

Samenvatting proefschrift

Health, lifestyle, and immunological effects

Bette Loef¹

In de gezondheidszorg werken veel mensen afwisselend dag-, avond-, en nachtdiensten. Omdat het werken in ploegdienst ook gebruikelijk is in andere sectoren (bijvoorbeeld in de industrie en het transport), werkt 21% van alle Europese werknemers in ploegdienst, en 19% werkt 's nachts. Het werken in ploegdienst, en voornamelijk wanneer sprake is van nachtwerk, kan echter leiden tot schadelijke gezondheidseffecten. In 2017 concludeerde de Gezondheidsraad dat nachtwerk het risico verhoogt op diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten. Daarnaast is er interesse in de mogelijke link tussen nachtwerk en twee andere grote problemen voor de volksgezondheid: overgewicht en infectieziekten. De eerste doelstelling van dit proefschrift was daarom het onderzoeken van de relatie tussen nachtwerk en een toename van het lichaamsgewicht, en de relatie tussen nachtwerk en infectiegevoeligheid.

Er zijn verschillende mechanistische routes die het verband tussen nachtwerk en gezondheid mogelijk kunnen verklaren. Deze routes kunnen worden onderverdeeld in psychosociale factoren zoals verstoringen in de werk-privé balans, gedragsfactoren zoals slaapproblemen, en fysiologische factoren zoals veranderingen in de immuunrespons. Onderzoek naar de mechanismen die nachtwerk en gezondheid met elkaar verbinden is nodig, omdat het aanknopingspunten kan bieden voor de preventie van de nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk. De tweede doelstelling van dit proefschrift was daarom het onderzoeken van de mechanistische rol van slaap, beweging, voeding en immunologische factoren in de relatie tussen nachtwerk en een toename van lichaamsgewicht/infectiegevoeligheid. Er is gekozen voor een focus op leefstijlgedragingen als mogelijke mechanistische factoren, omdat deze factoren potentieel kunnen worden veranderd door interventie. Een gedetailleerde beschrijving van de achtergrond en doelstellingen van dit proefschrift is te vinden in **Hoofdstuk 1**.

Om de doelstellingen van dit proefschrift te bereiken, is het Klokwerk+ onderzoek opgezet. In **Hoofdstuk 2** is het onderzoeksprotocol van het Klokwerk+ onderzoek beschreven. Dit prospectieve cohortonderzoek is in 2016-2017 uitgevoerd onder 611 zorgverleners met een leeftijd van 18-65 jaar, werkzaam in zes verschillende Nederlandse ziekenhuizen. Alle nachtwerkers werkten in afwisselende diensten (dat wil zeggen afwisselend tussen dag-, avond-, slaap- en/of nachtdiensten), die voor de grote meerderheid (93%) van deze groep ook uit nachtdiensten beston-

den. In deze samenvatting wordt voor deze groep daarom de term nachtwerkers gebruikt. Het onderzoek bestond uit twee contactmomenten met de deelnemers. Omdat infectiegevoeligheid één van de hoofduitkomsten van het onderzoek was, vond het ene contactmoment plaats voorafgaand aan het griepseizoen in september- december, en het andere contactmoment na afloop van het griepseizoen in april-juni (na ongeveer zes maanden). In de periode tussen de twee contactmomenten hielden de deelnemers een dagboekapplicatie bij op hun smartphone waarin ze dagelijks klachten van influenza-achtige ziekte (ILI) en acute respiratoire infectie (ARI) konden rapporteren. Tijdens het eerste contactmoment ontvingen de deelnemers de smartphoneapplicatie, twee versnellingsmeters om slaap en beweging te meten gedurende zeven opeenvolgende dagen (24 uur per dag), en een voedingsdagboek om gedurende drie dagen bij te houden. Daarnaast vulden ze een vragenlijst in met vragen over nachtwerk, leefstijl, en gezondheid. Ook is het lichaamsgewicht, lichaamslengte, en middelomtrek van de deelnemers gemeten. Na zes maanden vulden de deelnemers opnieuw een vragenlijst in en zijn de antropometrische metingen herhaald. Daarnaast is bloed afgenomen om metabole en immunologische analyses te kunnen uitvoeren.

Nachtwerk en gezondheid

In Hoofdstuk 3 en 4 is de relatie tussen nachtwerk en de gezondheidsuitkomsten onderzocht. De relatie met BMI en middelomtrek, als maten van overgewicht, is bestudeerd in **Hoofdstuk 3**. Omdat cholesterol (totaal, HDL, LDL), triglyceriden, en hooggevoelig C-reactief proteïne (HS-CRP) andere belangrijke risicofactoren zijn voor cardio-metabole ziekten, zijn deze metabole risicofactoren ook vergeleken tussen nachtwerkers en dagwerkers in dit hoofdstuk. Het totale cholesterolniveau van de nachtwerkers was gemiddeld 0,38 mmol/L lager en het LDL-cholesterol was gemiddeld 0,34 mmol/L lager dan dat van dagwerkers. Voor alle andere metabole risicofactoren werden geen verschillen gevonden tussen nachtwerkers en dagwerkers. De associatie tussen nachtwerk en totaal/ LDL-cholesterol werd gevonden bij nachtwerkers die 20 jaar of langer nachtdiensten werkten, maar niet bij nachtwerkers die minder dan 20 jaar nachtwerk deden. Dit kan mogelijk verklaard worden door een selectie-effect waarbij gezonde(re) nachtwerkers meer kans hebben om nachtwerk te blijven doen. Op basis van deze resultaten is er geen bewijs dat de nachtwerkers in deze populatie van zorgverleners een hoger risico op metabole ziekten hebben.

¹ Promotie instituut Vrije Universiteit Amsterdam; promotiedatum: 27 maart 2020

In **Hoofdstuk 4** is onderzocht of nachtwerkers gevoeliger waren voor luchtweginfecties dan dagwerkers. Hiertoe is de incidentie, duur, en ernst van ILI/ARI episodes vergeleken tussen nachtwerkers en dagwerkers van het Klokwerk+ onderzoek. Van september 2016 tot juni 2017 vulden 501 nachtwerkers en 88 dagwerkers via de voor dit onderzoek ontwikkelde smartphoneapplicatie 110.347 dagboeken in, waarin zij bijhielden of ze wel of geen ILI/ARI klachten hadden. Het begin van een ILI/ARI episode werd gedefinieerd als het hebben van ≥ 2 klachten zoals hoesten, neusverkoudheid of koorts op dezelfde dag, of ≥ 1 klacht op twee opeenvolgende dagen. Aan de deelnemers werd ook gevraagd om tijdens een ILI/ARI episode op een 4-puntsschaal de ernst (geen last, mild, matig, of ernstig) van hun klachten te rapporteren. De incidentie van ILI/ARI episodes bleek 1,20 keer hoger te zijn bij nachtwerkers dan bij dagwerkers, en ook de incidentie van ernstige ILI/ARI episodes was 1,22 keer hoger bij nachtwerkers dan bij dagwerkers. De gemiddelde duur van een ILI/ARI episode verschilde niet. Geconcludeerd werd dat nachtwerk onder zorgverleners geassocieerd is met een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties, gedefinieerd als een toename van ILI/ARI episodes.

Mechanismen die nachtwerk en gezondheid verbinden: leefstijl en immunologische effecten

In Hoofdstuk 5-10 is de relatie onderzocht tussen nachtwerk en potentiële factoren die de gezondheidseffecten van nachtwerk kunnen verklaren. In **Hoofdstuk 5** zijn objectief gemeten verstoringen in de slaap van nachtwerkers bestudeerd. Deelnemers van het Klokwerk+ onderzoek droegen gedurende 7 dagen, 24 uur per dag Actigraph GT3X-versnellingsmeters. Met de gegevens uit deze versnellingsmeters kon slaapduur worden afgeleid. De gemiddelde totale slaapduur op vrije dagen en op werkdagen was vergelijkbaar tussen nachtwerkers en dagwerkers. Op hun werkdagen hadden nachtwerkers echter een 3,5 keer hogere odds op een korte slaapduur (< 7 uur/dag) en een 4,1 keer hogere odds op een lange slaapduur (≥ 9 uur/dag) dan dagwerkers. Deze slaapverstoringen werden over het algemeen veroorzaakt door een korte slaapduur tussen nachtdiensten en door het compenseren van dergelijk slaapverlies voorafgaand en na een periode van nachtdiensten. Verder werden slaapverstoringen vooral gevonden bij nachtwerkers van 50 jaar en ouder en bij nachtwerkers die zichzelf typeren als ochtendmensen. De bevindingen van dit onderzoek impliceren dat nachtwerkers meer slaapverstoringen ervaren dan dagwerkers, iets wat een rol zou kunnen spelen in de nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk.

Om te onderzoeken of nachtwerk verband houdt met beweeggedrag zijn in **Hoofdstuk 6** verschillende soorten beweegactiviteiten in de vrije tijd (lopen, fietsen, sporten, en huishoudelijk werk), intensiteit van beweging (matig en zwaar), en sportactiviteiten vergeleken tussen 532 nachtwerkers en 5.980 dagwerkers met subjectieve vragenlijstgegevens van een groot cohortonderzoek onder

de algemene bevolking (het European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition- Netherlands (EPIC-NL)). Nachtwerkers rapporteerden meer te lopen dan dagwerkers (2,3 uur/week), maar nachtwerk was niet geassocieerd met andere beweeg- en sportactiviteiten. Verder was het verband tussen nachtwerk en beweeggedrag anders voor verschillende beroepssectoren (namelijk anders voor beroepen in de gezondheidszorg, “white-collar” beroepen zoals kantoorpersoneel, en “blue-collar” beroepen zoals bouwvakkers). Dit suggereert dat verschillen in beweeggedrag tussen nachtwerkers en dagwerkers mogelijk afhankelijk zijn van beroepssector.

In **Hoofdstuk 7** zijn verschillen in beweeggedrag tussen nachtwerkers en dagwerkers onderzocht aan de hand van objectief gemeten beweeggedrag. De gegevens uit de versnellingsmeters die de deelnemers van het Klokwerk+ onderzoek hebben gedragen, zijn gebruikt om te bepalen hoeveel tijd er in de vrije tijd en tijdens het werk werd besteed aan zitten, staan, lopen, rennen, traplopen, en fietsen. Er werden geen verschillen gevonden tussen nachtwerkers en dagwerkers in beweeggedrag in de vrije tijd. Op het werk zaten nachtwerkers minder (-10,6%), en brachten zij meer tijd staand (9,5%) en lopend (1,2%) door dan dagwerkers. Deze bevindingen, samen met de bevindingen uit Hoofdstuk 6, wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat beweeggedrag in de vrije tijd een belangrijke rol speelt in de negatieve gezondheidseffecten van nachtwerk. De verschillen in beweeggedrag op het werk tussen nachtwerkers en dagwerkers in de gezondheidszorg benadrukken het belang van meer onderzoek naar de mogelijk samenhangende gezondheidseffecten voor nachtwerkers.

Om het eetgedrag te onderzoeken is in **Hoofdstuk 8** de frequentie en kwaliteit van de consumptie van maaltijden en snacks vergeleken tussen nachtwerkers en dagwerkers van het Klokwerk+ onderzoek. De voedingsinname is bepaald met behulp van voedingsdagboeken die de deelnemers drie dagen bijhielden. Op basis van de combinatie van producten die op één moment zijn gegeten, is de consumptie van maaltijden en snacks gecategoriseerd volgens de food-based classification of eating episodes (FBCE) methode. Over het algemeen werden er geen verschillen tussen nachtwerkers en dagwerkers gevonden in de frequentie en kwaliteit van maaltijden en snacks die werden geconsumeerd. Echter, het snackpatroon van nachtwerkers verschilde wel tijdens dag-, avond-, en nachtdiensten. Zo aten nachtwerkers tijdens avonddiensten meer snacks van hoge kwaliteit (0,29 snacks/dag) en minder snacks van lage kwaliteit (-0,29 snacks/dag) dan tijdens vrije dagen. Ook aten jongere nachtwerkers (≤ 40 jaar) meer snacks tijdens nachtdiensten (0,53 snacks/dag) vergeleken met vrije dagen. Deze bevindingen geven aan dat nachtwerk van invloed kan zijn op de timing en het patroon van eten.

In **Hoofdstuk 9** zijn de immunologische effecten van nachtwerk onderzocht als onderdeel van de fysiologische route. In dit hoofdstuk zijn aantallen en functionaliteit van immuuncellen vergeleken tussen nachtwerkers en dagwerkers. Absolute aantallen monocyten, granulocyten, lymfocyten, en T-cel subsets zijn bepaald. Als maat voor immuunfunctie zijn cytokineproductie van monocyten en proliferatief vermogen van CD4 en CD8 T-cellen als reactie op verschillende stimuli geanalyseerd. De resultaten lieten zien dat het gemiddelde aantal monocyten 1,15 keer hoger was bij nachtwerkers dan bij dagwerkers. Daarnaast hadden nachtwerkers die in de afgelopen drie dagen nachtdiensten hadden gewerkt gemiddeld een hoger aantal lymfocyten (1,12 keer), T-cellen (1,16 keer), en CD8 T-cellen (1,23 keer) vergeleken met dagwerkers. Er werden geen verschillen gevonden in de aantallen van andere immuuncellen en in functionele parameters van monocyten en lymfocyten. De waargenomen verschillen suggereren dat chronische blootstelling aan nachtwerk evenals recent nachtwerk de immunusstatus van zorgverleners kan beïnvloeden.

Om te onderzoeken of en in welke mate leefstijl de verhoogde incidentie van ILI/ARI episodes in nachtwerkers kan verklaren, is in **Hoofdstuk 10** een multipel mediatiemodel opgesteld. In dit hoofdstuk is met behulp van structural equation modeling een mediatiemodel uitgevoerd met slaap, beweging, en voeding als mogelijke mediators in het effect van nachtwerk op ILI/ARI incidentie. De resultaten lieten zien dat slecht ervaren slaapkwaliteit een belangrijke mediator was, waarbij nachtwerkers 30% meer ILI/ARI episodes hadden via de route van een slechter ervaren slaapkwaliteit. Hoewel nachtwerk ook geassocieerd was met een ongezonde slaapduur op werkdagen en met meer bewegen op het werk, waren deze factoren geen mediators in de associatie met ILI/ARI incidentie. Om luchtweginfecties in nachtwerkers te voorkomen, is het voor toekomstig interventieonderzoek mogelijk relevant om te investeren in strategieën om slaapkwaliteit te verbeteren.

Conclusie

In **Hoofdstuk 11** zijn de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift, de methodologische overwegingen, de resultaten in een bredere context, en de implicaties voor onderzoek, beleid en praktijk besproken. Met betrekking tot de eerste doelstelling van dit proefschrift (het onderzoeken van de relatie tussen nachtwerk en een toename van het lichaamsgewicht, en de relatie tussen nachtwerk en infectiegevoeligheid) kan, gebaseerd op de resultaten van het Klokwerk+ onderzoek in zorgverleners, worden geconcludeerd dat geen bewijs is gevonden voor een hoger risico op metabole ziekten bij nachtwerkers, maar dat nachtwerkers gevoeliger bleken te zijn voor luchtweginfecties dan dagwerkers. De tweede doelstelling van dit proefschrift was om de mechanistische rol van slaap, beweging, voeding en immunologische factoren in de relatie tussen nachtwerk en een toename van

lichaamsgewicht/infectiegevoeligheid te onderzoeken. De resultaten met betrekking tot de leefstijlgedragingen van nachtwerkers suggereren dat nachtwerkers over het algemeen een vergelijkbare slaapduur, beweeggedrag in de vrije tijd, en frequentie en kwaliteit van maaltijd- en snackconsumptie hebben als dagwerkers. Verstoringen in leefstijlgedragingen en immunologische factoren kunnen echter optreden tijdens specifieke werkroosters, zoals slaapverstoringen, veranderingen in snackgedrag, en verhoogde aantallen lymfocyten (T-cellen) tijdens perioden met nachtdiensten. Tot slot is in dit proefschrift gevonden dat de hogere ILI/ARI incidentie in nachtwerkers wordt gemedieerd door een slechtere slaapkwaliteit, wat erop wijst dat het verbeteren van de ervaren slaapkwaliteit een nuttig aanknopingspunt kan zijn voor toekomstig interventieonderzoek. Omdat het niet doen van nachtwerk de meest efficiënte manier is om negatieve gezondheidseffecten te voorkomen, wordt het aanbevolen om, waar mogelijk, nachtwerk te beperken. Dit zal echter niet altijd mogelijk zijn, en daarom moet toekomstig onderzoek zich richten op het verder identificeren van onderliggende mechanismen die nachtwerk verbinden aan gezondheid en op het ontwikkelen en evalueren van bijpassende preventieve (leefstijl-) interventies voor nachtwerkers.

Dr. Bette Loef, onderzoeker

Centrum voor Voeding, Preventie en Zorg (VPZ)

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)