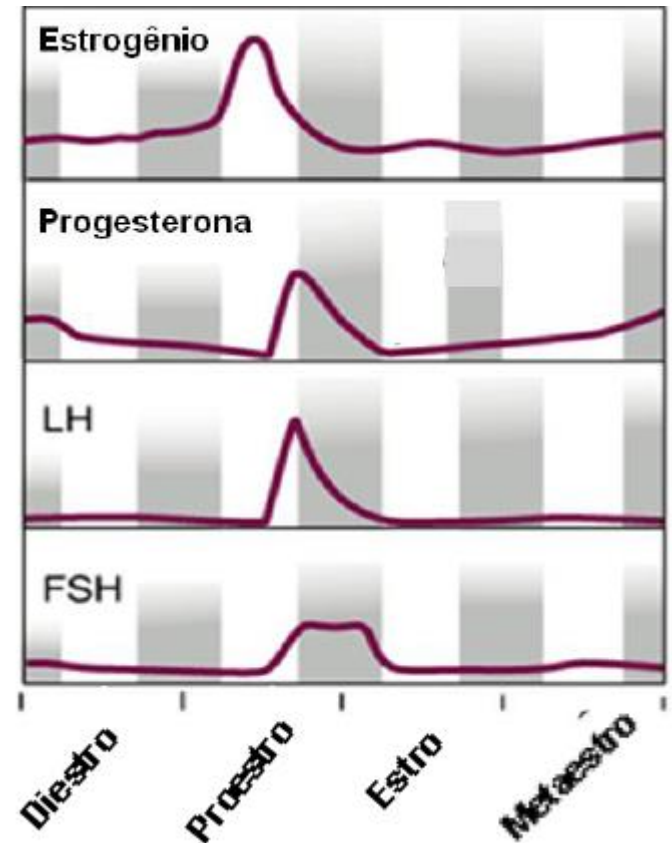
Sueño en ratas hembras....



A tener en cuenta....



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



Estrógenos y sueño

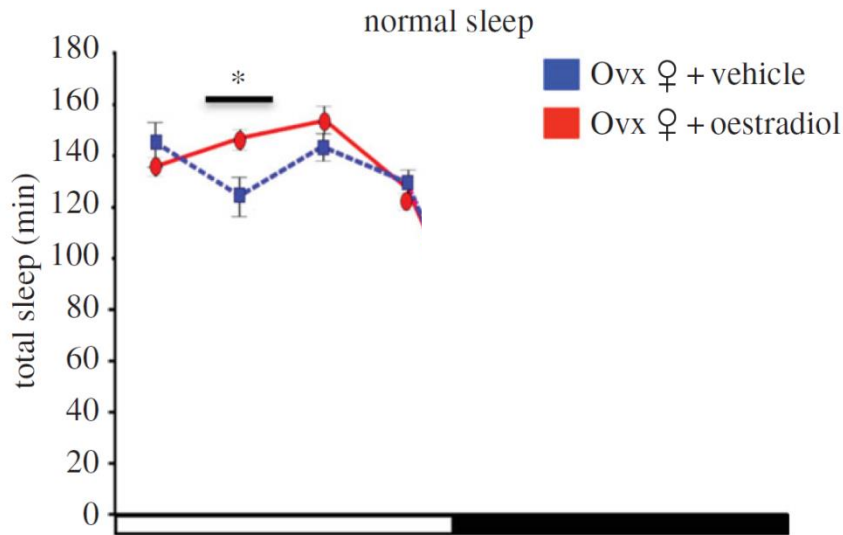


Figure 3. Oestradiol may act to consolidate and enhance sleep–wake activity to the appropriate time of day. Under normal sleep conditions, oestradiol administered to ovariectomized adult rats increases spontaneous total sleep (NREM and REM) in the light phase while suppressing total sleep in the dark phase, resulting in more consolidated wake bouts (not shown). Data redrawn from [108]. Following a 6-h bout of sleep deprivation (SD), oestradiol facilitated REM recovery sleep in the light phase allowing a return to baseline levels in the dark phase. In contrast, control SD females exhibited increased REM sleep throughout the dark phase [125]. Asterisks represent statistically significant differences between the treatment groups (significance level set at 0.05). Ovx, ovariectomized. (Online version in colour.)

Progesterona y sueño

- Hipnótico

W: ↓ tiempo

NREM: ↓ latencia

REM: ↓ tiempo

Trabajos realizados en ratas ♂

En hembras OVX: suprime REM en fase oscuridad

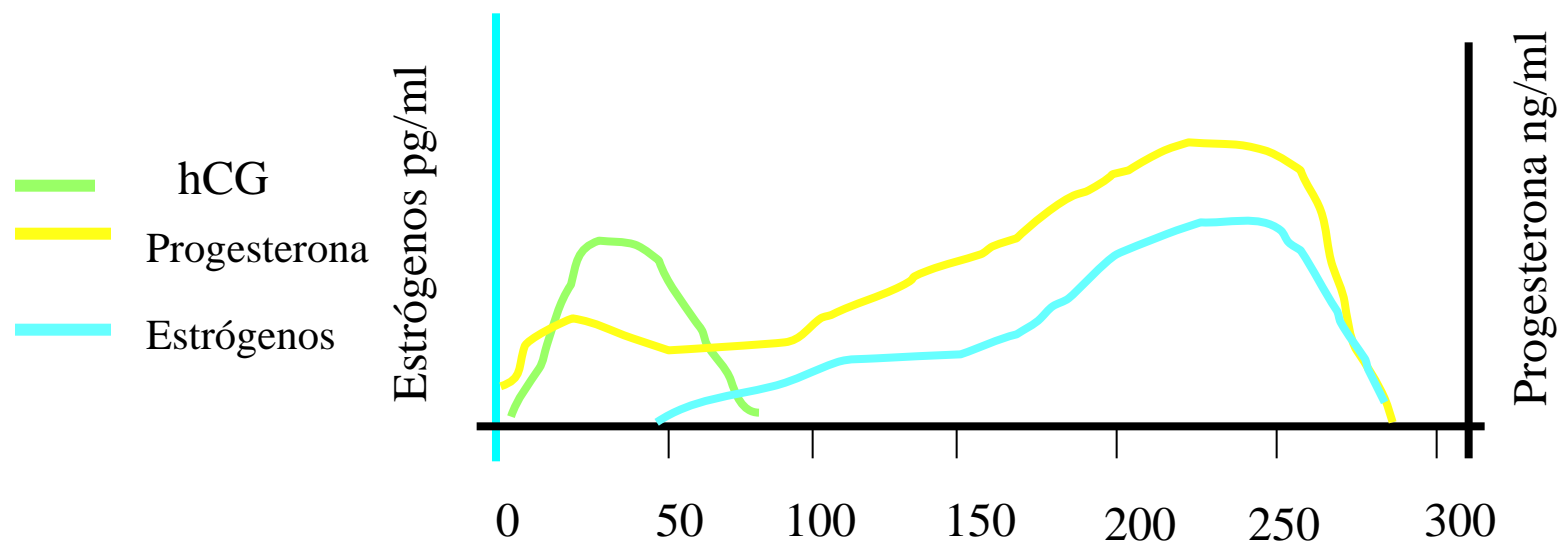
Progesterona y sueño

- 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)



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

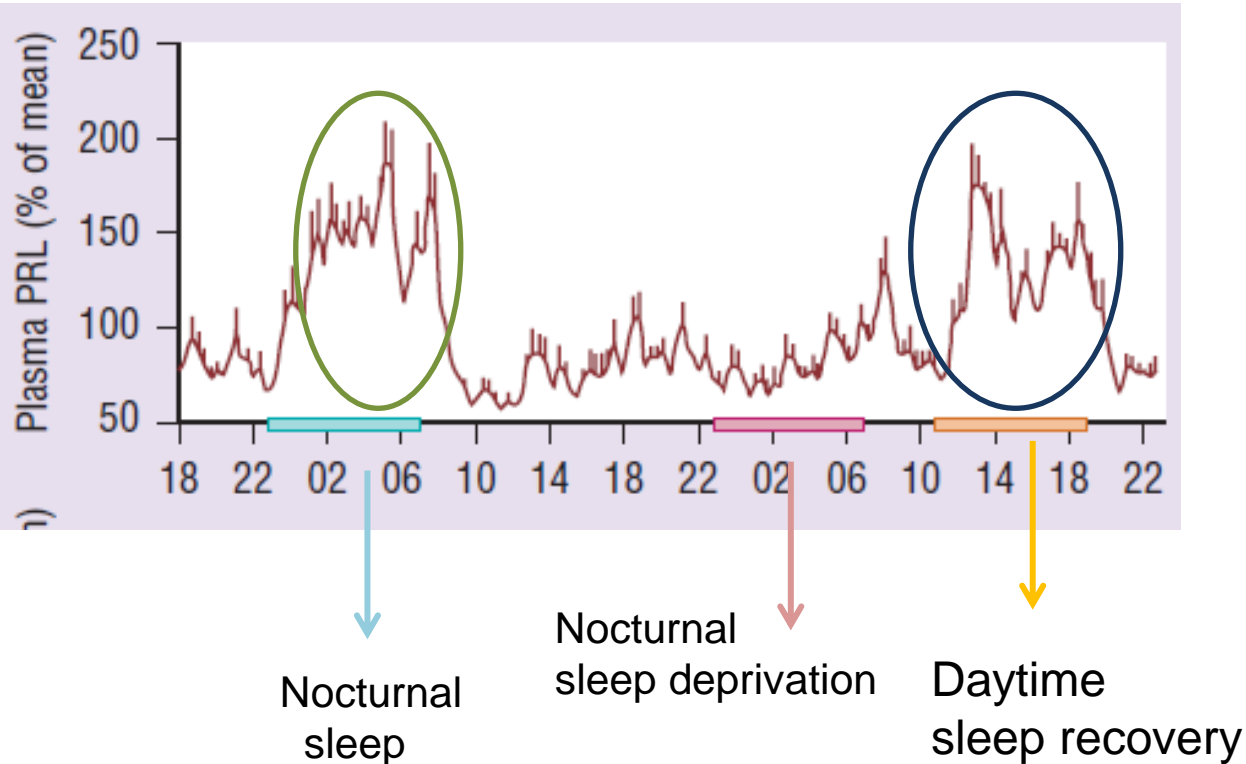
- ↑↑ oxitocina y prolactina
- ↓↓ progesterona estrógenos
- Melatonina
 - puede estar alterada por excesiva exposición a luz durante la noche y poca luz durante el día
 - (En embarazo está más elevada)

Principales características

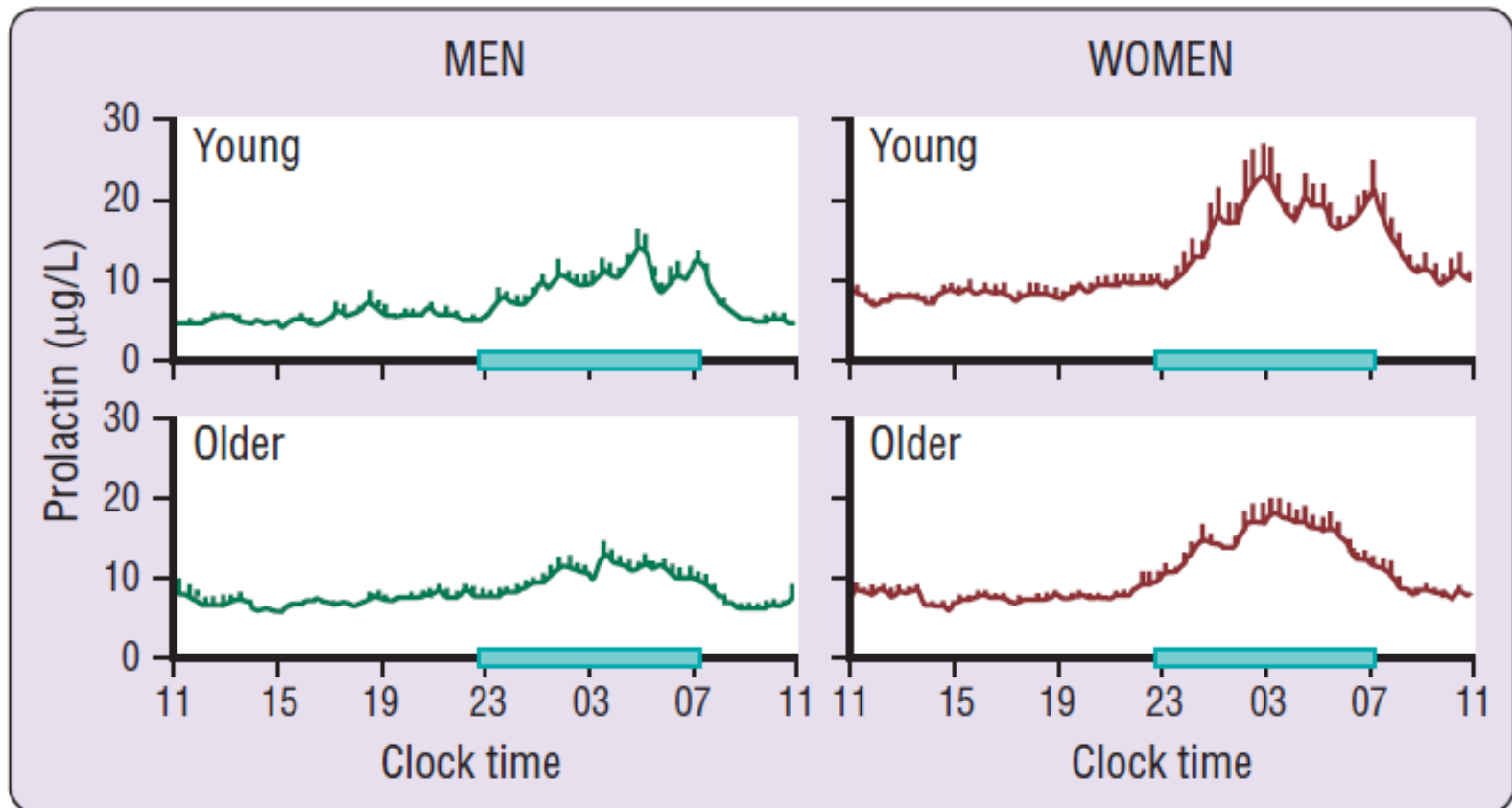
	ciclistas	postparto
Tiempo total sueño	7.7 (5.3)	7.2 (4.5 min)
Número episodios sueño	1.9 (max 4)	3.8 (6 max)
período más largo sueño	6.2 (min 5.3)	3.0 (1.8 min)

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

Prolactina



- ✓ Inicio sueño estimula PRL a cualquier hora del día
- ✓ Picos máx. cuando sueño y efectos circadianos están coordinados.
- ✓ Despertar asociado a inhibición PRL



— Sleep periods

Prolactina y sueño REM

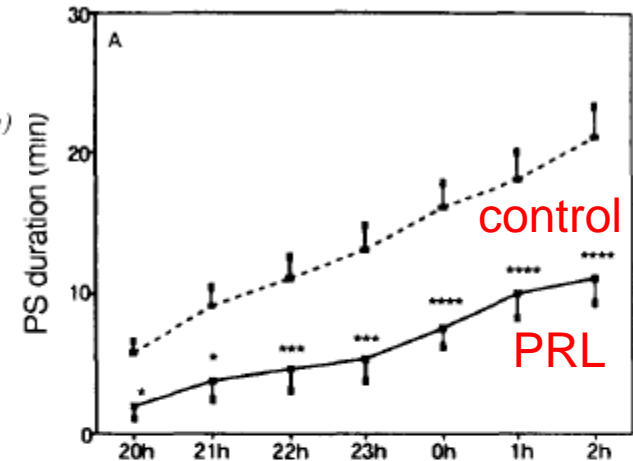
Effect of prolactin on the sleep–wake cycle in the rat

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)

NOCHE oPRL 10 μ g



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

Fig. 1. Effect of 10 μ g 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.

** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$, **** $P < 0.005$.

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

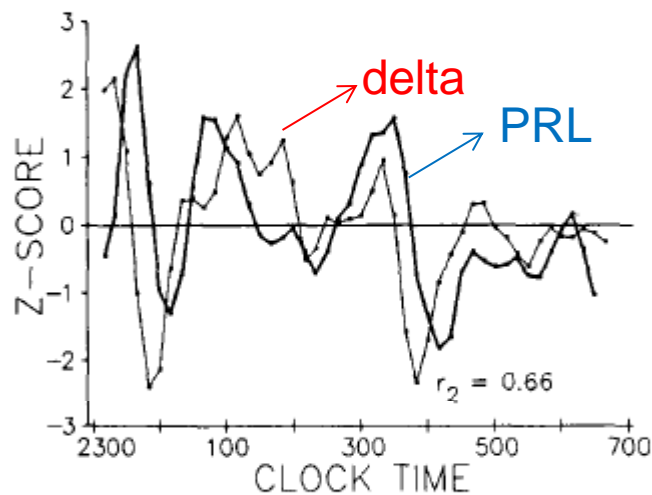
	Controls	Prolactinoma
Sleep continuity		
SPT (min)	442.1 ± 15.4	454.6 ± 26.6
TST (min)	418.2 ± 24.9	430.9 ± 35.2
SEI	0.95 ± 0.05	0.95 ± 0.05
SOL (min)	26.7 ± 16.5	15.9 ± 17.2
Awakenings	13.1 ± 8.9	15.1 ± 6.9
Sleep architecture, min spent in each stage during SPT		
Awake	54.4 ± 18.2	45.9 ± 33.9
Stage 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



PRL secretory (—) and delta wave activity (—) profiles after smoothing and Z-score transformation. r represents the highest coefficient of cross-correlation

Prolactina

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

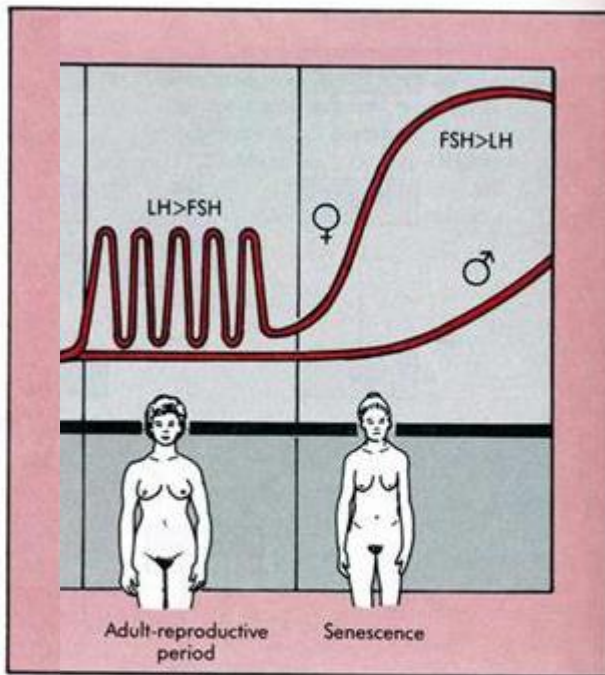
Oxitocina

- 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



throughout life. Note transient peaks during in childhood. Women subsequently develop (H) exceeding follicle-stimulating hormone gonadotropin production after age 50 years,



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)

❖ Clinical Pearl

sleep loss and poor sleep quality are associated with hormonal disturbances and an increased risk of obesity and diabetes. Sleep disorders may also exacerbate the severity of an existing condition. Findings suggest that part of the constellation of hormonal and metabolic alterations that characterize normal aging may reflect the deterioration of sleep quality. Strategies to improve sleep quality may have beneficial effects on endocrine and metabolic function.

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