

Wpływ pracy zmianowej na wystąpienie zmian patofizjologicznych — przegląd literatury

The impact of shift work on the occurrence of pathophysiological changes — a literature review

Agnieszka Kuleta

Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,
Rejonowa Stacja Pogotowia Ratunkowego
w Poznaniu

STRESZCZENIE

Praca zmianowa i związany z nią styl życia powodują zaburzenia rytmu okołodobowego. Rytm okołodobowy pełni w organizmie wiele ważnych funkcji — bierze na przykład udział w regulacji ciśnienia tętniczego (BP) i temperatury ciała, w szybkości pracy serca, w ekspresji genów oraz w syntezie hormonów. Regulatorami rytmu są tak zwane geny zegarowe oraz melatonina. Wykonywanie obowiązków zawodowych w nocy powoduje zaburzenia w syntezie melatoniny. Praca w porze nocnej oraz jej długi czas mogą powodować powstawanie wielu chorób przewlekłych, jak na przykład cukrzyca typu 2 (DM2), nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz procesów nowotworowych. Przytoczone w niniejszej pracy dane z literatury dowodzą, że osoby pracujące o 11 godzin tygodniowo więcej, czyli na ponad jeden etat, wykazują o 3,7 raza większe ryzyko zachorowania na DM2 oraz o 29% na nadciśnienie tętnicze. Długoletnia praca w systemie zmianowym, w tym szczególnie praca w porze nocnej i związane z nią zakłócenia rytmów biologicznych, powodują wzrost ryzyka zachorowań na DM2, wzrost wartości BP, częstości zachorowań na niedokrwinną chorobę serca, a także większe ryzyko nowotworów piersi u kobiet.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 93–98)

Słowa kluczowe: praca zmianowa, praca w nocy, melatonina, rytm okołodobowy, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, nowotwory

ABSTRACT

Shift work and the lifestyle related with it cause disorders of the circadian rhythm. The circadian rhythm plays many important roles in the body — for example it takes part in regulation blood pressure and body temperature, in the speed of the heartbeat, in gene expression and hormone synthesis. The regulators of the circadian rhythm are so called clock-genes and melatonin. Doing professional duties at night causes dysfunction in melatonin synthesis. Night work and long working time may cause lots of chronic diseases like: DM2, hypertension, obesity or tumors. The data cited in this paper show that people working 11 hours a week more, i.e.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Kuleta
Poradnia dietetyczna Fitroom
Os. Zwycięstwa 19a/59
61-649 Poznań, tel. 506 338 401
e-mail: agnieszka_kuleta@interia.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081-2450

more than full-time working hours, have a 3,7 times greater risk of developing DM2 and 29% greater risk for hypertension. Long-term shift work, especially night work and the dysfunction of biological rhythms associates with it cause increase in the risk of developing DM2, the rise of blood pressure, the surge in incidence of cases of coronary heart disease and a higher risk of breast cancer for women.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 93–98)

Key words: shift work, night shift, melatonin, circadian rhythm, diabetes type 2, hypertension, tumors

WSTĘP

W Polsce w 2010 roku osoby wykonujące pracę w porze nocnej stanowiły około 7,9% wszystkich zatrudnionych [1]. Do grona tych osób zalicza się ludzi wykonujących takie zawody, jak: ratownik medyczny, pielęgniarka oraz lekarz. Ze względu na charakter pracy osoby pełniące te funkcje znajdują się w grupie ryzyka wystąpienia otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2 i nowotworów [2, 3]. Warto wspomnieć, że ratownicy medyczni często zatrudniają się na pełen etat w jednej placówce (np. na SOR) oraz dodatkowo w drugiej (np. pogotowiu ratunkowym) czy nawet trzeciej (np. w prywatnej firmie transportującej pacjentów) na umowę zlecenie, umowę o dzieło, kontrakt lub drugą umowę o pracę na 1/4, 1/2 etatu lub więcej. Dodatkowo wielu ratowników medycznych w międzyczasie studiuje. W polskim ratownictwie medycznym mamy do czynienia z przejawami uzależnienia od pracy, które nie są spowodowane chęcią niesienia pomocy innym, ale niskimi zarobkami [4]. W niniejszej publikacji omówiono najważniejsze zagadnienia związane z wpływem wykonywania pracy zmianowej na wystąpienie wybranych jednostek chorobowych.

RYTM OKOŁODOBOWY A PRACA ZMIANOWA

Rytmu biologiczne to cykliczne zmiany procesów fizjologicznych i aktywności behawioralnej [5], które odgrywają bardzo

ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności całego organizmu [6]. Zakłócenia w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do powstania wielu patologii, jak na przykład: zaburzeń hormonalnych [7–9], zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, choroby wrzodowej, zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym, zaburzeń neurologicznych czy psychicznych [7, 9], zmiany ekspresji niektórych genów czy aktywności enzymów [8]. Prawidłowe funkcjonowanie zegara biologicznego zależy od informacji płynących ze środowiska zewnętrznego — zmian intensywności oświetlenia oraz temperatury [8].

U ludzi występuje kilka rodzajów rytmów biologicznych, na przykład rytm okołodobowy (trwa ok. 24 godz.) czy rytm sezonowy, zależny od pór roku [6]. Rytm okołodobowy, przy braku bodźców ze środowiska zewnętrznego, charakteryzuje się swobodą przebiegu trwającą około 24–25 godzin [6, 10, 11]. Łatwo na przykład zaobserwować zaburzenia snu u osób niewidomych, gdyż u nich główny rytm trwa najczęściej ponad 24 godziny, przez co z czasem w takich przypadkach wzrasta senność w okresie dnia, natomiast w okresie nocnym zwiększa się aktywność psychomotoryczna [8].

Rytm okołodobowy jest regulowany przez hormon — melatoninę (MEL) [7]. Powstaje ona przede wszystkim w szyszynce [5], siatkówce, przewodzie pokarmowym i szpiku kostnym [8]. W każdej komórce organizmu

▶▶ Rytmu biologiczne to cykliczne zmiany procesów fizjologicznych i aktywności behawioralnej, które odgrywają bardzo ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności całego organizmu. Zakłócenia w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do powstania wielu patologii ◀◀

ludzkiego znajdują się receptory melatoninowe [11]. Hormon syntetyzowany w szyzynie jest szybko i pulsacyjnie wydzielany do krwi oraz do płynu mózgowo-rdzeniowego i tą drogą dociera do narządów oraz tkanek całego organizmu. Narażenie na światło w nocy hamuje wydzielanie MEL i w ten sposób może przesuwac fazy rytmu okołodobowego [8]. W organizmie ludzkim synteza MEL jest największa między godz. 2 a 4 w nocy, a najniższa w ciągu dnia [11].

WPŁYW PRACY ZMIANOWEJ NA WYSTĄPIENIE ZMIAN PATOFIZJOLOGICZNYCH

Cukrzyca typu 2

Około 346 milionów osób na świecie choruje na cukrzycę, z czego w około 90% przypadkach stwierdza się cukrzycę typu 2 (DM2, *diabetes mellitus type 2*). Ten typ cukrzycy związany jest głównie z nadmierną masą ciała oraz małą aktywnością fizyczną, które sprawiają, że organizm wykorzystuje insulinę nieskutecznie [12]. W badaniach przeprowadzonych w 1999 roku wśród 2194 Japończyków [13] dowiedziono, że osoby pracujące dodatkowo o 50 godzin w miesiącu więcej, w porównaniu z osobami przekraczającymi czas pracy o 25 godzin, są narażeni na większe o 3,7 raza ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2.

W badaniach przeprowadzonych w 1999 roku wśród 2194 Japończyków [14] dowiedziono, że osoby pracujące dodatkowo o 50 godzin w miesiącu więcej, w porównaniu z osobami przekraczającymi czas pracy o 25 godzin, są narażone na większe o 3,7 raza ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2.

Bezpośredni związek występowania ryzyka DM2 z pracą zmianową opisano między innymi w badaniach wykonanych przez Pan i wsp. [12]. Wykazano, że amerykańskie pielęgniarki z ponad 20-letnim stażem pracy zmianowej są narażone na zwiększone o 44% ryzyko rozwoju DM 2 w porównaniu z pielęgniarkami pracującymi w trybie

dziennym. W badaniach trwających od 1988 do 2005 wyróżniono dwie grupy wiekowe: 25–42 i 42–67 lat. W pierwszej grupie liczącej 107 915 kobiet wykazano 3,42% zachorowań na DM2 w trakcie trwania badań, natomiast w drugiej liczącej 69 269 pielęgniarek z dłuższym stażem pracy aż 8,9% przypadków zachorowań. Z badań tych wykluczono na wstępie osoby z wcześniej rozpoznaną cukrzycą, chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz pielęgniarki pracujące mniej niż na 3 zmiany nocne w miesiącu. Warto zaznaczyć, że było to jak dotychczas, największe badanie kohortowe w populacji kobiet zajmujące się związkiem pomiędzy pracą w porach nocnych a wystąpieniem cukrzycy [12].

Nadciśnienie tętnicze

Jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest nadciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*). Stwierdzono je aż u 29% dorosłych Polaków [14, 15].

Wartości BP zazwyczaj są wyższe o około 10% w okresie dnia niż nocy, co uważa się za zjawisko fizjologiczne. Terminem *non-dippers* określa się osoby, u których nie stwierdza się takiego nocnego spadku BP. Brak obniżenia BP w nocy może zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych.

Zmiany wartości BP zależą od dobowej aktywności danej osoby. Podczas pracy nocnej rytm okołodobowy zostaje zakłócony, co powoduje wzrost wartości BP. W grupie osób określanych mianem *non-dippers* chorych na nadciśnienie tętnicze częściej stwierdza się przerost lewej komory, uszkodzenie nerek oraz zmiany miażdżycowe. U pracowników, którzy mają zaburzony rytm dobowy stwierdza się także częstsze powstawanie ognisk mikrozawałowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz udarów mózgu.

Można wnioskować, że praca w systemie zmianowym, powodująca zaburzenia rytmu

▶▶ Osoby pracujące dodatkowo o 50 godzin w miesiącu więcej, w porównaniu z osobami przekraczającymi czas pracy o 25 godzin, są narażone na większe o 3,7 raza ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 ◀◀

▶▶ Brak obniżenia BP w nocy może zwiększać ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych ◀◀

▶▶ Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadciśnienia są długie godziny spędzane w pracy ◀◀

▶▶ IRAC w 2007 roku zakwalifikowała zaburzenia rytmów okołodobowych i pracę zmianową jako czynnik potencjalnie kancerogeny ◀◀

dobowego BP, sprzyja rozwojowi zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i niedokrwiennej choroby serca [10, 15]. Potwierdzają to dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [13, 14] mówiące, że osoby wykonujące pracę zmianową mają o 23% wyższe ryzyko wystąpienia zawału serca oraz o 5% wyższe ryzyko powstania udaru mózgu w porównaniu z osobami pracującymi w dzień, przy czym najbardziej narażeni na incydenty sercowo-naczyniowe są pracownicy ze zmian nocnych, wzrost ryzyka wynosi bowiem 41%.

Niektóre z obserwacji dodatkowo wskazują na fakt gorszej adaptacji do pracy zmianowej osób powyżej 40. roku życia, a gorsza tolerancja pracy nocnej zwiększa stres oraz powoduje szybsze męczenie się, co w efekcie może skutkować dodatkowym zwiększeniem wartości BP [10].

Jednym z możliwych mechanizmów wywołujących nadciśnienie u pracowników zmianowych jest fakt, że osoby te, w porównaniu z pracownikami zatrudnionymi w trybie dziennym, mają bardziej aktywny układ nerwowy współczulny, wywołujący skurcz naczyń krwionośnych, większą dysfunkcję śródbłonna naczyniowego oraz zwiększoną sztywność tętnic [16].

Kolejnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadciśnienia są długie godziny spędzane w pracy. W badaniach z 2006 roku Yang i wsp. [za: 13] wykazali, że u osób, które pracowały jedynie 40 godzin tygodniowo, podwyższone wartości BP miało 14% badanych, u pracujących 41–50 godzin tygodniowo — 17%, natomiast u pracujących ponad 51 godzin tygodniowo już aż 29% badanych.

W przypadku osób z zaburzonym rytmem okołodobowym odnotowuje się niższe stężenie melatoniny w organizmie. Melatonina poprzez aktywację receptorów melatoninowych (MT, *melatonin receptors*), na przykład MT1 i MT2, może wpływać na funkcje układu krążenia i powodować rozszerzenie bądź

skurcz naczyń krwionośnych [17]. Hormon może też działać pozareceptorowo — wiąże się z kalmoduliną i modyfikuje procesy komórkowe zachodzące dzięki udziałowi jonów wapnia. Oprócz działania hipotensyjnego zmniejsza on aktywność reninową osocza oraz powoduje relaksację mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Może także powodować większą syntezę tlenu azotu (NO, *nitric oxide*), który działa wazodylatacyjnie [15, 17].

Nowotwory

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IRAC, *International Agency for Research on Cancer*) w 2007 roku zakwalifikowała zaburzenia rytmów okołodobowych i pracę zmianową jako czynnik potencjalnie kancerogeny [2, 18]. Zmiany w wydzielaniu melatoniny mogą predysponować do rozwoju raka gruczołu piersiowego, raka jelita grubego [7] oraz chłoniaków niezaradczych [2]. Wahania stężenia melatoniny mogą wpływać na powstanie nowotworów jajników, endometrium oraz gruczołu krokowego [7]. Jak dotąd wyniki badań pokazują, że największe ryzyko powstania nowotworu wśród pracowników zmianowych dotyczy raka piersi u kobiet [2].

W przypadku zakłóceń pracy zegara biologicznego zachodzą zmiany na poziomie komórkowym, które potencjalnie sprzyjają procesom nowotworzenia. Wyniki badań Hausa i Smolensky'ego [2] wykazały, że w przypadku gryzoni narażonych na ciągłe przebywanie w środowisku świetlnym występuje zwiększone ryzyko kancerogenezy. W tym przypadku odnotowano także przyspieszony wzrost przeszczepionych guzów. Istnieje ścisły związek między jakością i czasem trwania snu a wartościami stężeń wielu mediatorów zapalnych. W trakcie trwania prawidłowego snu, to znaczy nieprzerwanego i trwającego około 6–8 godzin w nocy, stwierdza się przesunięcie równowagi między antagonistycznie działającymi limfo-

cytami Th1 i Th2. Oznacza to, że podczas pierwszych godzin snu odnotowuje się większe wartości Th1, natomiast w późniejszych godzinach większe Th2. Częściowy brak snu w pierwszej lub w drugiej fazie powoduje zakłócenia w produkcji tych limfocytów. Prowadzi to do nieprawidłowego stosunku wyprodukowanych przez te komórki cytokin, przez co organizm staje się bardziej podatny na infekcje, alergie oraz uszkodzenia tkanek [2]. Zwiększone wydzielanie prozapalnych cytokin, na przykład IL-6, sprzyja dodatkowo powstawaniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

W godzinach nocnych, w przypadku nieprawidłowych (niższych) stężeń melatoniny obserwuje się wyższe wartości interleukiny-6 oraz utlenionych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoprotein*) [15]. Kobiety w porównaniu z mężczyznami są bardziej wrażliwe na działanie światła w nocy. Wynik jednego z badań kohortowych przeprowadzonych przez Grabińską i wsp. [18] wśród pielęgniarek pracujących w systemie zmianowym (minimum trzy zmiany nocne w miesiącu) pokazał, że ryzyko zachorowania na raka piersi rosło od około 8% u kobiet ze stażem pracy od 1 roku do 29 lat, aż do 36% u kobiet pracujących w trybie zmianowym przez ponad 30 lat. W przypadku innego badania wykazano, że kobiety w wieku pomenopauzalnym, które spały w nocy dłużej niż 9 godzin, były narażone na mniejsze ryzyko zapadalności na raka sutka, w porównaniu z kobietami, które spały krócej niż 6 godzin. Praca zmianowa oraz zmniejszona ilość snu wiążą się z narażeniem na światło w nocy, co powoduje zmniejszenie nocnego stężenia melatoniny, a co za tym idzie — zwiększone ryzyko zachorowań na raka piersi, a w przypadku mężczyzn na raka prostaty [2].

Warto dodać, że wykonywanie obowiązków służbowych w nocy wiąże się często ze zwiększoną podatnością na stres oraz

spaniem w okresie dnia, co sprzyja wzrostowi stężenia kortyzolu oraz ograniczeniu syntezy witaminy D w wyniku zmniejszonej ekspozycji na słońce [18].

Wykazano także, że MEL wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne, silniejsze niż witamina C lub E oraz że zapobiega ona skutkom stresu oksydacyjnego, który jest istotnym czynnikiem wpływającym na powstanie wielu jednostek chorobowych [18]. W przypadku uszkodzenia DNA MEL może wspomagać jego naprawę [2].

Pewnym mechanizmem obronnym organizmu może być zwiększenie stężenia MEL w odpowiedzi na związki kancerogenne [18]. MEL dzięki pośrednictwu licznych receptorów może działać przeciwnowotworowo na wszystkich etapach kancerogenezy [2].

Wyniki wielu badań *in vitro* [za: 19] przeprowadzonych na zdrowych myszach wskazują na korzystne działanie egzogennej MEL, podawanej w dawkach odpowiadających fizjologicznym stężeniom nocnym. W przypadku ludzi tylko bardzo wysokie dawki melatoniny wykazywały zdolności przeciwnowotworowe. Jak wspomniano, niewystarczająca ilość snu ma ogromny wpływ na układ neuroendokrynnny oraz odpornościowy, które regulują proliferację komórek oraz produkcję prozapalnych cytokin. Deprywacja snu może szybko spowodować zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał na infekcje wirusowe. Zaburzenia w ilościach różnych czynników biorących udział w odpowiedzi immunologicznej mogą przyczyniać się do powstania i/lub rozrostu komórek nowotworowych. Reakcje te dodatkowo mogą być wspierane przez czynniki prozapalne, na przykład IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α , których stężenie wzrasta w przypadku deprywacji snu [19, 20].

Mechanizmy kancerogenezy nie mają jednego czynnika przyczynowego. Konieczne są nowe badania rozszerzone o różne populacje etniczne, uwzględniające różne genotypy i fenotypy nowotworów biorące pod uwagę dokładną ilość snu, dokładne

►► Kobiety w porównaniu z mężczyznami są bardziej wrażliwe na działanie światła w nocy ◀◀

►► Kobiety w wieku pomenopauzalnym, które spały w nocy dłużej niż 9 godzin, były narażone na mniejsze ryzyko zapadalności na raka sutka, w porównaniu z kobietami, które spały krócej niż 6 godzin ◀◀

►► MEL dzięki pośrednictwu licznych receptorów może działać przeciwnowotworowo na wszystkich etapach kancerogenezy ◀◀

narażenie na pracę przy świetle w godzinach nocnych, dokładny czas trwania pracy zmianowej itp. Raporty dotyczące innych nowotworów: prostaty, jelita grubego, endometrium, chłoniaków są interesujące, kwestia ta wymaga jednak dokładniejszych analiz [2].

PIŚMIENNICTWO:

- Burdalak W., Peptońska B. Praca w nocy a zdrowie pielęgniarek i położnych – przegląd literatury. *Med. Pr.* 2013; 64: 397–418.
- Haus E., Smolensky M. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med. Rev.* 2013; 17: 273–284.
- Schiavo-Cardozo D., Lima M., Pareja J., Geloneze B. Appetite — regulating hormones from the upper gut: disrupted control of xenin and ghrelin in night workers. *Clin. Endocrinol.* 2013; 79: 807–811.
- Janczewska E., Szemis Ł., Truszczyński Z. Wypalenie zawodowe wśród pracowników ratownictwa medycznego, *Na ratunek — magazyn dla służb ratujących życie.* *Elamed.* 2014; 1: 48–51.
- Dmitrzak-Węglarz M., Pawlak J. Geny centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych jedno- i dwubiegunowych. *Psychiatria* 2010; 7: 151–160.
- Karasek M. Starzenie się a rytmy biologiczne. *Przeгляд Menopauzalny* 2006; 3: 138–141.
- Bilski B. Czy praca zmianowa i nocna jest czynnikiem ryzyka choroby nowotworowej? *Med. Pr.* 2005; 56: 175–178.
- Zawilska J., Nowak J. Rytmy biologiczne — uniwersalny system odczytywania czasu. *Nauka* 2006; 4: 129–133.
- Romankow J., Hyżyk A. Ergonomiczno-higieniczne uwarunkowania pracy w zakresie dozoru, sprawozdanie z konferencji. *Arch. Med. Sąd. Krym.* 2007; 85–88.
- Pawlak J., Pawlak B., Zalewski P., Klawe J., Zawadka M., Bitner A. Praca zmianowa a powstawanie chorób układu sercowo-naczyniowego w kontekście regulacji normatywnej. *Hyg.* 2013; 48: 6–9.
- Pracka D., Pracki T. Chronobiologia rytmu sen-czuwanie. *Sen* 2002; 2: 7–12.
- Pan A., Schernhammer E., Sun Q., Hu F. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011; 8: e1001141.
- Leka S., Jain A. Zagrożenia psychospołeczne w środowisku pracy i ich wpływ na zdrowie. *Stowarzyszenie Zdrowa Praca, Warszawa* 2013; 49–50.
- Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przew. Lek.* 2010; 30–35.
- Kaźmierczak A., Lewandowski J., Łapiński M. Czy melatonina bierze udział w regulacji dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi? *Nadciśn. Tętn.* 2006; 10: 69–77.
- Guo Y., Liu Y., Huang X. i wsp. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One, eCollection.* 2013; e71107..
- Masana M., Doolen S., Ersahin C. i wsp. MT2 melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 1295–1302.
- Grabińska K., Wróbel M., Mykała-Cieśla J., Wichary H. Przegląd doniesień na temat wpływu melatoniny na patogenezę i terapię raka piersi. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2010; 64: 3–4, 58–69.
- Zisapel N. Melatonin and sleep. *Open Neuroendocrinol. J.* 2010; 3: 85–95.
- Jurkowski M., Bobek-Billewicz B. Naturalne czynniki wpływające na sen. *Prz. Lek.* 2007; 64: 572–582.