

De Onzichtbare Rol van Hormonen

Suzanne Verbeek-Deddens

Physician assistant – Somnoloog

—

SLEEPFLUENC

IBO

DISCLOSURE BELANGEN SPREKERS

Disclosure belangen spreker	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	Geen/ Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties ¹	VIVISOL Nederland B.V., Novo nordisk B.V., Drechtdokters, Mediis, Boehringer, Ingelheim B.V., SCEM
<ul style="list-style-type: none"> • Sponsoring of onderzoeksgeld² • Honorarium of andere (financiële) vergoeding³ • Aandeelhouder⁴ • Andere relatie, namelijk ...⁵ 	<p>N.v.t.</p> <p>Ja</p> <p>N.v.t.</p> <p>N.v.t.</p>

LEERDOELEN

De bidirectionele relatie tussen slaap en hormonale regulatie uitleggen

Beschrijven hoe menopauzale hormonale veranderingen bijdragen aan insomnia, RLS en OSA

De rol van slaapfragmentatie, hyperarousal en HPA-as activatie herkennen binnen slaapstoornissen bij vrouwen

Uitleggen waarom OSA zich bij vrouwen vaak atypisch presenteert

De relatie tussen centrale ijzerdysregulatie en RLS beschrijven

Klinisch onderscheid maken tussen insomnia, RLS, OSA en gecombineerde slaapstoornissen (COMISA)

Gericht aanvullend onderzoek inzetten bij menopauzale vrouwen met slaapklachten

Het belang van geïntegreerde slaapzorg binnen metabole en neurocognitieve gezondheid onderbouwen

Evidence-based therapeutische interventies toepassen, waaronder CBT-I, ijzerbehandeling en behandeling van OSA/RLS

CASUS1: PERIMENOPAUZE EN SLAAP

Vrouw, 47 jaar, perimenopauze

Moeite met inslapen en meerdere keren wakker per nacht

Nachtzweeten, opvliegers 3–4x per nacht

Vermoeidheid overdag, lichte concentratieproblemen

BMI 26, snurken volgens partner, geen andere comorbiditeit



VERVOLG CASUS

Meest waarschijnlijke primaire probleem?

- A. Primair insomnie
- B. Vasomotor symptoms
- C. Obstructieve slaapapneu
- D. Hyperarousal door stress
- E. Combinatie

Eerste diagnostiek?

- Sleep diary / actigrafie
- Polysomnografie
- Hormoonbepaling (estradiol/progesteron)

Eerste behandelstrategie?

- CBT-I
- Hormoontherapie
- Vasomotor symptom management
- Hygiëne adviezen

WAAROM HORMONEN BELANGRIJK ZIJN IN SLAAP

- Slaap beïnvloedt: hormonale secretie, metabolisme, immuunsysteem
- Hormonen beïnvloeden slaaparchitectuur, arousal en ventilatie



NEURO-ENDOCRIENE REGULATIE

- **HPA-as:** Cortisol als marker voor centrale hyperarousal bij chronische insomnia.
- **Somatotrope as:** De koppeling tussen Slow Wave Sleep (SWS) en Growth Hormone (GH)
- Metabole hormonen (leptine, ghreline, insuline)
- **Gonadale as:** Geslachtshormonen (oestrogeen, progesteron)



GROEI HORMOON EN SLAP

- GH-secretie is pulsatief, piek tijdens eerste N3 cycli (SWS)
- Functies: herstel, eiwitsynthese, vetmetabolisme
- Slechte slaap → verminderde GH-secretie → minder herstel

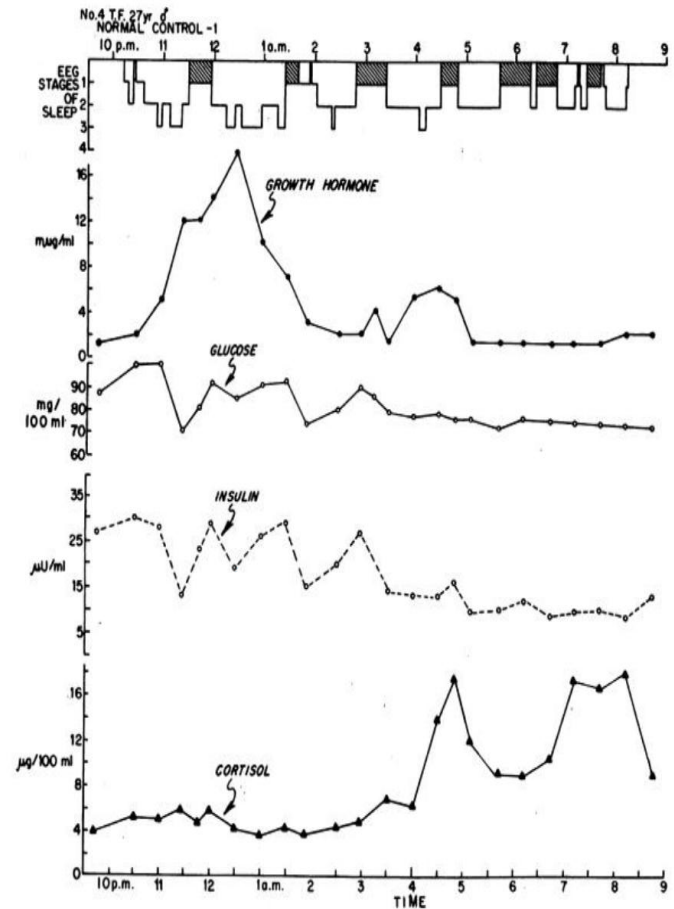


FIGURE 1 The plasma growth hormone, glucose, insulin, and cortisol levels and EEG-EOG monitored CNS activity during a normal night's sleep in a 27 yr old man (T. F.). In this and subsequent figures the levels of sleep are indicated at the top of the figure. Cross-hatched areas are periods of rapid eye movement.

CORTISOL EN SLAAP



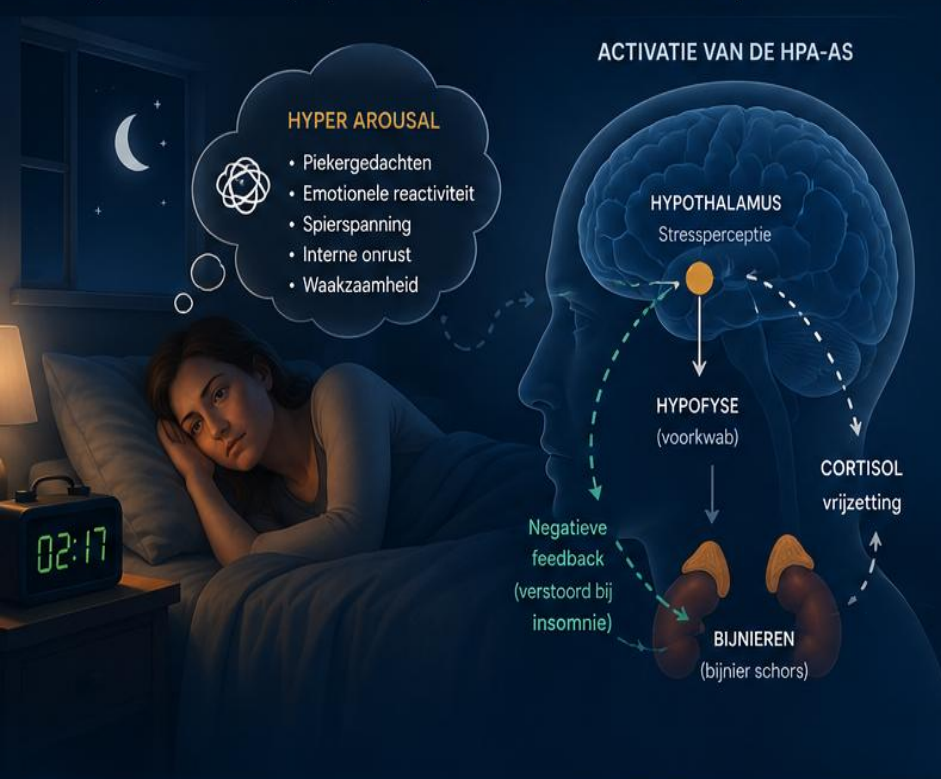
- Cortisol laag begin van de nacht, stijgt richting ochtend
- Chronische hyperarousal → verhoogde nachtelijke cortisol → fragmentatie
- Relevant bij insomnia en stress

HYPER AROUSAL BIJ INSOMNIE

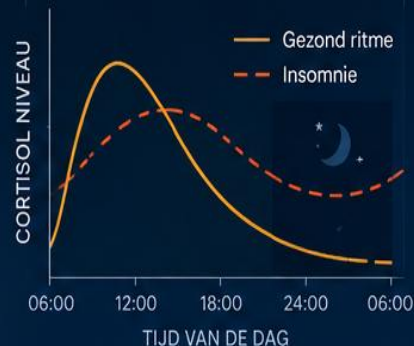
De rol van de HPA-as (Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as)

Bij insomnie is het stress-systeem (HPA-as) vaak overactief, wat leidt tot een verhoogde cortisolspiegel en een staat van hyper arousal.

Gevolg: moeite met inslapen, doorslapen en niet-restauratieve slaap.



VERSTOORDE CORTISOLRITME BIJ INSOMNIE



KENMERKEN BIJ INSOMNIE

- Verhoogd avond- en nachtelijk cortisol
- Vertraagde daling 's avonds
- Verhoogde ochtendwaarden
- Verstoorde negatieve feedback

GEVOLG: HYPER AROUSAL

Een staat van overmatige fysiologische en cognitieve activatie die slaap belemmert.

SIGNAALEN VAN HPA-AS OVERACTIVITEIT



Cognitief: piekeren, moeite met loslaten, verhoogde waakzaamheid



Fysiologisch: verhoogde hartslag, spierspanning, snelle ademhaling, maag-darmklachten



Slaap: moeite met inslapen, vaak wakker worden, vroeg wakker, niet uitgerust

WAT HOUDT HYPER AROUSAL IN?

Hyper arousal is een toestand van verhoogde activiteit in meerdere systemen:

- Neurobiologisch (HPA-as, sympathisch zenuwstelsel)
- Cognitief (monitoren, analyseren, piekeren)
- Emotioneel (stressgevoelig, prikkelbaar)
- Gedragmatig (moeite met ontspannen, rust nemen)

HOE DOORBREKEN WE DE CIRKEL?

- Slaaphygiëne en vaste routine
- Cognitieve therapie (CGT-I)
- Ontspanningstraining (bijv. ademhaling, progressieve relaxatie, mindfulness)
- Overdag: daglicht, beweging, stressregulatie
- Indien nodig: behandelen van comorbiditeit (angst, depressie, pijn)

GEVOLGEN OP LANGE TERMIJN



Chronische stressbelasting

Verhoogd risico op hart- en vaatziekten, metabole ontregeling



Cognitieve gevolgen

Verminderde concentratie, geheugenproblemen, mentale vermoeidheid



Emotionele impact

Verhoogd risico op angst, depressie, prikkelbaarheid en stemmingsklachten



Immuunsysteem

Verstoorde immunerespons, meer ontstekingsactiviteit, verhoogd ziekerisico



TAKE-HOME MESSAGE

Bij insomnie is hyper arousal vaak het centrale probleem, aangestuurd door een overactieve HPA-as. Behandeling richt zich op het kalmeren van lichaam en geest, herstellen van het cortisolritme en versterken van de slaafdruk.

Gericht behandelen van hyper arousal en het reguleren van de HPA-as is essentieel voor duurzaam herstel van slaap.

Gebaseerd op: Van Someren & Lijzenga (2015), Riemann et al. (2010), Juster et al. (2011)

METABOLE HORMONEN

METABOLE GEVOLGEN VAN SLAAPFRAGMENTATIE

Leptine → verzadiging

Ghreline → honger

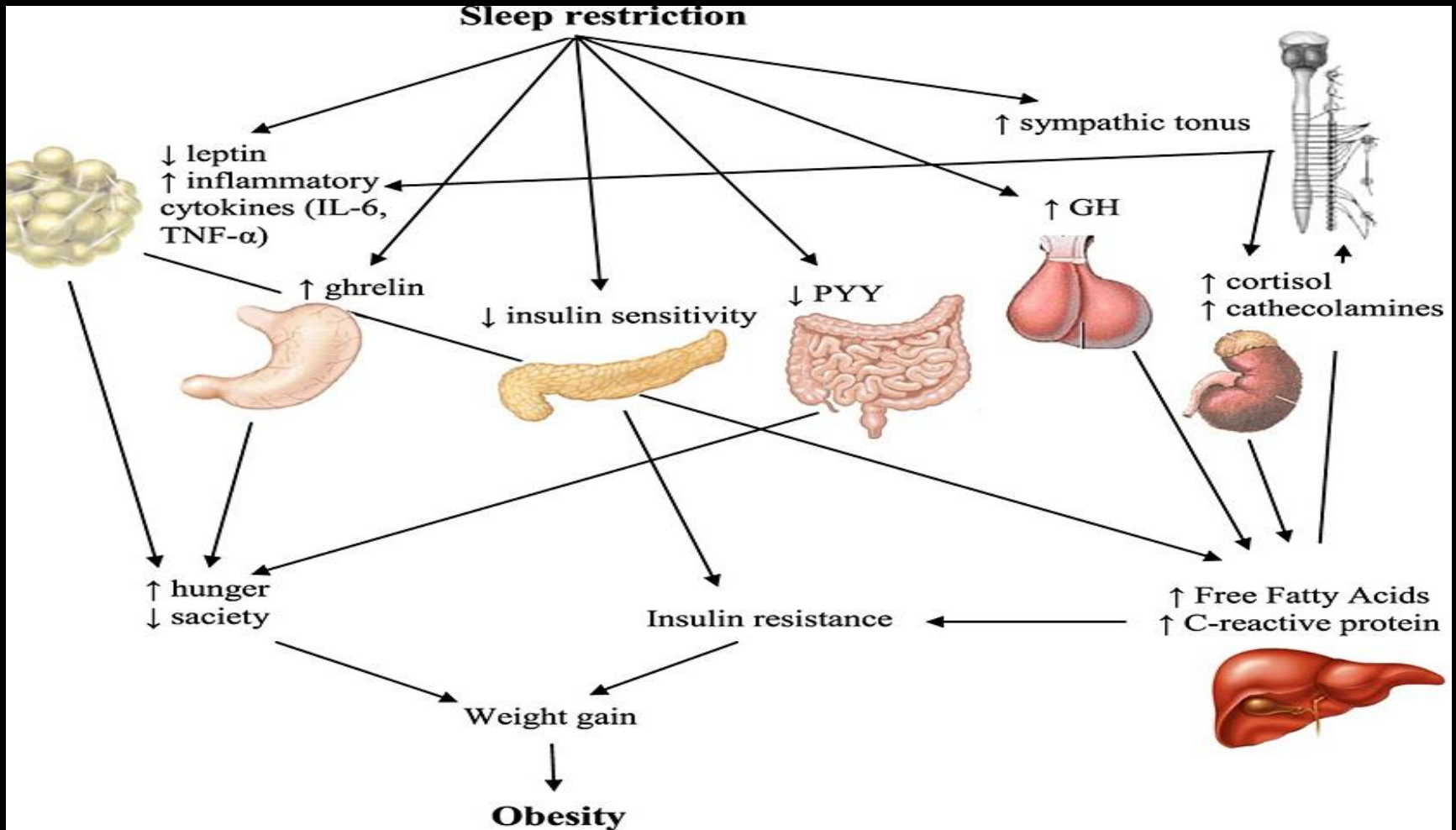
Insuline → glucose regulatie

Slaaptekort → leptine ↓, ghreline ↑, insulineresistentie ↑

Up-regulatie van pro-inflammatoire cytokines (IL-6, TNF- α).

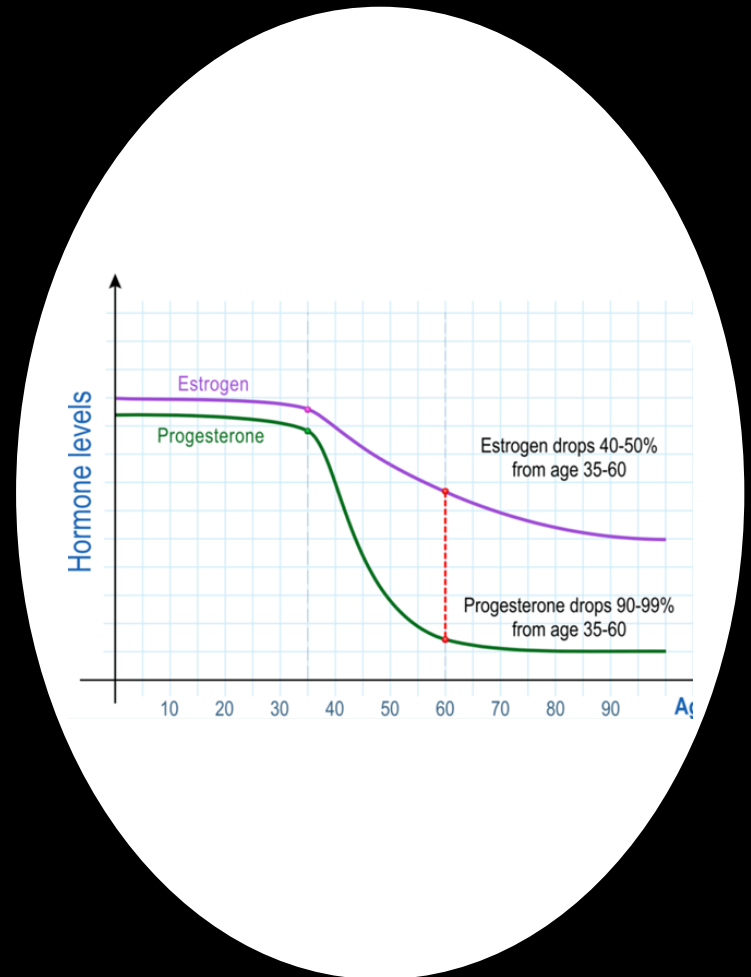
Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435–1439. Mullington JM, et al. Sleep loss and inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021. Brady EM, et al. Sleep duration, quality and timing and their associations with cardiometabolic health. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2024.

METABOLE GEVOLGEN VAN SLAAPFRAGMENTATIE



OESTROGEEN EN THERMOREGULATIE

- Dalend oestrogeen → vasomotor symptoms (opvliegers, nachtzweeten)
- Micro-arousals → fragmentatie van slaap



Cunningham J, et al. Sleep in women across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022.

Illingworth EJ, et al. Menopause and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Medicine Clinics*. 2023.

PROGESTERON EN ADEMHALING

Progesteron
→
respiratoir
stimulant

Daling → ↑
risico OSA

Cunningham J, et al. Sleep in women across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022.
Illingworth EJ, et al. Menopause and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Medicine Clinics*. 2023.

MENOPAUZE EN INSOMNIA

Vasomotor symptoms

HPA-as activatie

Stemmingsveranderingen →
insomnia

MENOPAUZE EN RLS

- Prevalentie RLS ↑ rond peri-/postmenopauze
- Mogelijke hormonale modulatie van dopaminerge systemen (beperkte evidence)
- Centrale ijzerdysregulatie is sterkst onderbouwd



HYPNOGRAM + HORMONALE CURVES

- N1 → N2 → N3 (SWS) → REM → cyclt herhaalt
- GH → piek tijdens eerste N3
- Cortisol → stijgt vanaf 03:00–04:00, pie bij ontwaken
- Melatonine → piek midden nacht, daalt richting ochtend

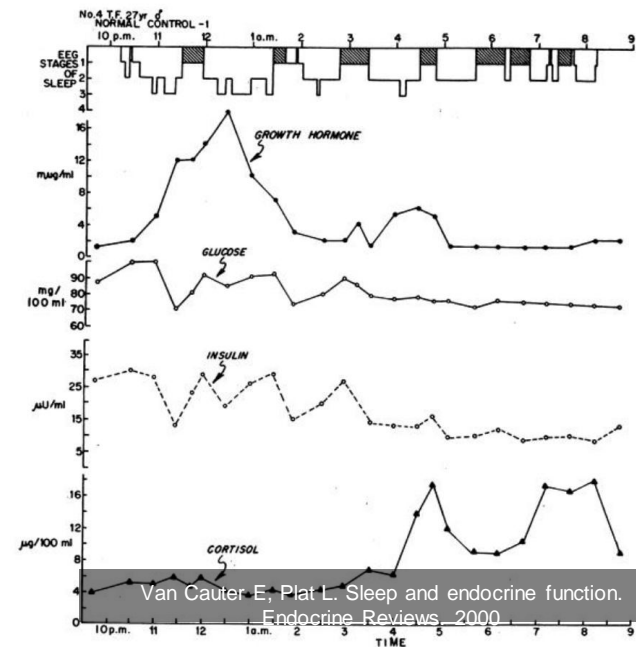


FIGURE 1 The plasma growth hormone, glucose, insulin, and cortisol levels and EEG-EOG monitored CNS activity during a normal night's sleep in a 27 yr old man (T. F.). In this and subsequent figures the levels of sleep are indicated at the top of the figure. Cross-hatched areas are periods of rapid eye movement.



Patiënt

Vrouw, 47 jaar (peri-menopauze)

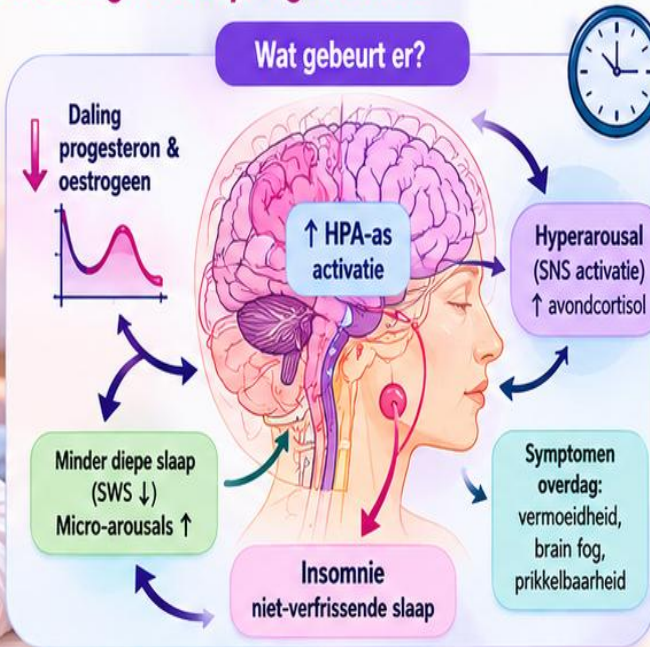
Klachten (6 maanden):

- ✓ Insomnie: inslaapproblemen en vaak wakker 3-4x per nacht
- ✓ Vermoeid, 'wired but tired'
- ✓ Opliegers, nachtzweeten
- ✓ Concentratieproblemen, prikkelbaar
- ✓ BMI 26, buikomvang 88 cm

Casus: Insomnie peri-menopauze

Hyperarousal, hormonale daling en slaapfragmentatie

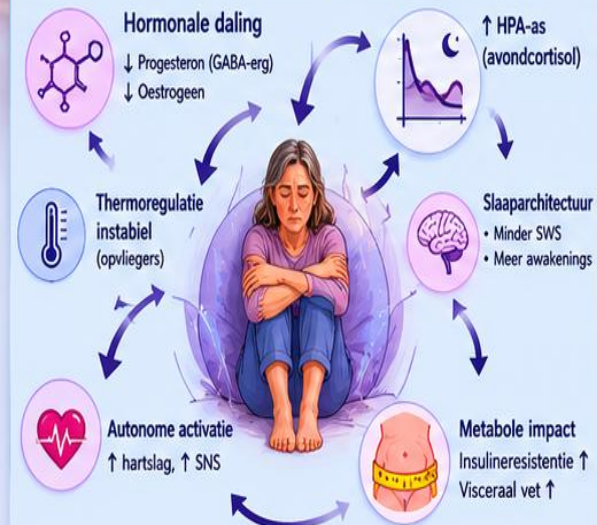
Wat gebeurt er?



Differentiaaldiagnose

- 🌙 Primaire insomnie
- 🛏️ zzz COMISA (OSA + insomnie)
- 👣 Restless Legs Syndrome (ijzertekort?)
- 👤 Hypothyroïdie
- 😞 Depressie / angst
- 🔥 Opliegers (vasomotorisch)
- 🏥 Medicatie, cafeïne, stress

Mechanismen peri-menopauze



Aanvullend onderzoek



Slaap

- Slaapdagboek
- Actigrafie
- PSG/HSAT (screen OSA)
- RLS screening (ijzermarkers)



Metabool / Endocrien

- Ferritine (streef >75 µg/L)
- TSH
- Vitamine D, B12
- Nuchtere glucose, HbA1c
- Lipidenprofiel
- CRP

Therapeutische aanpak



CBT-I

- ✓ Slaaprestrictie
- ✓ Stimuluscontrole
- ✓ Relaxatie / Mindfulness
- ✓ Slaaphygiëne



IJzermanagement

- (indien RLS of laag ferritine)
- Ferritine >75 µg/L**



Screen & behandel OSA

- CPAP indien geïndiceerd



Leefstijl

- ✓ Krachttraining
- ✓ visceraal vet ↓
- ✓ Daglicht
- ✓ Cafeïne/alcohol ↓



HDM indien passend

- Hormoontherapie (overweeg)
- Non-hormonale opties (ssri/snri, gabapentinoïden)

Doelen

- 🎯 Slaapkwaliteit verbeteren
- ✓ Vermoeidheid verminderen
- ✓ Hormonale balans ondersteunen
- ✓ Metabole gezondheid verbeteren



Take-home message

Bij peri-menopauzale vrouwen is insomnie vaak het resultaat van hormonale daling + hyperarousal.
Denk aan **COMISA**, **RLS** en **metabole ontregeling**.



Follow-up

- Evalueer na 6-8 weken
- Monitor slaapdagboek, ferritine, gewicht/omtrek
- Pas behandeling stap voor stap aan

CASUS 2:

Postmenopauzale vrouw

Overdag vermoeid

Snurken

Gewichtstoename

BMI 28 kg/m²

Buikomvang 92 cm

CASUS

Postmenopauzale vrouw

- Overdag vermoeid
- Snurken
- Gewichtstoename
- BMI 28
- Buikomvang 92 cm



DE MENOPAUAZALE 'DOUBLE HIT'

- Hormonaal**
- ↓ Progesteron
 - ↓ Oestrogeen
 - ↓ Respiratoire drive
 - ↓ Upper airway tone
 - ↑ HPA-as activatie

- Metabool**
- Visceraal vet ↑
 - Insulineresistentie ↑
 - Inflammatie ↑
 - Collapsibiliteit bovenste luchtweg ↑



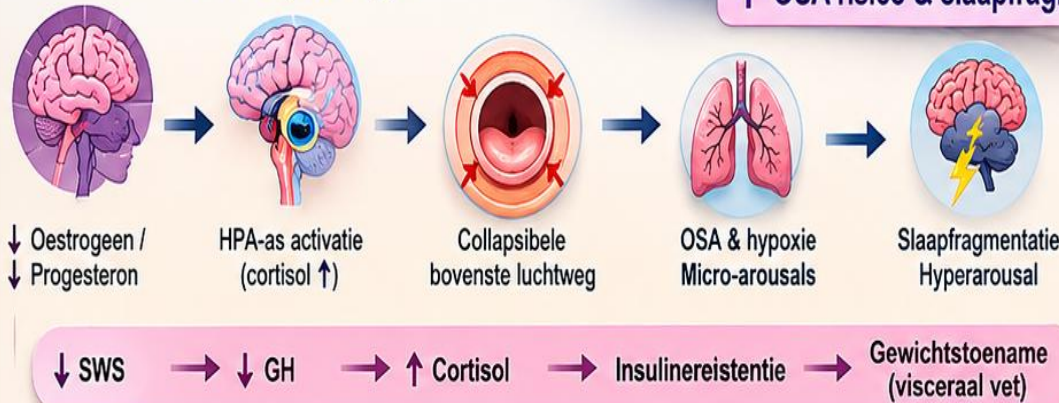
Veel voorkomende klachten

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nacht | Overdag |
| <ul style="list-style-type: none">• Snurken / apneus (partner)• Onrustige slaap• Nachtzweeten• Droge mond• Nocturie | <ul style="list-style-type: none">• Vermoeid, niet-verfrissend• Concentratieproblemen• Brain fog• Prikkelbaarheid / somberheid• Verminderde inspanning |

Aanvullend onderzoek

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Slaapdiagnostiek | Lab & Metabool |
| <ul style="list-style-type: none">• HSAT of PSG• AHI, ODI, REM-events, Slaapfragmentatie | <ul style="list-style-type: none">• HbA1c, glucose, lipiden• Ferritine, TSH• Bloeddruk, BMI, buikomvang |

Pathofysiologie



↑ OSA risico & slaapfragmentatie

Behandelstrategieën

- | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| OSA behandeling | Menopauze & slaap | Metabool management | Slaapkwaliteit |
| <ul style="list-style-type: none">• CPAP• Leefstijl• Gewichtsreductie | <ul style="list-style-type: none">• Slaapvoorzichting• Hormoontherapie (overweeg)• Stressreductie | <ul style="list-style-type: none">• Voeding• Krachttraining• Verbeteren insulinegevoeligheid | <ul style="list-style-type: none">• CBT-I• Slaaphygiëne• Regelmaat |

Take-home message

Bij postmenopauzale vrouwen moet OSA actief worden overwogen – ook zonder klassieke slaperigheid.

PATHOFYSIOLOGISCHE ANALYSE

- 1. Menopauze
- 2. Centrale adipositas
- 3. Mogelijke slaaparchitectuur

Differentiaaldiagnose?

Primair: OSA

COMISA (OSA + insomnia)

overweeg: Restless Legs Syndrome

depressie

hypothyreoïdie

chronische insomnie

KLINISCHE IMPLICATIES

- Screen menopauzale vrouwen op insomnia, vasomotor symptoms, OSA en RLS
- Multifactoriële aanpak: CBT-I + symptomatische behandeling + CPAP waar nodig

TAKE-HOME MESSAGES

Slaap en het endocriene systeem functioneren als een geïntegreerd neurobiologisch regulatienetwerk

Menopauzale hormonale veranderingen beïnvloeden slaapkwaliteit, respiratoire stabiliteit en arousalregulatie substantieel

Insomnie, RLS en obstructief slaapapneu komen frequent gelijktijdig voor bij peri- en postmenopauzale vrouwen

Obstructief slaapapneu presenteert zich bij vrouwen vaak atypisch, met vermoeidheid, insomnie en cognitieve klachten op de voorgrond

Slaap dient binnen de klinische praktijk beschouwd te worden als een fundamentele pijler van neurocognitieve en endocriene homeostase

Geïntegreerde, evidence-based behandeling kan leiden tot verbetering van slaapkwaliteit, functioneren overdag en metabole gezondheid

Centrale ijzerysregulatie en dopaminerge ontregeling vormen belangrijke mechanismen binnen de pathofysiologie van RLS

Slaapfragmentatie en chronische hyperarousal dragen bij aan activatie van stresssystemen, metabole disfunctie en verlies van herstellende slaap