



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

**Ploegendienst en metabole risicofactoren**  
*Een literatuuroverzicht*

RIVM briefrapport 110016001/2013  
L.W.M. van Kerkhof et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Ploegendienst en metabole risicofactoren**

Een literatuuroverzicht

RIVM Briefrapport 110016001/2013  
L.W.M. van Kerkhof et al.

## Colofon

© RIVM 2013

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

L.W.M. van Kerkhof, RIVM, Centrum voor Gezondheidsbescherming  
W. Rodenburg, RIVM, Centrum voor Gezondheidsbescherming  
K.I. Proper, RIVM, Centrum voor Voeding, Preventie en Zorg  
H. van Steeg, RIVM, Centrum voor Gezondheidsbescherming

Contact:  
Wendy Rodenburg  
Centrum voor Gezondheidsbescherming  
wendy.rodenburg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Sociale Zaken, in het kader van Kennisvraag 11.16

## Rapport in het kort

### **Ploegendienst en metabole risicofactoren**

Een literatuuroverzicht

De laatste jaren groeit de zorg dat langdurig werken in ploegdiensten gezondheidsrisico's kan veroorzaken, waaronder kanker, overgewicht en hart- en vaatziekten. Het merendeel van de wetenschappelijke literatuur toont aan dat werken in ploegdienst ook tot een verhoogd risico op metabole gezondheidseffecten leidt, zoals een toename van lichaamsgewicht of een verstoorde suiker- en vetuithouding; een substantieel deel laat dit verband echter niet zien. Dit blijkt uit een literatuuroverzicht van het RIVM, dat in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) is uitgevoerd. De discrepantie tussen de onderzoeksresultaten wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een grote verscheidenheid in de opzet ervan. Zo kan het type van de onderzochte ploegdienst variëren (zoals avond- of nachtdienst, of wisselende diensten), net als de studiepopulatie (geslacht, beroep en dergelijke). Ook is in sommige onderzoeken niet gekeken naar leefstijlfactoren die de relatie tussen nachtwerk en metabole factoren kunnen beïnvloeden (roken, alcoholgebruik, bewegen en voeding). Het *moment waarop* wordt gegeten lijkt van invloed op veranderingen in metabole functies als gevolg van werken in ploegdienst.

De relatie tussen mogelijke effecten op metabole risicofactoren had tot nu toe minder aandacht in wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van werken in ploegdienst. Meer inzicht hierin is belangrijk, aangezien metabole risicofactoren bijdragen aan het ontstaan van diverse chronische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type II.

In Nederland werkt 16 procent van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst (1,2 miljoen mensen) en 51 procent geeft aan soms of regelmatig tijdens de avonduren te werken (3,8 miljoen mensen). Aanbevolen wordt onder andere om in onderzoek specifieke aandacht te hebben voor de invloed van de leefstijlfactoren bewegen en eten, roosterkenmerken en individuele variaties in dag- en nachtritmes. Deze factoren bieden aanknopingspunten voor toekomstige interventies.

Trefwoorden: nachtwerk, ploegdienst, metabole risicofactoren, overgewicht, hart- en vaatziekten, diabetes



## Abstract

### **Abstract**

#### **Shift work and metabolic risk factors**

A literature overview

The past few years there has been an increasing concern for the health risk effects of shiftwork (including night work), e.g. risks for cancer, obesity and cardiovascular diseases. A large amount of scientific studies identified an increased risk for metabolic health effects caused by shiftwork, such as increased bodyweight or a disturbed glucose and lipid homeostasis. However, there is also a substantial number of studies that have not observed this relation. These are results from a literature review by the RIVM, in commission of the Ministry of Social Affairs and Employment. An explanation for these contradicting results may be the large heterogeneity in type of shift work investigated (nightshifts, evening shifts or rotating shifts), study population, and factors that can influence this relation (smoking, alcohol intake, activity, and food intake). The moment of food intake appears to have an important role.

The relation between shift work and metabolic risk factors has received less attention in contrast to other health effects such as an increased risk for cancer. However, a better understanding of this relation is important, considering the significance of these factors in the development of chronic metabolic disorders, such as cardiovascular disease and diabetes type II.

In the Netherlands, 16 percent (1.2 million people) of the working population works regularly or occasionally during the night and 51 percent indicates to sometimes or regularly work during the evening (3.8 million people). Recommendations of this report include research with specific attention for the influence of lifestyle factors, type of shift work en individual differences in circadian rhythms. These aspects are potential targets for future interventions to minimize the health risk effects.

Keywords: night work, shift work, metabolic risk factors, obesity, cardiovascular disease, diabetes



## Inhoudsopgave

### **Samenvatting – 9**

#### **1 Inleiding – 11**

- 1.1 Indeling van het rapport – 12

#### **2 Methoden – 14**

- 2.1 Definities en begrippen – 14
- 2.1.1 Ploegendienst – 14
- 2.1.2 Circadiane ritme – 14
- 2.1.3 Experimentele modellen voor circadiane verstoring – 15
- 2.1.4 Risicofactoren voor chronische metabole aandoeningen – 16
- 2.2 Zoekstrategie literatuuroverzicht – 17

#### **3 Ploegendienst en metabole risicofactoren – 19**

- 3.1 Longitudinale epidemiologische studies – 19
- 3.1.1 Relatie ploegendienst en lichaamsgewicht gerelateerde factoren – 20
- 3.1.2 Relatie ploegendienst en glucose huishouding – 20
- 3.1.3 Relatie ploegendienst en lipiden huishouding – 21
- 3.1.4 Relatie ploegendienst en bloeddruk – 21
- 3.1.5 Conclusie longitudinale epidemiologische studies – 22
- 3.2 Dierexperimentele studies – 22
- 3.2.1 Relatie ploegendienst en lichaamsgewicht gerelateerde factoren – 23
- 3.2.2 Relatie ploegendienst en glucose huishouding – 23
- 3.2.3 Relatie ploegendienst en lipiden huishouding – 24
- 3.2.4 Relatie ploegendienst en bloeddruk – 24
- 3.2.5 Conclusie dierexperimentele studies – 24

#### **4 Rol van leefstijlfactoren eten en bewegen – 26**

- 4.1 Ploegendienst en eetgedrag – 26
- 4.1.1 Ploegendienst en dagelijkse inname van calorieën – 26
- 4.1.2 Ploegendienst en moment van eten – 26
- 4.1.3 Ploegendienst en frequentie van eten – 27
- 4.1.4 Ploegendienst en voeding samenstelling – 27
- 4.1.5 Ploegendienst en het effect van eten op glucose/lipide huishouding – 27
- 4.1.6 Conclusie ploegendienst en eetgedrag – 27
- 4.2 Ploegendienst en lichamelijke activiteit – 28
- 4.2.1 Ploegendienst en dagelijkse hoeveelheid lichamelijke activiteit – 28
- 4.2.2 Ploegendienst en moment/intensiteit van lichamelijke activiteit – 28
- 4.2.3 Conclusies ploegendienst en lichamelijke activiteit – 28

#### **5 Conclusies en aanbevelingen – 30**

- 5.1 Conclusies literatuuroverzicht – 30
- 5.1.1 Ploegendienst en metabole risicofactoren – 30
- 5.1.2 Rol van leefstijlfactoren eten en bewegen – 30
- 5.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek – 30
- 5.2.1 Relatie tussen werken in ploegendienst en metabole functies – 30
- 5.2.2 Leefstijlfactoren – 31
- 5.2.3 Biomarkers voor verstoring – 31



**6 Referenties – 32**

**7 Bijlagen – 37**

## Samenvatting

In Nederland werkt 16% van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst en 51% geeft aan soms of regelmatig tijdens de avonduren te werken [1]. Naar verwachting zullen deze aantallen door de groeiende 24-uurs economie verder toenemen. Werken in ploegendienst, gedefinieerd als nachtdienst en/of werken tijdens de avonduren, kan leiden tot een verstoring in het normale 24-uurs ritme van de mens.

De laatste jaren is er een groeiende zorg dat langdurig werken in ploegendiensten kan leiden tot gezondheidsrisico's, waaronder kanker, overgewicht en hart- en vaatziekten. Over de relatie tussen ploegendienst en kanker zijn al diverse literatuuroverzichten verschenen (zie ook RIVM rapport 340001002). De mogelijke effecten op metabole risicofactoren, zoals een toename in lichaamsgewicht, of een verstoorde glucose en lipiden huishouding hebben tot nu toe minder aandacht gekregen. Deze metabole risicofactoren zijn van essentieel belang bij de ontwikkeling van een aantal chronische ziekten, zoals hart- en vaatziekten, diabetes en metabool syndroom. Het huidige rapport geeft een overzicht van humane- en dierexperimentele studies naar de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren.

Het is bekend dat metabole aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, een sterke associatie vertonen met bepaalde leefstijlfactoren, zoals eten en bewegen. Er zijn ook aanwijzingen dat leefstijlgedrag, zoals bewegen en eten, mogelijk verandert als gevolg van ploegendienst. Tot nu toe ontbreekt echter inzicht in de exacte rol van leefstijl in de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren. Dit inzicht is nodig voor het ontwikkelen van beleid en maatregelen gericht op de preventie van metabole verstoringen en ziekten onder ploegendienstmedewerkers. In dit rapport wordt ook een overzicht gegeven van studies die de mogelijke rol van de leefstijlfactoren eten en bewegen hebben onderzocht.

### Resultaten

In dit rapport zijn longitudinale epidemiologische studies en dierexperimentele studies naar de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren bekeken. Het merendeel van deze studies vindt een verhoogd risico op metabole aandoeningen als gevolg van werken in ploegendienst. Hierbij worden er effecten geobserveerd op verschillende metabole risicofactoren zoals lichaamsgewicht, BMI, glucose en/of insuline gevoeligheid, cholesterol niveaus, en bloeddruk. Echter er is ook een substantieel aantal studies dat geen relatie vindt. Deze discrepantie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een grote heterogeniteit in blootstelling (type ploegendienst), studiepopulatie en confounding factoren (zoals roken, familiegeschiedenis).

Tevens is in dit rapport onderzocht wat er momenteel bekend is over de rol van de leefstijlfactoren eten en/of bewegen in de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren. Hieruit blijkt dat er over de rol van deze factoren nog weinig bekend is. Vooral over de rol van bewegen is nog zeer weinig bekend. De huidige studies wijzen er op dat het 'moment van eten' mogelijk een verklarende rol heeft in de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole functies.

### **Aanbevelingen**

Aanbevolen wordt om verder onderzoek te verrichten waarbij verschillende prioriteiten zijn geïdentificeerd. Ten eerste dient een systematische review van de literatuur uitgevoerd te worden naar de causale relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren met inachtneming van de kwaliteit van de onderzoeken. Dit zal een completer beeld van de huidige stand van zaken scheppen. Ten tweede is het van groot belang dat er meer inzicht wordt verkregen in factoren die de relatie tussen ploegendienst en gezondheidsrisico's kunnen beïnvloeden. Dit zijn factoren zoals leefstijlfactoren, roosterkenmerken en individuele verschillen in circadiane ritmes. Deze factoren bieden immers mogelijkheden voor interventies. Om bovenstaand onderzoek mogelijk te maken en te bespoedigen is het van belang dat er meer aandacht komt voor het identificeren van geschikte biomarkers voor chronische verstoring. Huidige markers om bij een individu te bepalen of het circadiane ritme verstoord wordt, zijn melatonine, cortisol en lichaamstemperatuur. Echter dit zijn geen markers voor chronische verstoring en de relatie van deze markers met gezondheid is dan ook beperkt. Er zijn betere markers nodig om individuele verschillen te meten: bij wie is het circadiane ritme verstoord en bij wie niet? Hiervoor is een combinatie van dierexperimenteel en humaan onderzoek noodzakelijk. Deze biomarkers kunnen dan ingezet worden om de gezondheidsrisico's van ploegendienst en effectiviteit van interventies sneller en nauwkeuriger in kaart te brengen.

## 1 Inleiding

In Nederland werkt 16% van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst en 51% geeft aan soms of regelmatig tijdens de avonduren te werken [1]. Naar verwachting zullen deze aantallen door de groeiende 24-uurs economie verder toenemen. Werken in ploegdienst, gedefinieerd als nachtdienst en/of werken tijdens de avonduren, kan leiden tot een verstoring in het normale 24-uurs ritme van de mens. Chronische verstoring van dit ritme leidt tot mogelijke gezondheidsrisico's [2-5]. In 2011 hebben we beschreven dat er mogelijk een relatie is tussen ploegdienst en een aantal gezondheidsrisico's, maar een direct (oorzakelijk) verband is nog niet eenduidig aangetoond [6].

De laatste jaren is er groeiende aandacht voor ploegdienst en gezondheidsrisico's, voornamelijk kanker. Er zijn de laatste jaren ook verschillende literatuuroverzichten verschenen over deze relatie tussen ploegdienst en kanker [zie o.a. 2, 6, 7-10]. Naast deze effecten, zijn er aanwijzingen dat werken in ploegdiensten effect heeft op metabole risicofactoren, zoals een toename in lichaamsgewicht, of een verstoorde glucose (suiker) en lipiden (vet) huishouding. Deze metabole risicofactoren zijn van essentieel belang bij de ontwikkeling van een aantal chronische aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2 (suikerziekte). De focus van dit rapport is daarom op de relatie tussen ploegdienst en metabole risicofactoren. Kennis over de metabole gezondheidseffecten van ploegdienst is nodig om beleid en maatregelen te ontwikkelen ter preventie van chronische (metabole) ziekten onder ploegdienst medewerkers. Hart- en vaatziekten en diabetes type 2 zijn een groeiend probleem onder de Nederlandse beroepsbevolking. Diabetes en coronaire hartziekten bijvoorbeeld staan in de top 3 van meest voorkomende aandoeningen in Nederland [11]. Doordat deze aandoeningen een zeer hoge prevalentie hebben zal een kleine verhoging van het risico op deze aandoeningen al belangrijke gevolgen hebben voor de volksgezondheid en arbeidsparticipatie. Doelstelling van dit rapport is om een eerste inventarisatie te verrichten naar de relatie tussen ploegdienst en metabole risicofactoren en om hiermee inzicht te geven in de mogelijke noodzaak van verder onderzoek op dit gebied.

Het is bekend dat metabole aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten, een sterke associatie vertonen met bepaalde leefstijlfactoren, zoals eten en bewegen [12-15]. Een ongezonde leefstijl leidt tot diverse negatieve gezondheidseffecten, zoals overgewicht, glucose verstoring, metabool syndroom, diabetes type 2, en hart- en vaatziekten. Er zijn aanwijzingen dat leefstijlgedrag, zoals eten en bewegen, mogelijk verandert als gevolg van ploegdienst. Voor het ontwikkelen van beleid en maatregelen biedt leefstijlgedrag mogelijk de oplossing, omdat dit gedrag te beïnvloeden is. Tot nu toe ontbreekt echter inzicht in de exacte rol van leefstijl in de relatie tussen ploegdienst en metabole verstoringen. Dit inzicht is nodig voor het ontwikkelen van beleid en maatregelen gericht op de preventie van metabole verstoringen en ziekten onder ploegdienstmedewerkers.

De belangrijkste doelstelling van dit rapport is om een overzicht te genereren van de wetenschappelijke literatuur naar de relatie tussen werken in ploegdiensten en metabole verstoringen, zijnde belangrijke risicofactoren voor een aantal chronische ziekten, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2. Dit

overzicht wordt vervolgens gebruik om vast te stellen òf en op welk vlak verder onderzoek noodzakelijk is. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van studies die de rol van eten en/of bewegen bij ploegendienst in relatie tot metabole risicofactoren hebben onderzocht. Deze kennis is bruikbaar bij toekomstige populatie- of interventiestudies bij ploegendienstmedewerkers. Fig. 1 geeft een overzicht van de relaties die zijn onderzocht in dit rapport.

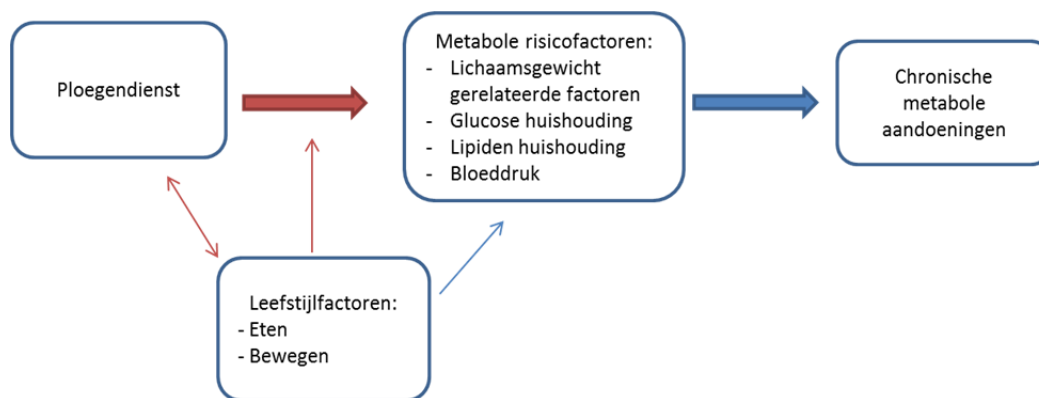


Fig. 1 Schematische weergave van de relaties onderzocht in dit rapport. Rode lijnen geven de relaties onderzocht in dit rapport weer, blauwe lijnen de overige betrokken relaties die niet direct in dit rapport zijn onderzocht.

#### Doelstellingen van de rapportage.

Deze rapportage:

1. Geeft een overzicht van de wetenschappelijke literatuur naar de causale relatie tussen ploegendienstwerk en metabole risicofactoren.
2. Geeft een overzicht van de wetenschappelijke literatuur naar de rol van bewegen en eten in de relatie tussen ploegendienstwerk en metabole risicofactoren.
3. Identificeert of verder onderzoek noodzakelijk is en identificeert de kennishiaten voor toekomstig onderzoek.

## 1.1 Indeling van het rapport

Na deze inleiding worden in Hoofdstuk 2 alle relevante begrippen toegelicht en wordt een methodebeschrijving van de literatuursearch gegeven. Vervolgens wordt in Hoofdstuk 3 een overzicht gegeven van de longitudinale epidemiologische studies naar de causale relatie tussen ploegendienstwerk en metabole risicofactoren (Hoofdstuk 3.1). In dit type onderzoek worden werknemers over langere tijd (aantal jaren) gevolgd en op meerdere momenten gemeten opdat bepaald kan worden of ploegendienst leidt tot veranderingen in de metabole risicofactoren. In hoofdstuk 3.2 wordt een overzicht gegeven van dierexperimentele studies die gebruik maken van modellen voor ploegendienstwerk om de bovengenoemde causale relatie te onderzoeken. Deze twee literatuuroverzichten kunnen gezamenlijk een beeld geven over het mogelijke gezondheidsrisico van ploegendienstwerk. Daarna wordt er ingegaan op de mogelijke rol van leefstijl, in het bijzonder eten en bewegen, in de relatie tussen ploegenwerk en metabole risicofactoren (hoofdstuk 4). Tot slot worden kennishiaten en tekortkomingen in huidig onderzoek beschreven en daaraan gerelateerde aanbevelingen gedaan (hoofdstuk 5).

Per hoofdstuk staan de hoofdlijnen samengevat in omkaderde tekstblokken

## 2 Methoden

### 2.1 Definities en begrippen

#### 2.1.1 *Ploegendienst*

Ploegendienst is door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) gedefinieerd als: soms of regelmatig werken na zeven uur 's avonds en voor zes uur 's morgens [1]. Hierbij is nog een onderverdeling te maken in avondwerk en nachtwerk. Avondwerk vindt plaats tussen zeven uur 's avonds en twaalf uur 's nachts. Nachtwerk vindt plaats tussen twaalf uur 's nachts en zes uur 's ochtends [1]. In dit rapport wordt de term ploegendienst gebruikt voor zowel avondwerk als nachtwerk, in lijn met de definitie van CBS.

#### 2.1.2 *Circadiane ritme*

Het menselijk lichaam heeft een interne klok, ook wel de biologische klok genoemd [16]. Hierdoor heeft de mens een dag-en-nachtritme van ongeveer 24 uur. Dit ritme wordt ook wel het circadiane ritme genoemd ('circa één dag'). Het circadiane ritme is duidelijk te zien in het slaap-waakritme, maar bestaat ook voor een groot aantal andere lichaamsprocessen. Zo zorgt de biologische klok voor een 24-uurs ritme in processen zoals hormoonafgifte (o.a. melatonine en cortisol) en de glucose huishouding. Verschillende lichaamsfuncties, zoals lichaamstemperatuur, honger en verzadiging, worden ook gereguleerd door de biologische klok. Hierdoor worden belangrijke functies op elkaar afgestemd. Het lichaam heeft bijvoorbeeld 's nachts minder behoefte aan eten of drinken en aan het eind van de nacht stijgt het niveau van bijvoorbeeld cortisol en glucose om het lichaam voor te bereiden op de activiteit van de dag [17].

De biologische klok bestaat eigenlijk uit meerdere 'klokken': 1) de centrale klok in de hersenen (de suprachiasmatische nucleus (SCN)), en 2) klokken in vrijwel alle perifere organen zoals hart, lever en nieren. Deze perifere klokken worden aangestuurd door de SCN [16]. De centrale klok is noodzakelijk om het ritme van de perifere klokken synchroon te laten lopen. De biologische klok is een moleculair mechanisme in de cel waarbij klokgenen een belangrijke rol spelen. Deze genen zorgen ervoor dat de niveaus van bepaalde eiwitten fluctueren gedurende 24 uur en vormen zo het klokmechanisme [17]. Dit klokmechanisme van de centrale klok in de hersenen wordt voornamelijk aangestuurd door licht [16]. Hierdoor blijft de centrale klok een ritme van ongeveer 24 uur houden. In afwezigheid van licht volgt de centrale klok zijn 'eigen' ritme wat meestal net iets korter of langer is dan 24 uur. De biologische klok kan ook verstoord raken door snelle veranderingen in het licht (zoals tijdens een vliegreis door verschillende tijdzones). Voor de perifere klokken is naast de aansturing vanuit de centrale klok ook het moment van eten een belangrijke tijdgever [18]. Dit is vooral in metabole organen van groot belang zoals bijv. de lever. Als we eten tijdens de nacht dan is dat van invloed op de perifere klokken in deze organen. Medewerkers die actief zijn tijdens de nacht eten op andere momenten en ontvangen andere lichtblootstelling, dit is verstorend voor de centrale klok en de perifere klokken. Het 24-uurs ritme van de mens kan dan ook verstoord raken tijdens ploegendiensten.

### 2.1.3 *Experimentele modellen voor circadiane verstoring*

Naast de mens, hebben vrijwel alle 'licht-gevoelige' dieren een biologische klok die het ritme van één dag aangeeft, waardoor dieren model kunnen staan in experimentele studies naar circadiane verstoring. Dierexperimentele studies dienen als aanvulling op epidemiologische studies vanwege een aantal factoren:

- weinig heterogeniteit in populatie en blootstelling: dieren zijn genetisch vrijwel identiek en krijgen exact dezelfde blootstelling,
- afwezigheid van confounding factoren: factoren die in epidemiologische studies de relatie tussen blootstelling (ploegendienst) en uitkomst (metabole risicofactoren) kunnen vertekenen, zoals roken, alcoholconsumptie, dieet, kunnen bij dierstudies exact identiek gehouden worden tussen de groepen.
- kortere duur van de studie: ontstaan van chronische aandoeningen en de bijbehorende risicofactoren duurt bij mensen meerdere jaren, soms zelfs tientallen jaren. Deze termijn kan in diermodellen sterk verkort worden.

Dierexperimentele studies worden in veel vakgebieden gebruikt, bijvoorbeeld bij de risicobeoordeling van blootstelling aan (werk gerelateerde) stoffen of straling en zijn zeer geschikt voor het onderzoeken van causaliteit.

Voor het meten van de gezondheidseffecten van circadiane verstoring zijn meerdere dierexperimentele modellen ontwikkeld. Deze modellen veroorzaken op verschillende wijze een verstoring van het normale 24-uurs ritme. Hieronder volgt een overzicht van de meest gebruikte modellen, gerangschikt naar het model dat het dichtst bij de mens ligt.

- **Moment van activiteit:** Het slaap-waak ritme is een belangrijke functionaliteit van de biologische klok. Mensen die in ploegendienst werken dienen op een afwijkend moment van de dag activiteit te vertonen. In dit model wordt dan ook lichamelijke activiteit/ niet slapen tijdens de rustfase, veroorzaakt.
- **Licht verstoring:** Hieronder vallen modellen die gebruik maken van een verandering in lichtblootstelling anders dan continu licht. Voorbeelden hiervan zijn het jet lag protocol waarbij een voorwaartse of achterwaartse verschuiving van het licht plaats vindt of aanpassing van de periode van het ritme (bijv. 20-uurs ritme i.p.v. 24-uurs ritme). Deze groep modellen is erg heterogeen en beïnvloed het circadiane ritme op verschillende manieren.
- **Moment van eten:** Gezien de belangrijke rol van eten als tijdgever, kunnen verandering in het moment van eten gebruikt worden om het circadiane ritme te verstoren. In dit model wordt gemaakt van toegang tot voedsel tijdens een afgebakende periode van de dag, waarbij met name toegang tot voedsel exclusief tijdens de slaapfase zorgt voor een verstoring.
- **Continu licht:** In dit model wordt een organisme blootgesteld aan 24 uur licht per dag voor een variabele periode (dagen tot maanden). Blootstelling aan continu licht verstoort het normale circadiane ritme [19, 20].
- **Endogene verstoring:** Hieronder vallen alle verstoringen van de klok die onomkeerbaar binnenin het lichaam zijn veroorzaakt. Voorbeelden van endogene verstoring zijn uitschakeling van de SCN (de centrale klok) of manipulatie van klokgenen (het onderliggende mechanisme van de biologische klok)



Bovenstaande modellen verschillen in hun mate van humane relevantie voor ploegdienstwerk. Hierbij ligt het model "endogeen" het verst af van de humane situatie. Immers in ploegdienstwerkers is nog steeds een biologische klok aanwezig. Modellen als licht verstoring (met name verschuivingen in lichtblootstelling) en 'moment van activiteit' staan als model dicht bij de ploegdienst situatie. Het 'moment van eten' model, modelleert 1 aspect dat ook bij ploegdienstmedewerkers plaatsvindt (verschuiving van eetpatroon). Echter in het diemodel vindt er een verstoring van het circadiane ritme plaats als gevolg van een verandering in het eetpatroon, terwijl er bij ploegdienstmedewerkers een verandering plaatsvindt in het circadiane ritme en als gevolg daarvan een verschuiving in het eetpatroon.

#### 2.1.4

##### *Risicofactoren voor chronische metabole aandoeningen*

Er zijn een aantal duidelijke risicofactoren geïdentificeerd voor het ontwikkelen van chronische metabole aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2 [12, 14, 21]. Onderzoek naar risicofactoren voor een aandoening biedt een aantal voordelen. Ten eerste zijn risicofactoren eerder zichtbaar in longitudinale studies dan de manifestatie van een aandoening. Overgewicht en een hoge bloeddruk zijn bijvoorbeeld risicofactoren voor hart- en vaatziekten, die zich eerder manifesteren dan de diagnose hart- en vaatziekten. Risicofactoren kunnen dus gebruikt worden als een intermediair eindpunt in onderzoek naar de relatie tussen ploegdienst en metabole aandoeningen. Ten tweede bieden risicofactoren mogelijkheden om interventies te ontwikkelen die de aandoeningen kunnen voorkomen (preventie). Zo kan bijvoorbeeld voorkomen worden dat hart- en vaatziekten ontstaan door in te grijpen op het ontstaan van een hoge bloeddruk.

Voor hart- en vaatziekten en diabetes type 2 zijn onder andere de volgende risicofactoren geïdentificeerd [12, 14, 21]:

- Factoren gerelateerd aan lichaamsgewicht: een hoog lichaamsgewicht is een belangrijke risicofactor voor alle drie de aandoeningen. Hierbij worden ook maten als 'body mass index' (BMI), middel-heup omtrek en vetpercentage gebruikt. De BMI is de verhouding tussen lengte en gewicht (gewicht in kg gedeeld door lengte in centimeters in het kwadraat) en voor de middel-heup omtrek (in centimeters) wordt ofwel, de middel omtrek, of de verhouding tussen middel-heup omtrek genomen. Glucose huishouding: verandering in de glucose huishouding is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van diabetes type 2. Hierbij spelen met name veranderingen in glucose tolerantie en insuline sensitiviteit een rol, waarbij een verlaging van beide processen een risico met zich mee brengt. Glucose tolerantie is de mate waarin het lichaam glucose, die binnenkomt vanuit de voeding, kan verwerken uit het bloed. Wanneer dit minder goed verloopt, nemen de glucose niveaus in het bloed toe, wat een gezondheidsrisico met zich mee brengt (o.a. voor diabetes). Insuline sensitiviteit is een maat voor de gevoeligheid van insuline-receptoren. Bij verlaagde gevoeligheid kan er minder glucose uit het bloed worden opgenomen en zullen ook de niveaus van glucose in het bloed toenemen. Veranderingen in beide processen zijn ook meetbaar als veranderingen in de glucose niveaus, insuline niveaus en HbA1c niveaus. Deze laatste is een afspiegeling van bloed glucose niveaus over de voorafgaande 6-8 weken.

- Lipiden huishouding: verandering in lipiden huishouding is een belangrijke risicofactor voor alle drie de aandoeningen. Hierbij worden voornamelijk de niveaus van cholesterol, triglycerides, vrije vetzuren en HDL/LDL bepaald. Een verhoging van de niveaus van cholesterol, triglycerides, vrije vetzuren, LDL, en een verlaging van het HDL zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Voor cholesterol, HDL en LDL wordt ook regelmatig gekeken naar de ratio tussen deze factoren.
- Bloeddruk: een verhoogde bloeddruk (diastolisch en/of systolisch) is geassocieerd met een hogere kans op het ontstaan van hart- en vaatziekten.

## 2.2 Zoekstrategie literatuuroverzicht

De literatuursearch is uitgevoerd door een informatiespecialist (RIVM) in de databases Medline, Embase, BIOSIS Previews en SciSearch. Doelstelling van de search was om een zo volledig mogelijk overzicht te verkrijgen van de huidige wetenschappelijke literatuur naar de relatie tussen ploegendienstwerk en metabole risicofactoren. De complete zoekstrategie is opgenomen in bijlage 6 (zoekstrategie relatie ploegendienst en metabole risicofactoren) en bijlage 7 (zoekstrategie naar de rol van eten en bewegen). De zoekstrategie naar de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren leverde 1550 publicaties op, hiervan zijn er 43 geïncludeerd. De zoekstrategie naar de invloed van leefstijlfactoren leverde 1136 publicaties op, hiervan zijn er 14 geïncludeerd. De volgende selectiecriteria zijn hiervoor gebruikt:

- 1) wetenschappelijke publicaties na 1993 (20 jaar)
- 2) Engelse of Nederlandse taal
- 3) blootstelling aan ploegendienstwerk (epidemiologische studies) of modellen voor circadiane verstoring zoals beschreven in 2.1.3 (dierexperimentele studies)
- 4) studie design voor epidemiologische studies: longitudinaal (retrospectief of prospectief)
- 5) uitkomstmaat van de studie is minimaal één van onderstaande metabole risicofactoren. Veranderingen in deze uitkomstmaten zijn mogelijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten en diabetes (zie 2.1.4).
  - lichaamsgewicht gerelateerde maten: o.a. gewicht, BMI, vet percentage, middel-heup omtrek
  - glucose huishouding: o.a. glucose niveaus, glucose tolerantie, insuline niveaus, insuline sensitiviteit, HbAc1 niveaus
  - lipiden huishouding: o.a. triglyceriden, cholesterol, vrije vetzuren, HDL, LDL
  - bloeddruk: diastolisch, systolisch

Aangezien dit rapport zich richtte op de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren, zijn studies naar de relatie tussen ploegendienst en chronische aandoeningen (zoals hart- en vaatziekten, diabetes of metabool syndroom) niet meegenomen.

Ondanks deze zoekstrategie kunnen toch nog enkele relevante studies ontbreken. Er is geen sneeuwbal effect toegepast, waarbij referenties van ingesloten studies of reviews zijn gecheckt op mogelijke aanvullende studies. Hierdoor is het mogelijk dat enkele studies ontbreken.

In dit overzicht is niet gekeken naar de kwaliteit van de studies en er is dus ook geen verdere weging toegepast. Doelstelling van dit rapport is om een eerste inventarisatie van de literatuur te verrichten om te bepalen of verder onderzoek

(bijvoorbeeld een systematische review met kwaliteitsanalyse) noodzakelijk is en dus zijn de onderzoeken vooralsnog niet gewogen in termen van kwaliteit.

**Ploegendienst:**

- Ploegendienstmedewerkers werken soms of regelmatig na zeven uur 's avonds en voor zes uur 's ochtends.
- Ploegendienstmedewerkers hebben andere eetpatronen, slaappatronen en lichtblootstelling dan medewerkers die niet in ploegendiensten werken.

**Circadiane ritme:**

- Het lichaam van de mens is ingesteld op een 24-uurs ritme, het circadiane ritme.
- Er zijn veel processen in het lichaam met een 24-uurs ritme (zoals slaap-waak, maar ook hormoonafgifte).
- Werken in ploegendienst verstoort het 24-uurs ritme.
- Verstoringen van het circadiane ritme kunnen gemodelleerd worden in dierexperimentele studies.

**Literatuuroverzicht:**

- Dit rapport bevat een literatuuroverzicht van studies naar de relatie tussen werken in ploegdiensten en metabole risicofactoren, en de mogelijke rol van leefstijl (eten en bewegen)

### 3 Ploegendienst en metabole risicofactoren

Dit hoofdstuk beschrijft longitudinale epidemiologische studies (3.1) en dierexperimentele studies (3.2) waarin het oorzakelijke verband tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren is onderzocht. De metabole risicofactoren zijn ingedeeld in 4 categorieën: lichaamsgewicht gerelateerd, glucose huishouding, lipiden huishouding en bloeddruk. Voor een overzicht van alle risicofactoren zie 2.2. De bevindingen van de studies zijn geclassificeerd als gezondheidsrisico (+), geen effect (0), of beschermend (-). Bij gezondheidsrisico en beschermende effecten werden deze alleen als zodanig geclassificeerd wanneer een significant effect gevonden werd. Een significante toename in lichaamsgewicht is bijvoorbeeld geclassificeerd als een gezondheidsrisico.

#### 3.1 Longitudinale epidemiologische studies

In totaal zijn er 17 longitudinale studies geïncludeerd [Tabel 1 en bijlagen Tabel 1; 22, 23-38]. Van deze 17 studies vinden 12 studies een gezondheidsrisico voor één of meerdere risicofactoren.

*Tabel 1. Longitudinale epidemiologische studies naar de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren.*

Studie	Duur follow-up	Metabole risicofactoren			
		Lichaamsgewicht gerelateerd	Glucose huishouding	Lipiden huishouding	Bloeddruk
Biggy, 2008	1976-2007	+	0	+	0
De Bacquer, 2009	Gemiddeld 6.6 jaar	0	+	+	+
Dochi, 2008	1991-2005	n.v.t.	n.v.t.	+	n.v.t.
Hublin, 2010	1982-2003	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	0
Kubo, 2011	1981-2009	+	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Lin, 2009	2002-2007	+	n.v.t.	n.v.t.	+
Morikawa, 1999	1990-1995	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	+*
Morikawa, 2007	1993-2003	-	0	0	0
Murata, 1999	1986-1996	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	0
Nabe-Nielsen, 2011	2004-2006	0	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Oyama, 2012	Gemiddeld 9.9 jaar	n.v.t.	+	n.v.t.	n.v.t.
Sakata, 2003	1991-2001	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	+
Suwazono, 2009	1991-2005	n.v.t.	+	n.v.t.	n.v.t.
Suwazono, 2008 (Obesity)	1991-2005	+	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Suwazono,	1991-	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	+

2008 (Hypertension)	2005				
Van Amelsvoort, 1999	variabel	+	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Van Amelsvoort, 2004	1 jaar	-	n.v.t.	n.v.t.	-
<b><u>Gezondheids- risico</u></b>		<b>5/9</b>	<b>3/5</b>	<b>3/4</b>	<b>5/10</b>
<b>Geen effect</b>		<b>2/9</b>	<b>2/5</b>	<b>1/4</b>	<b>4/10</b>
<b>Beschermend effect</b>		<b>2/9</b>	<b>0/5</b>	<b>0/4</b>	<b>1/10</b>

+ = gezondheidsrisico effect, 0 = geen effect, - = beschermend effect, n.v.t. = niet onderzocht

\* Alleen onder jonge werknemers (18-29 jaar)

### 3.1.1 *Relatie ploegendienst en lichaamsgewicht gerelateerde factoren*

Er zijn negen studies gevonden die de relatie tussen ploegendienst en lichaamsgewicht gerelateerde factoren hebben onderzocht. Van deze studies rapporteren 5 studies een gezondheidsrisico, 2 studies geen effect en 2 studies een beschermend effect. De studies die een gezondheidsrisico effect laten zien, rapporteren effecten van werken in ploegendienst op lichaamsgewicht [26, 27], BMI [22, 35, 37] en middel-omtrek [37] in verschillende populaties (Nederland, België, Italië, Japan en Taiwan). De follow-up duur in deze studies varieerde van 4 jaar tot 30 jaar. Zo vond de retrospectieve studie van Kubo et al. een significant toegenomen risico voor overgewicht in mannelijke ploegendienstmedewerkers (odds ratio (OR) = 1.14 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1.01-1.28)) na 27 jaar follow-up (n = 920 ploegendienstmedewerkers en 8892 dagwerkers) [26]. Van Amelsvoort et al. vonden een positieve correlatie tussen de duur van ploegendienst en BMI en middel-heup ratio (middel-omtrek) (n = 159 ploegendienstmedewerkers en 105 dagwerkers) [37]. De prospectieve studie van De Bacquer et al., vond weliswaar een verhoogd risico op het ontwikkelen van metabool syndroom (als cluster van een aantal risicofactoren), maar vond geen verhoogde incidentie van een risicovolle middel-omtrek ( $\geq 94$  cm) (OR 1.12 (95%BI: 0.88-1.42)) in Belgische ploegendienstmedewerkers (n = 1529 in totaal) [23]. Drie studies melden geen of een beschermend effect op BMI [29, 31, 38] en middel-omtrek [38] in verschillende populaties (Nederland, Denemarken en Japan) met een follow-up duur van 1 jaar, 2 jaar en 10 jaar. Een meerderheid van de studies vindt dus een gezondheidsrisico voor lichaamsgewicht gerelateerde factoren bij ploegendienst. Echter er zijn ook studies die dit effect niet vinden. Deze discrepantie lijkt niet verklaard te kunnen worden door meegenomen confounding factoren als leeftijd, roken en alcoholconsumptie. Echter er is een grote heterogeniteit in definitie van ploegendienstwerk, alsmede type werk wat mogelijk een verklaring voor discrepantie tussen de studies kan zijn.

### 3.1.2 *Relatie ploegendienst en glucose huishouding*

Er zijn vijf studies gevonden naar de relatie tussen ploegendienst en glucose huishouding. Deze vijf studies lieten echter wisselende resultaten zien: drie studies rapporteerden een gezondheidsrisico en twee studies rapporteerden geen effect van ploegendienst. Bijvoorbeeld, de prospectieve studie van De

Bacquer et al., vond een anderhalf keer zo hoge incidentie van risicovolle glucose niveaus ( $\geq 120$  mg/dl) (OR: 1.56; 95%BI: 1.18-2.05) in Belgische ploegdienstmedewerkers (n = 1529 in totaal) [23] met een mediaan follow-up duur 6.6 jaar. Suwazono et al., vonden een verhoogd risico voor verschillende HbA1c eindpunten:  $\geq 10\%$  toename: OR = 1.35 (95%BI: 1.26-1.44),  $\geq 15\%$  toename: OR = 1.29 (95%BI: 1.19-1.40),  $\geq 20\%$  toename: OR = 1.23 (95%BI: 1.11-1.36),  $\geq 25\%$  toename: OR = 1.19 (95%BI: 1.03-1.36) onder 2885 ploegdienstmedewerkers en 4219 dagwerkers [34]. Een dergelijk effect werd echter niet gevonden in de studie van Morikawa et al., waarbij geen verschillen werden gevonden na 1 jaar in HbA1C tussen ploegdienst en dagdienst medewerkers (n = 1529 in totaal) van een Japanse aluminium fabriek [29]. Het effect van werken in ploegdienst op verschillende aspecten van de glucose huishouding kan dus nog niet eenduidig worden vastgesteld.

### 3.1.3 *Relatie ploegdienst en lipiden huishouding*

Vier studies hebben de relatie tussen ploegdienst en lipiden huishouding onderzocht, waarvan er drie een gezondheidsrisico aantoonen van het werken in ploegdienst. Zo vond de retrospectieve studie van Biggy et al. verhoogde niveaus van cholesterol en triglycerides in een Italiaanse populatie (n = 331 ploegdienstmedewerkers en n = 157 dagwerkers) met een follow-up duur van 30 jaar [22]. De Bacquer et al. vonden een verhoogd risico voor het ontwikkelen van lage HDL waarden ( $< 40$  mg/dl; OR: 1.42 (95%BI: 1.02-1.99)) en Dochi et al. vonden een verhoogd risico voor verschillende cholesterol eindpunten, bijvoorbeeld:  $\geq 20\%$  toename: OR = 1.16 (95%BI: 1.07-1.26),  $\geq 30\%$  toename: OR = 1.11 (95%BI: 0.98-1.25) en  $\geq 40\%$  toename: OR = 1.30 (95%BI: 1.07-1.58) [23, 24]. Deze resultaten werden respectievelijk geobserveerd in een Belgische populatie (follow-up duur gemiddeld 6.6 jaar, n = 1529 in totaal, De Bacquer et al.) en een Japanse populatie (follow-up duur 14 jaar, Dochi et al.). De studie van Morikawa et al. liet weliswaar een hoger totaal cholesterol gehalte zien onder constante ploegdienst medewerkers ten opzichte van de andere werkstatus groepen na 10 jaar, maar het verschil was niet significant ( $p=0.098$ ) [29]. Het aantal studies dat de relatie tussen ploegdienst en lipiden huishouding heeft onderzocht is beperkt, echter de meerderheid van de studies wijst erop dat werken in ploegdienst leidt tot een verstoring van de lipiden huishouding.

### 3.1.4 *Relatie ploegdienst en bloeddruk*

Tien studies hebben de relatie tussen ploegdienst en bloeddruk onderzocht. Er zijn echter grote verschillen tussen resultaten van deze studies. Zo hebben vijf studies onder verschillende populaties (één Belgische en vier Japanse populaties) een gezondheidsrisico gevonden van het werken in ploegdienst [23, 27, 28, 33, 36], terwijl vier andere studies geen effect vonden en één studie zelfs een beschermend effect [22, 25, 29, 30, 38]. Bijvoorbeeld de prospectieve studie van de Bacquer et al. vindt een verhoogd risico op het ontstaan van een verhoogde bloeddruk (systolisch/diastolisch  $\geq 130/85$  mmHG; OR = 1.31 (95%BI: 1.04-1.66)) in Belgische ploegdienstmedewerkers (n = 1529 medewerkers, ploegdienst en dagdienst; mediaan follow-up duur 6.6 jaar) [23]. In Japanse ploegdienstmedewerkers (n = 5338 medewerkers, ploegdienst en dagdienst) werd ook een grotere kans op het ontstaan van verhoogde bloeddruk gevonden na een follow-up duur van 10 jaar (systolische bloeddruk  $\geq 140$  mmHG en/of diastolische bloeddruk  $\geq 90$  mmHG; OR = 1.10 (95%BI: 1.01-1.20)) [33]. Een voorbeeld van de studies die geen effect vonden

is de prospectieve studie van Morikawa et al., waarbij geen verschillen werden gevonden in bloeddruk tussen ploegendienstmedewerkers en dagdienst medewerkers (n = 1529 in totaal) na een follow-up duur van 10 jaar [29]. Op basis van deze inconsistente resultaten kan op dit moment dus nog geen eenduidige conclusie getrokken worden over het effect van werken in ploegendienst op de bloeddruk. De inconsistentie tussen de studies kan mogelijk verklaard worden door de methodiek voor bepaling van bloeddruk, grote heterogeniteit aan ploegendienst schema's en definitie van ploegendienst alsmede het type werk.

### 3.1.5 *Conclusie longitudinale epidemiologische studies*

Van de 17 studies naar het gezondheidseffect van het werken in ploegendienst, hebben de meeste studies het effect onderzocht op lichaamsgewicht en bloeddruk (9 respectievelijk 10 studies). Zes studies hebben gekeken naar het effect van het werken in ploegendienst op de glucose en/of lipiden huishouding. Ruim de helft van de ingesloten studies liet een toename zien in het lichaamsgewicht, of -gerelateerde maat, geassocieerd met het werken in ploegendienst. Het lijkt er dus op dat hier een gezondheidsrisico is. Echter, vanwege heterogeniteit tussen deze studies, en het feit dat een derde van de studies dit gezondheidsrisico niet vond, kan op dit moment nog geen harde conclusie getrokken worden. Hetzelfde geldt feitelijk ook voor de effecten van ploegendienst op de bloeddruk, en glucose- en lipiden huishouding. Verschillen in resultaten tussen de studies kunnen dus mogelijk verklaard worden door de heterogeniteit tussen de studies, met verschillen in definitie van ploegendienst, onderzoekspopulatie, verschillen in analysemethoden waarbij al dan niet voor bepaalde confounding factoren is gecorrigeerd, follow-up duur en wijze van het meten van de uitkomstmaat. Ploegendienst is een breed begrip, dat kan duiden op het werken in de avond, de nacht, onregelmatige werktijden, of het werken in verschillende roosters. Bepaalde roosters zijn mogelijk meer verstorend dan andere roosters, en leiden vervolgens tot een groter gezondheidsrisico. Zo zijn er roosters waarbij er altijd een aantal achtereenvolgende nachtdiensten zijn of waarbij er voorwaarts/achterwaarts geroteerd wordt (bijv. dagdienst-avonddienst-nachtdienst). Meer onderzoek naar het effect van verschillende roosters is hiervoor noodzakelijk. Steeds meer bedrijven zijn overgegaan op Het Nieuwe Werken, waarbij mobiliteit en flexibiliteit in locatie en tijd wordt gestimuleerd. In dit kader is het van belang goed inzicht te krijgen op de effecten van het werken buiten de traditionele reguliere 9:00-17:00 werktijden. Verder spelen mogelijk ook individuele verschillen in 24-uurs ritme een rol. Mensen zijn op basis van voorkeur voor slaaptijden of meest alerte tijdstip van de dag, in te delen in drie chronotypen: ochtendmens, avondmens of gemiddeld type [39]. Mogelijkerwijs is het gezondheidsrisico van ploegendienst afhankelijk is van het chronotype. Tevens zijn er individuele verschillen in leefstijl, waaronder eten en bewegen. In de epidemiologische studies is hier niet altijd rekening mee gehouden (cq voor gecorrigeerd). Op de rol van bewegen en eten wordt in hoofdstuk 4 verder ingegaan.

## 3.2 **Dierexperimentele studies**

In totaal zijn er 30 dierexperimentele studies ingesloten, waarvan er binnen een aantal studies 2 verschillende modellen zijn getest, deze zijn als individuele studies meegenomen (Tabel 2 en bijlage Tabel 2) [19, 20, 40-63]. Deze studies hebben de relatie tussen verstoring van het circadiane ritme, als model voor

ploegdienst, en metabole functie onderzocht. Hiervan hebben 24 studies een gezondheidsrisico voor één of meerdere risicofactoren gevonden. Hieronder worden de 30 studies naar de relatie tussen werken in ploegdienst en metabole risicofactoren per metabole risicofactor besproken.

*Tabel 2: Dierexperimentele studies naar de relatie tussen werken in ploegdienst en metabole risicofactoren per blootstellingsmodel. Hierbij is een onderverdeling gemaakt tussen meer humaan relevante blootstellingsmodellen ('moment van activiteit' en 'licht verstoring') en minder humaan relevante blootstellingsmodellen ('moment van eten', 'continu licht' en 'endogeen').*

Blootstellingsmodel	Metabole risicofactoren			
	Lichaamsgewicht gerelateerd	Glucose huishouding	Lipiden huishouding	Bloeddruk
Moment van activiteit	1/3	2/2	1/2	-
Licht verstoring	3/6	3/3	0/1	-
<b>Tussen totaal</b>	<b>4/9</b>	<b>5/5</b>	<b>1/3</b>	-
Moment van eten	4/10	5/7	4/7	1/1
Continu licht	3/5	4/4	1/1	1/1
Endogeen	3/4	3/4	3/3	1/1
<b>Totaal</b>	<b>14/28</b>	<b>17/20</b>	<b>9/14</b>	<b>3/3</b>

### 3.2.1

#### *Relatie ploegdienst en lichaamsgewicht gerelateerde factoren*

Er zijn 28 studies die de relatie tussen circadiane verstoring en lichaamsgewicht gerelateerde factoren hebben onderzocht. Hiervan hebben 9 studies gebruik gemaakt van een humaan meer relevant blootstellingsmodel. Van deze 9 studies vinden 4 studies een gezondheidsrisico op lichaamsgewicht gerelateerde factoren. In totaal wordt er in 14 studies een gezondheidsrisico geobserveerd. Hierbij worden effecten geobserveerd op lichaamsgewicht [19, 20, 41, 44, 47, 49, 51-54, 57, 60] en vetpercentage [20, 44, 54, 59]. Deze resultaten komen overeen met onze eigen recente bevindingen waarbij muizen die blootgesteld zijn aan chronische jet lag overgewicht vertonen [64]. Er zijn echter ook 14 studies die geen gezondheidsrisico vinden, waarbij opvalt dat een groot deel van deze studies in ratten zijn uitgevoerd (bijlage Tabel 3). Er wordt in 3 van de 12 rattenstudies een gezondheidsrisico gevonden, terwijl in 11 van de 16 muizenstudies een gezondheidsrisico wordt gevonden. Het is mogelijk dat ratten minder gevoelig zijn voor effecten op lichaamsgewicht gerelateerde maten, waarbij effecten wellicht pas zichtbaar worden na een langere blootstelling. Zo vindt een langdurige studie naar lichaamsgewicht bij ratten een effect na 5 maanden blootstelling aan een 'continu licht' model [51; bijlage Tabel 4]. Dit is grofweg te vergelijken met 15 jaar in mensen [65]. Blootstelling aan het 'moment van activiteit' model leidt wel al na korte duur tot een gewichtstoename in ratten [53, 54]. Er zijn dus aanwijzingen dat blootstelling aan circadiane verstoring leidt tot een gezondheidsrisico op gewicht gerelateerde maten, echter geobserveerde effecten lijken afhankelijk van diersoort, type blootstellingsmodel en duur van de blootstelling. Het aantal studies dat gebruik maakt van langdurige blootstelling is beperkt. Dit maakt translatie naar de mens voor deze bevindingen lastig.

### 3.2.2

#### *Relatie ploegdienst en glucose huishouding*

Van de 20 geïncludeerde studies vinden 17 studies een gezondheidsrisico met betrekking tot de glucose huishouding na blootstelling aan een ploegdienstmodel. Hierbij zijn effecten gevonden op glucose niveaus [44-46,



52-54, 59, 63], glucose tolerantie [20, 46, 47, 55, 57], insuline niveaus [44, 49] en insuline sensitiviteit [19, 44, 59, 63]. Er zijn 5 studies geïncludeerd die gebruik hebben gemaakt van een humaan meer relevant blootstellingsmodel en deze observeren allen een gezondheidsrisico effect. Drie studies (moment van eten of endogeen model) vinden geen of een beschermend effect op de glucose huishouding: insuline sensitiviteit [40, 58] en glucose niveaus [62]. Voor twee van deze studies is te verklaren waarom er geen effect werd gevonden: 1) er werd gebruik gemaakt van een endogeen model wat waarschijnlijk niet sterk verstorend is en 2) het ploegendienstmodel maakte gebruik van zowel lichtverstoring als ook manipulatie van het eetpatroon. Het is waarschijnlijk dat veranderingen in eetpatroon een mediator vormt in de relatie tussen ploegendienst en gezondheidsrisico (zie 4.1.2).

Dierexperimentele studies geven duidelijke aanwijzingen dat blootstelling aan een ploegendienstmodel leidt tot een verslechtering van de glucose huishouding. In tegenstelling tot de effecten op lichaamsgewicht gerelateerde factoren, lijken deze effecten niet afhankelijk van diersoort of duur van de blootstelling (bijlagen Tabel 3 en 4). Dit suggereert dat een verstoring van het circadiane ritme, ongeacht hoe deze tot stand komt, leidt tot effecten op de glucose huishouding. Echter, er is nog onvoldoende bewijs vanuit epidemiologische studies voor deze effecten (zie 3.1.2), waardoor het niet vastgesteld kan worden of deze effecten relevant zijn voor de menselijke nachtwerker.

### 3.2.3 *Relatie ploegendienst en lipiden huishouding*

Er zijn 9 studies die een gezondheidsrisico effect van blootstelling aan een ploegendienstmodel lieten zien op de lipiden huishouding. In totaal zijn er 14 studies geïncludeerd die deze relatie hebben onderzocht. Er zijn hierbij slechts 3 studies die gebruik hebben gemaakt van een humaan meer relevant blootstellingsmodel. In deze studies werden effecten gevonden op triglyceriden [45, 47, 60, 62], vrije vetzuren [40, 44, 45] en cholesterol (inclusief HDL/LDL) [45, 47, 60, 62]. Bijvoorbeeld de studie van Hatori et al. vond een toename van ongeveer 50% in cholesterol na blootstelling van ruim 3 maanden aan het 'moment van eten model' [47]. De studie van Turek et al., vond een toename van 18 % in triglycerides en 16 % in cholesterol in dieren met een endogene verstoring van het circadiane ritme op 7-8 maanden leeftijd [60]. Er zijn dus aanwijzingen dat blootstelling aan een ploegendienstmodel leidt tot een gezondheidsrisico met betrekking tot de lipiden huishouding, hierbij lijken er iets vaker gezondheidsrisico's gevonden te worden in ratten en in langdurige studies (bijlagen Tabel 3 en 4).

### 3.2.4 *Relatie ploegendienst en bloeddruk*

De relatie tussen blootstelling aan een ploegendienstmodel en bloeddruk is onderzocht in 3 dierexperimentele studies, waarvan geen studies met een humaan meer relevant blootstellingsmodel. De studies gebruikte een 'endogeen model', 'continu licht model' en een 'moment van eten model'. De effecten werden geobserveerd in zowel ratten als muizen en na kortdurende en langdurende blootstelling (bijlagen Tabel 3 en 4). Echter gezien het lage aantal studies is de conclusie dat ploegendienst leidt tot een gezondheidsrisico voor verhoogde bloeddruk nog geen zekerheid.

### 3.2.5 *Conclusie dierexperimentele studies*

De helft van de dierexperimentele studies vindt aanwijzingen voor een relatie tussen blootstelling aan een ploegendienstmodel en lichaamsgewicht

gerelateerde factoren. Een grote meerderheid van de studies vindt deze relatie voor de andere metabole risicofactoren (glucose huishouding, lipiden huishouding en bloeddruk). Factoren als type model, diersoort en duur van de blootstelling hebben mogelijk een invloed op de onderzochte relaties. Voornamelijk bij lichaamsgewicht gerelateerde maten lijkt dit het geval. Zo worden bij ratten alleen na langdurige blootstelling effecten op lichaamsgewicht gevonden. Gezien het lage aantal langdurige studies is het nog niet mogelijk om eenduidige conclusies daaruit te halen. Langdurige studies zijn relevanter voor de humane situatie waarbij mensen vaak meerdere jaren in ploegdiensten werken. Voor de andere uitkomstmaten zijn er tevens maar weinig langdurige studies gedaan, hier is dus voor alle uitkomstmaten behoefte aan. Tevens is er een grote variatie in modellen voor circadiane verstoring. Om de resultaten uit dierexperimenteel onderzoek te kunnen vertalen naar ploegdienstmedewerkers is het van belang om humaan relevante modellen te gebruiken (zie 2.1.3). Deze studies zullen namelijk beter weergeven wat er in ploegdienstmedewerkers gebeurt.

- Het merendeel van de longitudinale epidemiologische studies en dierexperimentele studies vindt een gezondheidsrisico als gevolg van werken in ploegdienst. Echter er is ook een substantieel aantal studies dat deze relatie niet vindt.
- Deze discrepantie wordt waarschijnlijk verklaard door een grote heterogeniteit in blootstelling (type ploegdienst), studiepopulatie en confounding factoren (zoals roken, familiegeschiedenis)
- Er is behoefte aan longitudinale epidemiologische studies waarin meer informatie verwerkt wordt met betrekking tot blootstelling, chronotype en confounding factoren.
- Er is tevens behoefte aan dierexperimentele studies die gebruik maken van langdurige blootstelling aan een humaan relevant model voor ploegdienst.

## 4 Rol van leefstijlfactoren eten en bewegen

Dit hoofdstuk beschrijft de rol van eten en bewegen in de relatie tussen werken in ploegdienst en metabole risicofactoren. Van beide leefstijlfactoren is bekend dat ze van invloed zijn op metabole risicofactoren [voorbeelden zie 66, 67]. Het is dus mogelijk dat het werken in ploegdienst een gezondheidsrisico vormt via veranderingen in eetgedrag en/of lichamelijke activiteit. In dit hoofdstuk wordt beschreven wat er vanuit de wetenschappelijke literatuur bekend is over deze mogelijke betrokkenheid. Hierbij is een grote diversiteit aan onderzoeken ingesloten. Naast onderscheid tussen dierexperimentele en epidemiologische studies, zijn binnen de laatste categorie zowel cross-sectionele en longitudinale observationele studies als interventie studies ingesloten. Deze onderzoeken tezamen geven een indruk over de beschikbare literatuur op dit terrein alsmede over de mogelijke rol van bewegen en eten in de relatie tussen het werken in ploegdienst en metabole risicofactoren.

### 4.1 Ploegdienst en eetgedrag

Eetgedrag is een belangrijke factor bij het ontstaan van chronische metabole aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2 [12-15]. Hierbij spelen mogelijk meerdere facetten van eetgedrag een rol, zoals inname van calorieën, moment en frequentie van eten of voeding samenstelling.

#### 4.1.1 *Ploegdienst en dagelijkse inname van calorieën*

Het werken in ploegdienst lijkt geen associatie te vertonen met veranderingen in de hoeveelheid calorieën die dagelijks gegeten wordt in zeven studies [zie bijlage Tabel 5; 68, 69-74]. Een afname in de hoeveelheid geconsumeerde calorieën wordt gerapporteerd door één studie [75]. Deze bevinding wordt ook ondersteund door dierexperimenteel onderzoek. Verstoring van het normale 24-uurs ritme heeft in 15 van de 20 dierexperimentele studies geen effect op de mate van voedselconsumptie (zie bijlage Tabel 2) [19, 20, 40-45, 49-55, 57-63].

#### 4.1.2 *Ploegdienst en moment van eten*

Er zijn zes studies gevonden die hebben gekeken of het moment van eten veranderd is in ploegdienstmedewerkers [zie bijlage Tabel 5; 68, 69, 70, 72, 73, 75]. Ploegdienstmedewerkers eten over het algemeen meer tijdens de avond- en nachturen in vergelijking met niet-ploegdienstmedewerkers. Hetzelfde patroon wordt geobserveerd in dierexperimentele studies, waarbij verstoring er toe leidt dat dieren relatief meer eten tijdens de nacht [8 van de 9 studies, zie bijlage Tabel 2; 19, 20, 40, 42, 44, 53, 55, 60]. Een aantal dierexperimentele interventiestudies laat zien dat de effecten op o.a. lichaamsgewicht en glucose huishouding voorkomen kunnen worden door dieren alleen te laten eten gedurende de actieve fase [20, 53, 55]. Een dergelijke drastische interventie, helemaal niet eten tijdens de ploegdienst, is weliswaar niet geschikt voor ploegdienstmedewerkers, maar het geeft wel aan dat het moment van eten een mogelijke verklaring kan bieden voor gezondheidsrisico's als gevolg van ploegdienst. Veranderingen in moment van eten zijn met name van invloed op de perifere klok (bijv. in de lever). Mogelijkerwijs spelen deze veranderingen een rol in het ontstaan van de metabole veranderingen. In de

toekomst dient de effectiviteit van subtielere interventies nader onderzocht te worden.

#### 4.1.3 *Ploegendienst en frequentie van eten*

Drie studies hebben onderzocht of het werken in ploegendienst gepaard gaat met een andere frequentie van eten ten opzichte van dagwerkers. Twee studies vonden dat er vaker gegeten werd door ploegendienstmedewerkers [69, 70]. Echter de derde studie laat geen effect zien op de frequentie van eten in ploegendienst medewerkers [76]. Vanwege het geringe aantal studies en de wisselende resultaten, kan op dit moment nog geen eenduidige conclusie getrokken worden over de mogelijke rol van frequentie van eten in de relatie tussen ploegendienst en metabole risicofactoren.

#### 4.1.4 *Ploegendienst en voeding samenstelling*

Zes studies hebben gekeken in hoeverre ploegendienst samengaat met een bepaalde voeding samenstelling. Geen enkele studie kon echter een dergelijk verband vinden. De hoeveelheid koolhydraten, vetten, suikers en eiwit in het dieet van ploegendienstmedewerkers was niet anders dan in het dieet van niet-ploegendienstmedewerkers [6 van de 6 studies, zie bijlagen Tabel 5; 68, 70, 72-74, 76]. Het lijkt er dus op dat de samenstelling van voeding niet direct een antwoord biedt voor de gezondheidsrisico's van ploegendienst medewerkers.

#### 4.1.5 *Ploegendienst en het effect van eten op glucose/lipide huishouding*

Na een maaltijd veranderen er verschillende processen die onderdeel zijn van de glucose/lipiden huishouding. Dit is een normale respons op de toegenomen beschikbaarheid van verschillende voedingsstoffen in het bloed (zoals bijv. glucose). Deze respons varieert echter gedurende de dag. Zo neemt de hoeveelheid triacylglycerol meer toe als een maaltijd tijdens de nacht gegeten wordt [77]. Veranderingen in de respons van glucose/lipiden huishouding zijn ook geobserveerd in ploegendienstwerkers. Zo leidt een maaltijd om 23.30 tot de hoogste toename in insuline en glucose [78]. Eten tijdens de nacht leidt ook tot een extra toename van cholesterol in het bloed [73].

Dierexperimenteel onderzoek laat soortgelijke resultaten zien: veranderingen in glucose en lipide huishouding na een nachtelijke maaltijd [54, 55]. Tevens laten dierstudies zien dat er bij verstoring van het normale 24-uursritme ook verstoring optreedt in het 24-uurs ritme van verschillende glucose en lipiden gerelateerde stoffen [19, 40, 45, 53, 62]. Er zijn dus aanwijzingen dat ploegendienst leidt tot veranderingen in de response van glucose/lipiden huishouding op een maaltijd. Deze effecten hebben een sterke samenhang met de veranderingen in het moment van eten (zie 4.1.1).

#### 4.1.6 *Conclusie ploegendienst en eetgedrag*

Op basis van de ingesloten studies kan de conclusie worden getrokken dat het werken in ploegendienst gepaard gaat met een andere timing van eten dan dagwerkers, maar dat de hoeveelheid energie-inname hierbij niet anders is. Het is nog onduidelijk of het werken in ploegendienst samengaat met een andere frequentie van eten. De response van glucose en lipiden gerelateerde stoffen is (in associatie met veranderingen in het moment van eten) tevens veranderd. Gezien de diversiteit in type studies die op de rol van eten onder ploegendienstmedewerkers zijn verricht, wordt aanbevolen nader onderzoek te verrichten, ten einde beleid of maatregelen te ontwikkelen. Ook is van belang de

kwaliteit van de onderzoeken mee te nemen, zoals de wijze van meting (objectief versus zelf gerapporteerd) aangezien dit van invloed kan zijn op de resultaten. Voor meer specifieke aanbevelingen zie hoofdstuk 5.

## 4.2 Ploegendienst en lichamelijke activiteit

Naast eetgedrag is ook lichamelijke activiteit een belangrijke factor bij het ontstaan van chronische metabole aandoeningen, waaronder hart- en vaatziekten en diabetes type 2 [12-15]. Hierbij zijn verschillende facetten mogelijk betrokken, zoals de totale hoeveelheid lichamelijke activiteit, moment van lichamelijke activiteit, en intensiteit van lichamelijke activiteit.

### 4.2.1 *Ploegendienst en dagelijkse hoeveelheid lichamelijke activiteit*

Er is een beperkt aantal studies verricht naar de rol van lichamelijke activiteit in de relatie tussen werken in ploegendienst en het gezondheidsrisico (bijlage Tabel 5). Eén studie laat zien dat ploegendienstmedewerkers meer dagelijkse lichamelijke activiteit rapporteren dan medewerkers die alleen overdag werken [70]. Een andere studie rapporteert dat ploegendienstwerkers tijdens de avonddienst minder lichamelijke activiteit hebben [79], echter dit zal sterk afhankelijk zijn van het type werk. De rol van lichamelijke activiteit in het ontstaan van gezondheidsrisico's in ploegendienstmedewerkers is dus nog erg onduidelijk en behoeft nader onderzoek. Dierexperimentele studies suggereren dat er geen effect is van verstoring in het normale 24-uurs ritme op de dagelijkse lichamelijke activiteit [7 van de 10 studies, zie ook bijlagen Tabel 2; 41, 42-44, 46, 56, 58-60]. Echter een dierexperimentele interventie studie laat wel zien dat verplichte herhaaldelijke lichamelijke activiteit de effecten van circadiane verstoring op lichaamsgewicht kan voorkomen [80]. Een recente studie in mensen heeft ook laten zien dat interventies via lichamelijke activiteit effectief en haalbaar zijn [81, 82].

### 4.2.2 *Ploegendienst en moment/intensiteit van lichamelijke activiteit*

Er zijn geen studies gevonden die onderzocht hebben of het moment van lichamelijke activiteit of intensiteit van lichamelijke activiteit een rol speelt in ploegendienst. Een studie van Fullick et al. laat wel zien dat lichamelijke activiteit vroeg in de avond de bloeddruk tijdens de nacht verlaagt in gezonde proefpersonen [83]. Echter hierbij is alleen gekeken naar een acuut effect (dezelfde nacht) en dit is niet vergeleken met activiteit en bloeddruk gedurende de dag.

Het is dus nog onduidelijk of het moment of de intensiteit van bewegen een rol speelt bij de relatie tussen ploegendienstwerk en metabole risicofactoren. Voor de ontwikkeling van interventies is het dus van belang in kaart te brengen welke activiteiten (intensiteit) op welk moment van de dag (on) gunstig zijn.

### 4.2.3 *Conclusies ploegendienst en lichamelijke activiteit*

Er zijn nauwelijks studies die opheldering geven over de mogelijke betrokkenheid van lichamelijke activiteit in de relatie tussen ploegendienst en risico's op metabole aandoeningen. Hier ligt duidelijk nog een kennishiaat.

#### **Eetgedrag**

- Het moment van eten lijkt een verklarende rol te spelen in de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren
- De totale hoeveelheid energie inname lijkt niet te veranderen bij het

werken in ploegendienst. Onduidelijk is nog in hoeverre ploegendienst leidt tot vaker (maar dan minder energie inname per keer) eten. Er is voornamelijk onderzoek nodig naar de effectiviteit en haalbaarheid van interventies gericht op het moment van eten in ploegendienstmedewerkers.

**Lichamelijke activiteit**

- Er is nog weinig bekend over de rol van lichamelijke activiteit in de relatie tussen werken in ploegendienst metabole risicofactoren
- Uit dieronderzoek blijkt dat interventies gericht op lichamelijke activiteit de circadiane verstoring voorkomt/beperkt bij ploegendienst. Toekomstig onderzoek in mensen zal zich moeten richten op het bepalen van de hoeveelheid en intensiteit lichamelijke activiteit en de effectiviteit en haalbaarheid van mogelijke interventies.

## 5 Conclusies en aanbevelingen

### 5.1 Conclusies literatuuroverzicht

#### 5.1.1 *Ploegendienst en metabole risicofactoren*

Het literatuuroverzicht in dit rapport bevat wetenschappelijke studies naar de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren. Metabole risicofactoren zijn van essentieel belang bij de ontwikkeling van een aantal chronische ziekten, zoals hart- en vaatziekten en diabetes type 2. Kennis over de metabole gezondheidseffecten van ploegendienst is nodig om beleid en maatregelen te ontwikkelen ter preventie van chronische (metabole) ziekten onder ploegendienst medewerkers.

Op dit moment is er nog geen consistent beeld in de wetenschappelijke literatuur (epidemiologische en dierexperimentele studies) over de relatie tussen werken in ploegendiensten en metabole risicofactoren. Echter er zijn aanwijzingen dat werken in ploegendienst mogelijk leidt tot een hoger risico op risicofactoren voor chronische metabole aandoeningen waaronder hart- en vaatziekten en diabetes type 2.

#### 5.1.2 *Rol van leefstijlfactoren eten en bewegen*

Er zijn aanwijzingen dat leefstijlgedrag, zoals bewegen en eten, geassocieerd is met ploegendienst. Bovendien is bekend dat een ongezonde leefstijl leidt tot diverse negatieve gezondheidseffecten, zoals overgewicht, glucose verstoring, metabool syndroom, diabetes type 2, en hart- en vaatziekten. Voor het ontwikkelen van beleid en maatregelen om de metabole gezondheidsrisico's onder ploegendienstmedewerkers te verminderen, biedt leefstijlgedrag mogelijk de oplossing, omdat dit gedrag te beïnvloeden is. Vanwege deze reden is in het huidige rapport een literatuuroverzicht gemaakt van de wetenschappelijke literatuur op dit gebied. Dit overzicht geeft aanwijzingen dat er geen veranderingen zijn in ploegendienstmedewerkers met betrekking tot hoeveelheid eten en dieetsamenstelling, maar wel verschillen in het moment van eten ten opzichte van niet-ploegendienstmedewerkers. In combinatie met de informatie vanuit dierexperimenteel onderzoek wijst dit erop dat het moment van eten een verklarende rol lijkt te spelen in de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren. Ondanks dat er aanwijzingen zijn dat ploegendienstmedewerkers minder bewegen dan dagwerkers, is het onderzoek naar het moment en intensiteit van bewegen zeer schaars. Ook is de rol van eten en bewegen in de relatie tussen ploegendienst en metabole risico's onbekend en ligt hier een vraag voor toekomstig onderzoek.

### 5.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

#### 5.2.1 *Relatie tussen werken in ploegendienst en metabole functies*

Het overzicht gepresenteerd in dit rapport biedt voldoende aanwijzingen voor een metabole gezondheidsrisico als gevolg van ploegendienst om vervolgonderzoek aan te bevelen. Hierbij heeft een uitgebreide systematische review prioriteit, waarbij ook een kwaliteitsanalyse meegenomen wordt. Toevoeging van een kwaliteitsanalyse kan zorgen voor een meer valide conclusie over deze relatie. Verder is er behoefte aan epidemiologische studies waarin:

- 1) Ploegendienst beter gemeten en gemanipuleerd wordt (bijv. d.m.v. roosters, werkritmes, of het Nieuwe werken) en waarin circadiane verstoring beter gemeten wordt, bijvoorbeeld door betere biomarkers van verstoring.
- 2) Chronotype wordt gemeten en wordt meegenomen in de analyses.
- 3) Mogelijk vertekenende factoren worden gemeten en meegenomen in de analyse.
- 4) Leefstijlfactoren ook als mediators (verklarende, oorzakelijke factoren) in de relatie tussen circadiane verstoring en metabole risicofactoren worden meegenomen.

Voor dierexperimentele studies is er met name behoefte aan studies met een blootstellingsmodel dat zo relevant mogelijk is voor de humane situatie en met een langdurige blootstelling. Voor de uitkomstmaat bloeddruk zijn relatief weinig studies beschikbaar, dus het is van belang dat meer dierexperimentele studies deze uitkomstmaat gaan includeren.

### 5.2.2 *Leefstijlfactoren*

Het huidige literatuuroverzicht laat zien dat er een schaarste is aan onderzoek over eten en bewegen in de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren. Met name voor de rol van lichamelijke activiteit is nog nauwelijks iets bekend en hier zal toekomstig onderzoek zich op moeten richten. Voor het aspect "moment van eten" zijn een aantal epidemiologische en dierexperimentele studies die wijzen op een verklarende rol in de relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren. Om een mogelijke interventie te ontwikkelen is van belang dat eerst in een cohort ploegendienstmedewerkers bepaald wordt wat een mogelijk haalbare interventie is. Deze mogelijke interventies kunnen dan als eerste op effectiviteit getest worden in dierexperimentele studies aangezien dat een tijds winst oplevert. De meest veelbelovende interventies dienen dan gevalideerd te worden in ploegendienstmedewerkers.

### 5.2.3 *Biomarkers voor verstoring*

Het onderzoek naar de causale relatie tussen werken in ploegendienst en metabole risicofactoren, alsmede het onderzoek naar de onderliggende mechanismen en mogelijke interventies wordt belemmerd doordat dit zeer langdurige studies zijn: het ontstaan van ziekten wordt pas na lange tijd zichtbaar. Het gebruiken van risicofactoren voor deze aandoeningen levert al een verkorting op van de studie duur, echter dit zijn nog steeds studies van meerdere jaren. Een andere manier waarop het onderzoek zou versneld kunnen worden is door de identificatie van goede biomarkers voor chronische verstoring van het circadiane ritme. Huidige markers om bij een individu te bepalen of het circadiane ritme verstoord wordt, zijn melatonine, cortisol en lichaamstemperatuur. Echter dit zijn geen markers voor chronische verstoring en de relatie van deze markers met gezondheid is dan ook beperkt. Er zijn betere markers nodig om individuele verschillen te meten: bij wie is het circadiane ritme verstoord en bij wie niet? Hiervoor is een combinatie van dierexperimenteel en humaan onderzoek noodzakelijk. Goede biomarkers kunnen dan ingezet worden om de gezondheidsrisico's van ploegendienst sneller en nauwkeuriger in kaart te brengen. Tevens kunnen mogelijke interventies (aanpassingen roosters of leefstijl) die mogelijk het gezondheidsrisico van ploegendienst verminderen sneller en nauwkeuriger getest worden.



## 6 Referenties

1. CBS, *CBS Statline Beroepsbevolking; regeling werktijden 2013*. 2013:  
<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=71959ned&D1=1-7&D2=0&D3=a&D4=a&VW=T>.
2. Wang, X.S., et al., *Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence*. *Occup Med (Lond)*, 2011. **61**(2): p. 78-89.
3. Gezondheidsraad, *Nachtwerk en bostkanker: een oorzakelijk verband?* 2006: Den Haag.
4. IARC, in *Monograph Volume 98: painting, firefighting, and shiftwork*, I.W.g.o.t.e.o.C.R.t. humans, Editor. 2010.
5. Esquirol, Y., et al., *Shift work and cardiovascular risk factors: New knowledge from the past decade*. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2011. **104**(12): p. 636-668.
6. Rodenburg, W.v.D., K.C.G.; Eysink, P.E.D.; van Amsterdam, J.G.C.; Proper, K.I.; Steeg, H., *Nachtwerk en gezondheidseffecten*, in *RIVM rapport*. 2011, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
7. Kamdar, B.B., et al., *Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. **138**(1): p. 291-301.
8. Yong, M. and M. Nasterlack, *Shift work and cancer: state of science and practical consequences*. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2012. **63**(2): p. 153-60.
9. Leonardi, G.C., et al., *Correlation of the risk of breast cancer and disruption of the circadian rhythm (Review)*. *Oncol Rep*, 2012. **28**(2): p. 418-28.
10. Sigurdardottir, L.G., et al., *Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. **21**(7): p. 1002-11.
11. Gommer, A.M.P., M.J.J.C., *Welke ziekten hebben de hoogste prevalentie?*, in *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. 2010, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl).
12. Carnethon, M.R., et al., *Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(11): p. 2707-15.
13. Smith, S.C., Jr., et al., *AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. *Circulation*, 2001. **104**(13): p. 1577-9.
14. Smith, S.C., Jr., et al., *Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke)*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(22): p. 2343-8.

15. Redberg, R.F., et al., *ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(14): p. 1364-405.
16. Dibner, C., U. Schibler, and U. Albrecht, *The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks*. *Annu Rev Physiol*, 2010. **72**: p. 517-49.
17. Hastings, M.H., et al., *Entrainment of the circadian system of mammals by nonphotic cues*. *Chronobiol Int*, 1998. **15**(5): p. 425-45.
18. Patton, D.F. and R.E. Mistlberger, *Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms*. *Front Neurosci*, 2013. **7**: p. 185.
19. Coomans, C.P., et al., *Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity*. *FASEB J*, 2013. **27**(4): p. 1721-32.
20. Fonken, L.K., et al., *Light at night increases body mass by shifting the time of food intake*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(43): p. 18664-9.
21. Haffner, S.M., *Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors*. *Diabetes Care*, 1998. **21 Suppl 3**: p. C3-6.
22. Biggi, N., et al., *Metabolic syndrome in permanent night workers*. *Chronobiol Int*, 2008. **25**(2): p. 443-54.
23. De Bacquer, D., et al., *Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study*. *Int J Epidemiol*, 2009. **38**(3): p. 848-54.
24. Dochi, M., et al., *Shift work is a risk factor for increased total cholesterol level: a 14-year prospective cohort study in 6886 male workers*. *Occup Environ Med*, 2009. **66**(9): p. 592-7.
25. Hublin, C., et al., *Shift-work and cardiovascular disease: a population-based 22-year follow-up study*. *Eur J Epidemiol*, 2010. **25**(5): p. 315-23.
26. Kubo, T., et al., *Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan*. *Occup Environ Med*, 2011. **68**(5): p. 327-31.
27. Lin, Y.C., T.J. Hsiao, and P.C. Chen, *Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up*. *Chronobiol Int*, 2009. **26**(4): p. 740-55.
28. Morikawa, Y., et al., *Relationship between shift work and onset of hypertension in a cohort of manual workers*. *Scand J Work Environ Health*, 1999. **25**(2): p. 100-4.
29. Morikawa, Y., et al., *Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters*. *Scand J Work Environ Health*, 2007. **33**(1): p. 45-50.

30. Murata, K., E. Yano, and T. Shinozaki, *Impact of shift work on cardiovascular functions in a 10-year follow-up study*. Scand J Work Environ Health, 1999. **25**(3): p. 272-7.
31. Nabe-Nielsen, K., et al., *Shiftwork and changes in health behaviors*. J Occup Environ Med, 2011. **53**(12): p. 1413-7.
32. Oyama, I., et al., *Retrospective cohort study of the risk of impaired glucose tolerance among shift workers*. Scand J Work Environ Health, 2012. **38**(4): p. 337-42.
33. Sakata, K., et al., *The relationship between shift work and the onset of hypertension in male Japanese workers*. J Occup Environ Med, 2003. **45**(9): p. 1002-6.
34. Suwazono, Y., et al., *Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers*. Chronobiol Int, 2009. **26**(5): p. 926-41.
35. Suwazono, Y., et al., *A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers*. Obesity, 2008. **16**(8): p. 1887-93.
36. Suwazono, Y., et al., *Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: a 14-year historical cohort study*. Hypertension, 2008. **52**(3): p. 581-6.
37. van Amelsvoort, L.G., E.G. Schouten, and F.J. Kok, *Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(9): p. 973-8.
38. van Amelsvoort, L.G., E.G. Schouten, and F.J. Kok, *Impact of one year of shift work on cardiovascular disease risk factors*. J Occup Environ Med, 2004. **46**(7): p. 699-706.
39. Wittmann, M., et al., *Social jetlag: misalignment of biological and social time*. Chronobiol Int, 2006. **23**(1-2): p. 497-509.
40. Alenghat, T., et al., *Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology*. Nature, 2008. **456**(7224): p. 997-1000.
41. Arble, D.M., et al., *Circadian timing of food intake contributes to weight gain*. Obesity, 2009. **17**(11): p. 2100-2.
42. Barclay, J.L., et al., *Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork*. PLoS ONE, 2012. **7**(5): p. e37150.
43. Bartol-Munier, I., et al., *Combined effects of high-fat feeding and circadian desynchronization*. Int J Obes, 2006. **30**(1): p. 60-7.
44. Coomans, C.P., et al., *The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity*. Diabetes, 2013. **62**(4): p. 1102-8.
45. Dauchy, R.T., et al., *Dark-phase light contamination disrupts circadian rhythms in plasma measures of endocrine physiology and metabolism in rats*. Comp Med, 2010. **60**(5): p. 348-56.
46. Gale, J.E., et al., *Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction*. J Biol Rhythms, 2011. **26**(5): p. 423-33.
47. Hatori, M., et al., *Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet*. Cell Metab, 2012. **15**(6): p. 848-60.
48. Jang, H., et al., *Feeding period restriction alters the expression of peripheral circadian rhythm genes without changing body weight in mice*. PLoS ONE, 2012. **7**(11): p. e49993.

49. Karatsoreos, I.N., et al., *Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(4): p. 1657-62.
50. Murphy, H.M., C.H. Wideman, and G.R. Nadzam, *A laboratory animal model of human shift work*. Integr Physiol Behav Sci, 2003. **38**(4): p. 316-28.
51. Natelson, B.H., et al., *Effect of life in a constant light environment on the course of hypertension in Dahl rats*. Physiol Behav, 1993. **53**(6): p. 1219-22.
52. Oishi, K., *Disrupted light-dark cycle induces obesity with hyperglycemia in genetically intact animals*. Neuroendocrinol Lett, 2009. **30**(4): p. 458-61.
53. Salgado-Delgado, R., et al., *Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats*. Neuroscience, 2008. **154**(3): p. 922-31.
54. Salgado-Delgado, R., et al., *Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work*. Endocrinology, 2010. **151**(3): p. 1019-29.
55. Salgado-Delgado, R.C., et al., *Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats*. PLoS ONE, 2013. **8**(4): p. e60052.
56. Sano, H., et al., *Effects of suprachiasmatic lesions on circadian rhythms of blood pressure, heart rate and locomotor activity in the rat*. Jpn Circ J, 1995. **59**(8): p. 565-73.
57. Senador, D., et al., *Effects of restricted fructose access on body weight and blood pressure circadian rhythms*. Exp Diabetes Res, 2012. **2012**: p. 459087.
58. Sherman, H., et al., *Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity*. FASEB J, 2012. **26**(8): p. 3493-502.
59. Shi, S.Q., et al., *Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity*. Curr Biol, 2013. **23**(5): p. 372-81.
60. Turek, F.W., et al., *Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice*. Science, 2005. **308**(5724): p. 1043-5.
61. Vilaplana, J., et al., *Influence of period length of light/dark cycles on the body weight and food intake of young rats*. Physiol Behav, 1995. **58**(1): p. 9-13.
62. Yamajuku, D., et al., *Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock*. Circ Res, 2009. **105**(6): p. 545-8.
63. Yoon, J.A., et al., *Meal time shift disturbs circadian rhythmicity along with metabolic and behavioral alterations in mice*. PLoS ONE, 2012. **7**(8): p. e44053.
64. Van Dycke, K.C.G.R., W.; van Kerkhof, L.W.M.; Pennings, J.L.A.; Oostrom, C.T.M.; van der Horst, G.T.J.; van Steeg, H., *Chronic jet lag promotes tumorigenesis in a humanized Li-Fraumeni mouse model for breast cancer*. 2013, in preparation.
65. Sengupta, P., *The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's*. Int J Prev Med, 2013. **4**(6): p. 624-30.
66. van Baak, M.A., *Nutrition as a link between obesity and cardiovascular disease: how can we stop the obesity epidemic?* Thromb Haemost, 2013. **110**(4): p. 689-96.

67. Mann, S., et al., *Changes in Insulin Sensitivity in Response to Different Modalities of Exercise: a review of the evidence.* Diabetes Metab Res Rev, 2013.
68. de Assis, M.A., et al., *Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload.* Appetite, 2003. **40**(2): p. 175-83.
69. de Assis, M.A., et al., *Meals, snacks and food choices in Brazilian shift workers with high energy expenditure.* J Hum Nutr Diet, 2003. **16**(4): p. 283-9.
70. Esquirol, Y., et al., *Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms.* Chronobiol Int, 2009. **26**(3): p. 544-59.
71. Gonnissen, H.K.J., et al., *Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones.* American Journal of Clinical Nutrition, 2012. **96**(4): p. 689-697.
72. Lennernas, M., T. Akerstedt, and L. Hambræus, *Nocturnal eating and serum cholesterol of three-shift workers.* Scand J Work Environ Health, 1994. **20**(6): p. 401-6.
73. Lennernas, M., L. Hambræus, and T. Akerstedt, *Shift related dietary intake in day and shift workers.* Appetite, 1995. **25**(3): p. 253-65.
74. Pasqua, I.C. and C.R. Moreno, *The nutritional status and eating habits of shift workers: a chronobiological approach.* Chronobiol Int, 2004. **21**(6): p. 949-60.
75. Sudo, N. and R. Ohtsuka, *Nutrient intake among female shift workers in a computer factory in Japan.* Int J Food Sci Nutr, 2001. **52**(4): p. 367-78.
76. Lennernas, M.A., L. Hambræus, and T. Akerstedt, *Nutrition and shiftwork: the use of meal classification as a new tool for qualitative/quantitative evaluation of dietary intake in shiftworkers.* Ergonomics, 1993. **36**(1-3): p. 247-54.
77. Al-Naimi, S., et al., *Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work.* Chronobiol Int, 2004. **21**(6): p. 937-47.
78. Knutsson, A., et al., *Postprandial responses of glucose, insulin and triglycerides: influence of the timing of meal intake during night work.* Nutr Health, 2002. **16**(2): p. 133-41.
79. Kawada, T., et al., *Activity and sleeping time monitored by an accelerometer in rotating shift workers.* Work, 2008. **30**(2): p. 157-160.
80. Tsai, L.L. and Y.C. Tsai, *The effect of scheduled forced wheel activity on body weight in male F344 rats undergoing chronic circadian desynchronization.* Int J Obes, 2007. **31**(9): p. 1368-77.
81. Morgan, P.J., et al., *Efficacy of a workplace-based weight loss program for overweight male shift workers: the Workplace POWER (Preventing Obesity Without Eating like a Rabbit) randomized controlled trial.* Prev Med, 2011. **52**(5): p. 317-25.
82. Morgan, P.J., et al., *The impact of a workplace-based weight loss program on work-related outcomes in overweight male shift workers.* J Occup Environ Med, 2012. **54**(2): p. 122-7.
83. Fullick, S., et al., *Prior exercise lowers blood pressure during simulated night-work with different meal schedules.* Am J Hypertens, 2009. **22**(8): p. 835-41.

## 7 Bijlagen

De bijlagen van dit rapport zijn als aparte PDF beschikbaar.  
[www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlagen110016001.pdf](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlagen110016001.pdf)

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)