

AUGUSTYNOWICZ, Kinga, SZYMAŃSKA, Ewa, OSTASZEWSKA, Sandra, ŚWIĄDER, Kinga, CHRZANOWSKI, Jakub, MORAWSKI, Przemysław, PACTWA, Filip, POPIŃSKA, Zuzanna & ŁOGINOFF, Jan. Immunity system dysfunction caused by insomnia and methods of treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):87-91. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.009> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42035> <https://zenodo.org/record/7645426>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 21.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 16.02.2023.

Immunity system dysfunction caused by insomnia and methods of treatment

Kinga Augustynowicz

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów Stefana Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
ORCID 0000-0003-4547-9599

Ewa Szymańska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu Aleja Wincentego Witosa 26, 46-020 Opole
ORCID 0000-0002-3091-7122

Sandra Ostaszewska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów Stefana Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
ORCID 0000-0003-3708-6920

Kinga Świąder

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi Plac Gen. Józefa Hallera 1, 90-647 Łódź

Jakub Chrzanowski

Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
ORCID 0000-0002-5077-4755

Przemysław Morawski

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
al. Tadeusza Kościuszki 4, 90-419 Łódź

ORCID 0000-0002-1975-4350

Filip Pactwa

Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
al. Tadeusza Kościuszki 4, 90-419 Łódź

ORCID 0000-0002-9559-5072

Zuzanna Popińska

Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava
Špitálska 24, 813 72 Bratislava, Słowacja

ORCID 0000-0002-8224-6770

Jan Łoginoff

Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava
Špitálska 24, 813 72 Bratislava, Słowacja

ORCID 0000-0002-9239-1920

Abstract

Introduction: Sleep is a very important part of human health. Research over the past several years has shown that sleep disorders such as insomnia can affect the risk of infectious diseases. This review describes the immunocompromising mechanisms of insomnia and the consequences associated with this disorder. This review also includes treatment methods.

Material and methods: The work was based on the articles published in PubMed, medical books and websites.

Results: Insomnia has an influence in the markers of inflammation and there are few methods of treating insomnia.

Conclusions: Sleep influences the two primary effector systems which in turn regulate immune responses. Sleep disturbance like an insomnia increase the risk of infectious disease. Treatment can lower the markers of inflammation and helps relieve the symptoms of insomnia.

Keywords: „Sleep”, „Insomnia”, „Immunity”, „Infectious disease”.

Wprowadzenie

Objawy bezsenności występują u 33-50% populacji ogólnej, jednakże poważny dyskomfort z tym związany zgłasza jedynie 15%. Do tych objawów należą: trudność z zasypianiem, trudność w utrzymaniu snu, zbyt wczesne budzenie się, brak energii, zaburzenia koncentracji uwagi, senność w ciągu dnia.[1],[5]. Pomimo powszechnego stosowania kryteriów do definiowania faz snu, sen nie jest ilościowy, ale raczej wykazuje ciągłą progresję od czuwania do snu NREM i REM. U ludzi przejście ze stanu czuwania do snu następuje poprzez wejście w fazę snu NREM i późniejsze przejście w fazę REM. Po okresie snu REM może wystąpić krótkie pobudzenie lub przebudzenie przed ponownym wejściem w sen NREM. W ciągu nocy zwykle występuje od czterech do sześciu cykli snu NREM do REM, z których każdy trwa około 80 do 110 minut. [14], [25].

Fizjologia snu

W fazie snu NREM różni się cztery okresy: W okresie I, który jest przejściowy między czuwaniem i snem, zanikają fale α , a fale β stają się nieregularne i mają bardzo małą amplitudę. W drugim okresie pojawiają się wyładowania w postaci wrzecion i niekiedy tzw. zespoły K, utworzone przez iglicę (czyli krótki potencjał o wysokiej amplitudzie) i następnie po niej falę wolną. W tym okresie człowiek zmienia położenie ciała oraz porusza się. W trzecim okresie sen jest już dość głęboki, a w zapisie EEG pojawiają się fale δ o wysokiej amplitudzie i częstotliwości od 0,5 do 4 Hz. W czwartym okresie fale δ występują nieprzerwanie. Podczas snu NREM obniża się napięcie mięśniowe, ciśnienie tętnicze krwi, częstość skurczów serca, temperatura ciała oraz częstość oddechów. Układ przywspółczulny ma przewagę nad układem współczulnym. Po pewnym czasie trwania snu NREM pojawia się sen REM. Tam fale wolne zanikają. W tej fazie snu zmniejsza się znacznie napięcie mięśniowe, jednakże obecne są izolowane skurcze mięśni kończyn i twarzy oraz mięśni powodujących szybkie ruchy gałek ocznych. Tutaj z kolei przyspiesza czynność serca, wzrasta ciśnienie tętnicze krwi, oddech jest nieregularny i przyspieszony. Jednakże przewaga układu współczulnego jest tutaj niestała. Okresowo możliwe zwolnienie czynności serca. Dochodzi tutaj także do zahamowania mechanizmu termoregulacji, przez co obniża się temperatura wewnętrzna ciała. Dla tej fazy snu charakterystyczne są także epizody erekcji prącia. 75-80% czasu snu w ciągu nocy przypada na sen NREM, 20-25% - sen REM. Najgłębszy sen zajmuje 10-15% czasu snu. [1], [10], [14].

Do endogennych czynników hypnogennych, które ułatwiają zaśnięcie należą m.in substancje takie, jak: 5-hydroktryptamina, adenozyne, której receptory blokuje kofeina, insulina uwalniana po posiłku, niektóre hormony podwzgórzowe: somatostatyna, hormon α -melanotropowy, a także hormony przewodu pokarmowego cholecystokinina i bombezyna, które działają na zakończenia nerwu błędnego pobudzając ośrodek snu NREM w okolicy jądra pasma samotnego. Czynnikiem ułatwiającym zaśnięcie jest także Prostaglandyna E2 o działaniu gorączkotwórczym indukując sen NREM. [5].

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia bezsenności są przede wszystkim starszy wiek, płeć żeńska, zaburzenia neurologiczne: udar, choroba Parkinsona, bóle głowy, ośpienie; zaburzenia sercowo-naczyniowe: choroba niedokrwienna serca, zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca; choroby układu oddechowego: przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozedma, astma; choroby układu pokarmowego: refluks, kamica żółciowa, zespół jelita drażliwego, choroba wrzodowa żołądka; zaburzenia układu moczowo-płciowego: nietrzymanie moczu, łagodny przerost prostaty, moczenie nocne; zaburzenia o podłożu endokrynologicznym: nadczynność lub niedoczynność tarczycy czy cukrzyca; ginekologiczne: ciąża, menopauza, zaburzenia cyklu menstruacyjnego; mięśniowo-szkieletowe: reumatoidalne zapalenie stawów, fibromialgia, choroba zwyrodnieniowa stawów. Lek i substancje psychoaktywne: niektóre leki przeciwdepresyjne, pseudoefedryna, leki przeciwbólowe: pochodne

morfiny, kodeina), alkohol, kofeina, metylofenidat, kokaina, pochodne amfetaminy, beta-blokery, diuretyki, statyny, agoniści i antagoniści receptora alfa, a także teofilina i albuterol. Ważnym czynnikiem ryzyka jest także praca w systemie zmianowym oraz niski status społeczno- ekonomiczny. [5], [14].

Podział bezsenności

Bezsenność przygodna trwa do kilku dni. Bezsenność krótkotrwała to taka, która trwa do 3-4 tygodni i najczęściej jest spowodowana czynnikami stresowymi. Ostatnią jest bezsenność przewlekła, która najczęściej towarzyszy chorobom przewlekłym. [5].

Rodzaje i kryteria rozpoznania bezsenności nieorganicznej

Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ICD-10) wprowadziła podział bezsenności na organiczną, związaną z istniejącymi schorzeniami oraz nieorganiczną, której przyczyną nie są inne choroby. U około 10% chorych niestety nie udaje się ustalić przyczyny zaburzeń snu, w związku z czym uznaje się to za tak zwaną bezsenność idiopatyczną (pierwotną) [14]. Aby rozpoznać bezsenność nieorganiczną, należy spełnić kilka kryteriów. Pierwszym z nich są skargi chorego na trudności w zasypianiu czy w podtrzymaniu snu lub sen nieprzynoszący wypoczynku. Kolejnym są to zaburzenia snu, które występują co najmniej trzy razy w tygodniu przez co najmniej jeden miesiąc. Do tego zaburzenia snu utrudniają jednostkowe funkcjonowanie w życiu codziennym lub prowadzą do znacznego upośledzenia samopoczucia. Niezbędnym jest także wykluczenie przyczyny organicznej, takiej jak: stany neurologiczne lub inne stany somatyczne, zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych lub stosowaniem leków. [5]

Patomechanizmy obniżenia odporności w bezsenności

Sen wpływa na dwa główne układy efektorowe [27]. Pierwszym z nich jest oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), a drugim współczulny układ nerwowy (SNS) [2]. Przewlekłe zaburzenia snu prowadzą do aktywacji obu układów [15], [16], które razem przyczyniają się do zwiększonego prozapalnego i zmniejszonego działania przeciwwirusowego podstawowego profilu ekspresji genów, zwanego podstawowym transkryptomem. Aktywacja osi podwzgórze- przysadka-nadnercza uwalnia kortyzol, który hamuje prozapalne i przeciwwirusowe odpowiedzi immunologiczne za pomocą trzech mechanizmów. Po pierwsze, glukokortykoidy wiążą się z receptorem glukokortykoidowym sekwencji promotora genu i przerywają transkrypcję genów prozapalnych i przeciwwirusowych. Po drugie, aktywacja receptora glukokortykoidowego indukuje transkrypcję pewnych genów przeciwzapalnych, co służy do zakłócania aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B i prowadzi do zablokowania kaskady zapalnej [28]. Wreszcie interakcje białko-białko interferują z prozapalnymi czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak NF- κ B i AP-1 i antagonizują transkrypcję genów zapalnych.[30], [31]. Współczulny układ nerwowy steruje odpowiedziami immunologicznymi między przeciwwirusowymi i prozapalnymi odpowiedziami immunologicznymi. Układ ten hamuje transkrypcję genów przeciwwirusowego IFN typu I oraz zwiększa transkrypcję genów prozapalnej odpowiedzi immunologicznej IL1B, TNF i IL6, prowadząc do wzrostu ogólnoustrojowej aktywności zapalnej [23]. Aktywacja współczulnego układu nerwowego i sygnalizacja β - adrenergiczna aktywują kaskadę zapalną, aby wywołać wzrost NF- κ B, ekspresję genów zapalnych i produkcję cytokin prozapalnych, wraz ze wzrostem markerów ogólnoustrojowego stanu zapalnego, takich jak CRP [3], [4], [6], [20], [21],

Leczenie

Rozpoczęcie terapii jest wskazane, gdy bezsenność ma negatywny wpływ na zdrowie i jakość życia pacjenta. W pierwszej kolejności należy zdiagnozować oraz leczyć zaburzenia somatyczne i psychiczne. Z metod niefarmakologicznych leczenia bezsenności należy przede wszystkim wymienić dbanie o prawidłową higienę snu. Dotyczy to przede wszystkim utrzymywania zdrowej diety, unikania przed snem alkoholu, kofeiny, nikotyny, nadmiernych ilości płynów czy wysiłku fizycznego. Należy utrzymywać stały schemat snu, unikać drzemek w ciągu dnia, zarezerwować łóżko jako miejsce przeznaczone do snu i aktywności seksualnej oraz zapewnić spokojne, ciche, ciemne otoczenie. Kolejną metodą niefarmakologiczną jest zastosowanie technik psychologicznych i behawioralnych, np. terapia poznawczo-behawioralna na bezsenność, czy terapie oparte na umyśle i ciele lub relaksacji, np. tai chi, joga [5],[15]. Wśród farmakologicznych metod leczenia bezsenności wyróżniamy m.in. niebenzodiazepinowych agoniści receptora GABA. Są to jedyne leki zarejestrowane do leczenia bezsenności pierwotnej. Jednakże nie należy ich używać w sposób ciągły dłużej niż cztery tygodnie z powodu ryzyka uzależnienia. Do tej grupy leków należą: Zolpidem, Zopiklon, Zaleplon. Kolejną grupą leków są benzodiazepiny krótkodziałające, które także należy stosować krótkoterminowo- maksymalnie do 4 tygodni. Do tej grupy należy zaliczyć Estazolam i Temazepam. Leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym także można stosować. Gdy wymagane jest leczenie długotrwałe bezsenności to należy stosować małe dawki uspokajających leków przeciwdepresyjnych i środków nasennych. Mianseryna, Mirtazapina, Trazodon są to substancje lecznicze stosowane w tej grupie leków. Kolejną grupą leków są leki przeciwpsychotyczne. Mogą być skuteczne w długotrwałym leczeniu bezsenności. Należy tutaj wymienić Kwetiapinę, Olanzapinę,

i Chlorprotiksen. Można także stosować leki przeciwhistaminowe- Hydroksyzyna oraz leki przeciwpadaczkowe. [5], [18], [22]

Wyniki

Częściowa deprywacja snu powtarzana przez kilka nocy (tj. 10 nocy) powoduje znaczny wzrost poziomu białka C-reaktywnego, natomiast całkowity brak snu w ciągu nocy indukuje wzrost krążących markerów w stanie zapalnego, z dowodami na związek dawka-odpowiedź, w którym postępująca utrata snu w ciągu czterech nocy prowadziła do skumulowanego wzrostu CRP [13]. Badanie Nord-Trondelag Health Study, w którym wzięło udział 8547 osób nie wykazało istotnego związku między objawami bezsenności a CRP po uwzględnieniu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [11]. Z kolei badanie Kohorty Urodzeniowej Północnej Finlandii z 1966 r. któremu poddano 4011 osób wykazało, że bezsenność wiąże się z wyższymi poziomami CRP u mężczyzn, ale nie u kobiet [12]. Wyniki badania National Health and Nutrition Examination Survey (10 908 osób) wykazały, że skargi na nieregularny sen, w przeciwieństwie do objawów nocnej bezsenności, były związane ze wzrostem poziomu CRP u obu płci [17]. W badaniach dotyczących leczenia bezsenności stwierdzono, że tai chi łagodzi dolegliwości związane z bezsennością [8]. W kolejnym badaniu natomiast udowodniono, że dochodzi do zmniejszenia stanu zapalnego, a dokładniej poziomu IL-6 [9]. W wyniku terapii poznawczo-behawioralnej dzięki uzyskaniu remisji bezsenności zanotowano spadek CRP, a mianowicie poziomy tego markera były o 50% niższe rok po leczeniu wśród osób, które wykazały remisję bezsenności [7]. Leczenie farmakologiczne jest szeroko stosowane w leczeniu bezsenności, natomiast żadne randomizowane kontrolowane badania nie oceniały, czy stan zapalny zmienia się w związku z farmakoterapią bezsenności [19], [24], [26], [31],[32].

Wnioski

Zaburzenia snu są częstą dolegliwością, z którą pacjenci zgłaszają się do lekarza. Sen wpływa na dwa główne układy efektorowe: oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i współczulny układ nerwowy, które z kolei regulują odporność immunologiczną. Na podstawie powyższych informacji można także przypuszczać, iż bezsenność może mieć istotny wpływ na zachorowalność, na choroby zakaźne u pacjentów w tej grupie ryzyka. Wydaje się, że powodować może to wzrost aktywacji układu współczulnego co z kolei zmniejsza przeciwwirusową odpowiedź immunologiczną.

W kwestii leczenia natomiast terapie behawioralne ukierunkowane na szlaki odpowiedzi na stres lub poprawiające sen mogą zmniejszyć wartości parametru stanu zapalnego, co z kolei może łagodzić objawy bezsenności.

Bibliografia

- [1] Brzozowski Tomasz, Konturek Fizjologia Człowieka, Edra Urban & Partner, Wrocław 2019, ISBN 978-83-66310-09-4
- [2] Butcher James N.; Hooley Jill M.; Mineka Susan., *Abnormal Psychology*, published by Pearson Education, Inc. Copyright 2014 by Pearson Education, Inc. ISBN 0205944280
- [3] Cole SW, Arevalo J, Takahashi R, Sloan EK, Lutgendorf S, et al. Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:5681–86.
- [4] Cole SW, Korin YD, Fahey JL, Zack JA. Norepinephrine accelerates HIV replication via protein kinase A-dependent effects on cytokine production. *J Immunol*. 1998;161:610–16.
- [5] Gałęcki Piotr, Szulc Agata, *Psychiatria*, Edra Urban & Partner, Wrocław 2018, ISBN 978-83-65835-90-1
- [6] Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:625–32.
- [7] Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, et al. Cognitive behavioral therapy versus tai chi for late life insomnia and inflammation: a randomized controlled comparative efficacy trial. *Sleep*. 2014 In press.
- [8] Irwin MR, Olmstead R, Motivala SJ. Improving sleep quality in older adults with moderate sleep complaints: a randomized controlled trial of tai chi chih. *Sleep*. 2008a;31:1001–8.
- [9] Irwin MR, Olmstead R. Mitigating cellular inflammation in older adults: a randomized controlled trial of tai chi chih. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20:764–72.
- [10] Kozubski Wojciech, *Neurologia i Neurochirurgia*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2006, dodruk 2012, ISBN 978-83-89581-29-7
- [11] Laugsand LE, Vatten LJ, Bjorngaard JH, Hveem K, Janszky I. Insomnia and high-sensitivity C-reactive protein: the HUNT study, Norway. *Psychosom Med*. 2012;74:543–53.
- [12] Liukkonen T, Rasanen P, Ruukonen A, Laitinen J, Jokelainen J, et al. C-reactive protein levels and sleep disturbances: observations based on the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Psychosom Med*. 2007;69:756–61.

- [13] Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:678–83.
- [14] Micheal R. Irwin, Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective, *Annu Rev Psychol*. 2015 Jan 3; 66: 143-172.
- [15] Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev*. 2013;17:241–54.
- [16] Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32:491–97
- [17] Zhang J, Lamers F, Hickie IB, He JP, Feig E, Merikangas KR. Differentiating nonrestorative sleep from nocturnal insomnia symptoms: demographic, clinical, inflammatory, and functional correlates. *Sleep*. 2013a;36:671–79.
- [18] D'Aurea CVR, Poyares D, Passos GS, Santana MG, Youngstedt SD, Souza AA, et al. Effects of resistance exercise training and stretching on chronic insomnia. *Braz J Psuchiatry*. 2019 Feb;41(1):51–57.
- [19] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):40-52
- [20] Mello MT, Silva A, Guerreiro RC, da-Silva FR, Esteves AM, Poyares D, Piovezan R, Treptow E, Starling M, Rosa DS, Pires GN, Andersen ML, Tufik S. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. *Sleep Sci*. 2020 Jul-Sep;13(3):199-209.
- [21] Bjurström MF, Olmstead R, Irwin MR. Reciprocal Relationship Between Sleep Macrostructure and Evening and Morning Cellular Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Psychosom Med*. 2017 Jan;79(1):24-33.
- [22] Bower JE, Irwin MR. Mind-body therapies and control of inflammatory biology: A descriptive review. *Brain Behav Immun*. 2016 Jan;51:1-11.
- [23] Cho HJ, Eisenberger NI, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Preexisting mild sleep disturbance as a vulnerability factor for inflammation-induced depressed mood: a human experimental study. *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 8;6(3):e750.
- [24] Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res*. 2016 May;36(5):391-401.
- [25] Smagula SF, Stone KL, Redline S, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Lane NE, Orwoll ES, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men. *Psychosom Med*. 2016 Jul-Aug;78(6):686-96.
- [26] Wu J., Rong X., Chen F., Diao Y., Chen D., Jing X., Gong X. Investigation on sleep quality of first- line nurses in fighting against corona virus disease 2019 and its influencing factors. *Chinese Nursing Research*. 2020;34:558–562.
- [27] Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019 Nov;19(11):702-715.
- [28] Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema immune [Sleep and immune system]. *Rev Alerg Mex*. 2018 Apr-Jun;65(2):160-170.
- [29] Bellinger DL, Lorton D. Sympathetic Nerve Hyperactivity in the Spleen: Causal for Nonpathogenic-Driven Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs)? *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 13;19(4):1188.
- [30] Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):62-80.
- [31] Arnal PJ, Drogou C, Sauvet F, Regnaud J, Dispersyn G, Faraut B, Millet GY, Leger D, Gomez-Merino D, Chennaoui M. Effect of Sleep Extension on the Subsequent Testosterone, Cortisol and Prolactin Responses to Total Sleep Deprivation and Recovery. *J Neuroendocrinol*. 2016 Feb;28(2):12346.
- [32] Nie L, Pan XL, Zhang XB, Zhang S, Rao JX, Su ZF. Research on the correlation of immunity in patients with chronic insomnia. *Front Psychiatry*. 2022 Oct 18;13:1034405.