

SONNO, DISTURBI SESSUALI E RIPRODUTTIVI

A. Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano
Direttivo SIPGO

Il sonno costituisce una componente essenziale della salute: neurovegetativa e somatica, emotivo-affettiva e cognitiva. Presenta un'architettura complessa, con fasi diverse cui corrispondono funzioni specifiche.

Usualmente, il nostro ritmo sonno-veglia, la temperatura corporea e i ritmi della melatonina sono internamente sincronizzati con una stabile relazione di fase (Lack & Wright, 2007). Durante il sonno, a livello *neurovegetativo*, il cervello sincronizza i bioritmi essenziali per la salute (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura corporea, ritmo sonno-veglia, bioritmi ormonali e loro circadianità, ma anche il tono muscolare) ottimizzandone i set-points fisiologici, e riducendo i livelli degli ormoni d'allarme, adrenalina e cortisolo. In età fertile, nella donna sincronizza inoltre la circadianità e la circamensilità dei bioritmi endocrini e neurochimici finalizzati alla riproduzione. A livello *emotivo-affettivo*, il sonno svolge un'azione stabilizzatrice nella regolazione del tono dell'umore, migliorandolo e riducendo i livelli d'ansia e di irritabilità. Contribuisce così al benessere che alimenta poi il desiderio di vita, in termini di assertività esistenziale, oltre che sessuale. A livello *cognitivo*, il sonno, in particolare nella fase di sonno con sogni o fase REM (Rapid Eyes Movements), trasforma le tracce di memoria a breve termine in tracce a lungo termine, garantendo così non solo l'integrità dei processi psichici superiori ma la coerenza interna dell'io e le basi stesse dell'identità personale e relazionale. Ha un ruolo essenziale nel recupero della stanchezza e dell'usura del giorno, metabolica e quindi biologica, oltre che psichica. Durante il sonno l'attività metabolica del cervello è superiore allo stato di veglia, come documentato dal maggiore consumo di ossigeno.

Idealmente, il sonno dovrebbe comprendere un terzo del giorno (un'ora di sonno ogni due di veglia). Nell'ultimo secolo, rispetto agli inizi del Novecento, la quantità di sonno si è ridotta mediamente di un'ora e mezzo, con importanti ripercussioni sulla salute fisica e psichica. Questa perdita *quantitativa* può creare un progressivo malessere, i cui sintomi vanno dall'area emotivo-affettiva (con irritabilità, aggressività, ansia diffusa, umore depresso, bisogno di eccitanti di varia potenza e dannosità -dal caffè alla cocaina-) alle alterazioni comportamentali, tra cui un aumentato appetito per cibi dolci e grassi "per recuperare energia" con aumento di peso.

Disturbi di tipo *qualitativo* compaiono invece quando si crei una desincronizzazione tra ciclo sonno-veglia e i ritmi circadiani. Sono tipici di questa alterazione le sindromi da fasi del sonno avanzate o ritardate, e disturbi cronobiologici transitori (Lack & Wright, 2007). Le alterazioni del sonno, quantitative e qualitative, si ripercuotono sulla salute generale e, in particolare, sugli equilibri neurovegetativi, emotivo-affettivi e cognitivi. Si possono inoltre ripercuotere sulla sessualità e sulla stessa capacità riproduttiva, di cui solo recentemente si stanno studiando comorbilità e implicazioni. I disturbi specifici del sonno sono definiti "*parasomnie*", e includono un'ampia gamma di alterazioni.

Verranno qui analizzate le implicazioni principali di tipo sessuale e riproduttivo, causate dalle alterazioni del sonno

Alterazioni del sonno

Sono sostanzialmente, e per semplicità, di quattro tipi:

a) *quantitative*, in cui sono ridotte le ore di sonno, le cui conseguenze sono maggiori nelle riduzioni croniche, tipiche della vita contemporanea nel mondo occidentale; riduzioni che sembrano essere correlate anche ad un aumento di rischio del cancro al seno e, probabilmente, anche di cancro al colon (Davis & Mirik, 2006; Hansen, 2006);

b) *qualitative*, riassumibili in: sindromi da fasi del sonno avanzate o ritardate, e disturbi cronobiologici transitori (Lack & Wright, 2007);
c) *parasonnie*, che includono un gruppo eterogeneo di disturbi, tra cui disturbi del risveglio, con sonnambulismo, con o senza apnea ostruttiva e i disturbi comportamentali associati alla fase REM;
d) *altre alterazioni del sonno*, tra cui insonnia severa, epilessie notturne, disturbi del sonno con movimenti ritmici, bruxismo (o digrignare notturno, con usura delle corone dentarie) (Wills & Garcia, 2002), e disturbi del comportamento sessuale associati al sonno (Schenk et Al. 2007).
I disturbi del ritmo circadiano possono essere indotti da *fattori intrinseci* (disturbi del sonno, cecità, disturbi mentali, invecchiamento); oppure da *fattori estrinseci* (lavoro a turni; jet-lag).

Ritmi circadiani, sonno e ciclo mestruale

Le donne con ciclo mestruale ovulatorio hanno un ritmo circadiano sovrapposto al ritmo associato alla mestruazione; di converso, gli eventi ormonali mestruali influenzano il ritmo circadiano. Alterazioni dei bioritmi per alterazioni del sonno, specie in turniste o in donne con cronica deprivazione del sonno, possono amplificare e peggiorare la sindrome premestruale (Baker & Driver, 2007). Rispetto alla fase follicolare, nella fase luteale postovulatoria si innalza la temperatura corporea, mentre viene ridotta l'ampiezza del ritmo della temperatura. Anche l'ampiezza delle secrezioni di melatonina e di cortisolo viene ridotta in fase luteale. La qualità soggettiva del sonno viene percepita come meno soddisfacente in fase perimestruale. Tuttavia l'analisi del tempo e della composizione del sonno mostra che esso resta sostanzialmente stabile durante il ciclo in donne sane, con l'eccezione di modestissime riduzioni della fase REM in fase luteale.

Disturbi del ritmo sonno veglia sono associati a *disturbi del ciclo mestruale*. Le donne turniste, in paragone a quelle con lavoro solo diurno, hanno maggiori irregolarità mestruali e cicli significativamente più lunghi. Questi ultimi potrebbero indicare maggiori irregolarità nella sincronia neuroendocrina che coordina l'ovulazione, con possibili anovulatorietà o fasi luteali inadeguate, che potrebbero tradursi in ridotta fertilità.

Alterazioni del ritmo sonno veglia possono tradursi inoltre in modificazioni di altri bioritmi essenziali per la salute e in particolare per la regolazione dell'umore: alterazioni del profilo della melatonina, del TSH, del cortisolo, così come della temperatura corporea, potrebbero aumentare la vulnerabilità alla depressione in donne predisposte (Parry et Al, 2006a). Dati consistenti indicano come il ritmo sonno veglia e i ritmi circadiani ad esso associati siano diversi tra donne sane e donne depresse in età fertile, in gravidanza e in puerperio. Tali differenze sembrano persistere anche tra donne sane e depresse dopo la menopausa (Parry et Al, 2006b)

Alterazioni del sonno e sessualità

Le implicazioni del sonno per la vita sessuale sono duplici. Da un lato ci sono le conseguenze che la *deprivazione cronica di sonno* ha sull'energia vitale, ridotta; sul tono dell'umore, che vira al depresso; sull'irritabilità, che aumenta. Queste alterazioni si ripercuotono poi sul desiderio e sull'eccitazione mentale, portando in frenata tutto il circuito della funzione sessuale (Graziottin, 2004, 2007). Dall'altro ci sono invece *disturbi sessuali specifici, più rari, correlati con alterazioni del sonno*. Tra questi la letteratura segnala comportamenti sessuali espliciti durante il sonno, i quali possono manifestarsi come autoerotismo, con o senza vocalizzazioni sessuali; carezze sessuali al/la partner; rapporti sessuali con orgasmo; violenze sessuali; iper-eccitazione. Le conseguenze negative fisiche, sessuali e psicosociali sono molteplici, anche dal punto di vista medico legale, specie quando l'attività sessuale durante il sonno coinvolga minori che dormono nello stesso letto. Il trattamento con clonazepam prima dell'addormentamento si è dimostrato efficace nel 90% delle parasonnie trattate (Schenk et Al. 2007).

Alterazioni del sonno in gravidanza

Normalmente, la donna gravida -che sia soddisfatta della sua gravidanza- riferisce una migliore qualità del sonno, grazie all'effetto sedativo e ipnoinducendo degli alti livelli di progesterone e del suo metabolita, l'allopregnenolone. Problemi relativi alla gravidanza, (desiderata o meno), alla situazione di coppia e familiare, a eventuali difficoltà economiche e all'ambiente possono poi modificare anche radicalmente il favorevole effetto endocrino del progesterone.

Relativamente alle alterazioni del sonno, l'effetto più dimostrato riguarda il *russare* e le *apnee durante il sonno*. Circa il 35% delle gravide riferisce di russare. La donna che russa ha un rischio significativamente maggiore (OR= 1.82, 95% CI:1.16-2.84) di andare incontro a ipertensione in gravidanza e a pre-eclampsia. Questo rischio è indipendente dall'indice di massa corporea pregravidico, dall'aumento di peso in gravidanza, dal fumo, dall'alcool e dall'età (Perez-Chada et Al, 2007). Si tratta di un dato facile da indagare e di grande importanza sul piano clinico. Le apnee durante il sonno (avvertite da un partner) sono un altro segno meritevole di attenzione in gravidanza: si associano infatti ad un rischio notevolmente aumentato di ipertensione in gravidanza con un OR= 8.00 (95% CI 2.71-23.55; $p < 0.001$). La sonnolenza diurna è inoltre più marcata nelle donne che russano (Perez-Chada et Al, 2007).

Alterazioni del sonno, alterazione dei bioritmi endocrini e rischi oncologici

Un aspetto critico dell'alterazione del sonno riguarda il possibile rischio oncologico. L'alterazione dei normali ritmi circadiani potrebbe aumentare il rischio di sviluppare un cancro. Le persone che si impegnano nel lavoro notturno, possono avere alterati livelli notturni di melatonina e alterati profili degli ormoni riproduttivi, che potrebbero aumentare il rischio di malattie correlate agli ormoni, tra cui il tumore della mammella (Davis & Mirik, 2006). Crescenti evidenze da studi epidemiologici indicano come le donne che lavorano di notte, che hanno una prolungata privazione di sonno, alterazione dei ritmi circadiani e esposizione alla luce di notte abbiano un rischio aumentato di tumori alla mammella, e, probabilmente, anche di cancro al colon.

Uno dei primi lavori sul tema è di Rafnsson et Al (2001) condotto tra le assistenti di volo islandesi. Lo studio ha mostrato un *rischio significativamente aumentato* di: a) *tumori in genere* (SIR, standardized incidence rates), con un SIR=1.3, 95% CI 1.0-1.8; b) tumori alla *mammella* (SIR =1.6, 95% CI 1.0-2.4); c) *melanoma* (OR=3.0, 95% CI 1.2-6.2).

Le donne arruolate nel 1971 o dopo presentavano la *maggiore esposizione a radiazioni cosmiche in età più giovane* e avevano un rischio significativamente aumentato di cancro in genere (SIR= 2.8) e di tumori alla mammella (SIR= 4.1), rischi che sembrano quindi legati all'attività professionale. Questi dati non sono stati confermati in uno studio finlandese, secondo il quale l'aumentato rischio di tumori al seno nelle assistenti di volo è più correlato alla storia familiare di cancro alla mammella che non a fattori occupazionali specifici (Kojo et Al, 2006)

Le evidenze più solide finora documentate al Dipartimento di Epidemiologia di Seattle (USA) sono due: a) *aumento del rischio di tumori alla mammella* associati con indicatori di aumentata esposizione alla luce di notte e a lavori con turni; b) *ridotti livelli urinari di 6-sulfatossimetatonina*, associati con l'esposizione all'esposizione a campi magnetici di 60 Hz in camera da letto nella stessa notte dello studio.

Uno studio recente ha anche documentato come la riduzione dei livelli urinari di *6-sulfatossimetatonina* sia associata ad aumento di *FSH, LH e estradiolo* in donne sane in età riproduttiva (Davis & Mirik, 2006).

Una recente metanalisi sostiene ulteriormente il rapporto tra lavoro a turni (indice surrogato di esposizione alla luce durante la notte, con successiva soppressione della melatonina) e rischio di tumori al seno. Sono stati analizzati 13 studi (sette su assistenti di volo e sei su altre professioni a turni). Il rischio aggregato è risultato essere di 1.48 (95% CI, 1.36-1.61), con un rischio molto simile tra i due gruppi quando analizzati separatamente: 1.44 per le assistenti di volo e 1.51 per le altre lavoratrici a turni (Megdal et Al. 2005).

Siccome il lavoro a turni, e il lavoro notturno sono in netto aumento nelle società occidentali, questa esposizione a crescenti alterazioni del ritmo sonno-veglia e dei ritmi circadiani associati è della massima importanza anche dal punto di vista della sicurezza sociale, anche perché potrebbe spiegare uno dei fattori principe nell'aumento di tumori, specie al seno, nel mondo ad alto reddito (Hansen, 2006).

Ulteriori studi sono in corso per valutare se esista un polimorfismo genetico in grado di regolare il ritmo circadiano umano e di migliorare la capacità di adattarsi al lavoro a turni. Studi fondamentali per capire il ruolo dell'alterazione dei ritmi circadiani nell'etiologia del cancro.

I cronobiotici

Si tratta di sostanze che (ri)sintonizzano il timing dei bioritmi. Agiscono a livello del sistema circadiano di pacemaker dei mammiferi che include la retina, il tratto retino-ipotalamico, il tratto genicolo-ipotalamico, e i nuclei soprachiasmatici (Dawson & Armstrong, 1996). Sono di particolare interesse in caso di sindromi da ritardate o anticipate fasi del sonno, disordini del risveglio, jet-lag, alterazioni del sonno da turni professionali ("shift work sleep disorders"). Appartengono ai cronobiotici diversi principi farmacologici:

a) la *melatonina* e i suoi *agonisti*, i prototipi della categoria, che si sono dimostrati utili nel risintonizzare le fasi del sonno umano, in particolare nei turnisti e nelle persone che soffrono di jet-lag. (Touitou & Bogdan, 2007). L'effetto della melatonina sul sonno è probabilmente la conseguenza di una maggiore propensione a dormire, grazie all'induzione di una caduta della temperatura corporea e all'effetto sincronizzante sull'orologio circadiano (effetto cronobiotico) (Cardinali et A., 2006). La produzione quotidiana di melatonina si riduce con l'età. La sua produzione è inoltre ridotta in molte patologie, tra cui il morbo di Alzheimer, in cui il 45% dei pazienti mostra severe alterazioni del ritmo sonno-veglia. La melatonina ha mostrato di migliorare la qualità e quantità del sonno sia in soggetti affetti da disturbi del sonno, sia in soggetti dementi (Cardinali et A., 2006);

b) le *benzodiazepine* che agiscono con modalità diverse (ansiolitiche, ipnoinducenti, miorilassanti) a seconda della struttura chimica;

c) *agenti colinergici*; d) *peptidi*; e) *indolamine*.

Tuttavia sono necessari più dati per poter dare risposte certe sulle dosi e formulazioni ottimali, nonché sul tempo più idoneo di somministrazione.

Altri fattori non farmacologici che contribuiscono a risintonizzare i bioritmi sono l'esercizio fisico e l'esposizione appropriata a luce intensa (Cardinali et A., 2006).

Conclusioni

La qualità e quantità del sonno, e il rispetto del ritmo sonno-veglia, sono custodi essenziali della salute della donna. La ridotta produzione di melatonina, e l'alterazione dei bioritmi endocrini ad essa associata, può aumentare significativamente il rischio oncologico. Alterazioni del sonno in gravidanza sono fattori predittivi, finora poco studiati e sottovalutati, di ipertensione legata alla gravidanza e di pre-eclampsia.

Il ginecologo dovrebbe quindi includere nell'anamnesi anche l'approfondimento della qualità e quantità del sonno, nonché del rispetto o meno del ritmo sonno-veglia, alterato nel lavoro a turni e nel lavoro notturno in generale.

Bibliografia

Baker FG, Driver HS

Circadian rhythms, sleep and the menstrual cycle

Sleep Med 2007; 8 (6): 613-22

Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP, Brusco LI.

The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle
Cancer Causes Control 2006; 17 (4): 601-9

Davis S, Mirik DK.

Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle

Cancer Causes Control 2006; 17 (4):539-45

Dawson D, Armstrong SM

Chronobiotics- drugs that shift rhythms

Pharmacol Ther 1996; 69 (1):15-36

Hansen J.

Risk of breast cancer after night and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark

Cancer Causes Control 2006; 17(4): 531-7

Kojo K, Pukkala E, Auvinen A.

Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case control study

Occup. Environ.Med. 2005;62 (7): 488-93

Lack LC, Wright HR.

Chronobiology of sleep in humans

Cell Mol Life Sci 2007; 64 (10):1205-15

Megdal SP, Kroenke CH, Laden F et Al

Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis

Eur J Cancer 2005; 41 (13):2023-32

Parry BL, Martinez LF, Maurer EL, et Al

Sleep, rhythms and women's mood. Part I. Menstrual cycle, pregnancy and postpartum

Sleep Med Rev 2006; 10 (2): 129-144

Parry BL, Martinez LF, Maurer EL, et Al

Sleep, rhythms and women's mood. Part II Menopause

Sleep Med Rev 2006; 10 (3): 197-208

Perez-chada D, Videla AJ, O'Flaerty ME, et Al.

Snoring, witnessed sleep apneas and pregnancy induced hypertension

Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 86 (7): 788-92

Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J.

Risk of breast cancer in female flight attendants: a population based study (Iceland)

Cancer Causes Control 2001; 12 (2):95-101

Schenck CH, Arnulf I, Mahowald MW

Sleep and sex: what can go wrong? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviours and experiences

Sleep 2007; 30 (6): 683-702

Touitou Y, Bogdan A.

Promoting adjustment of the sleep-wake phase cycle by chronobiotics

Physiol Behav. 2007; 90 (2-3): 294-300