De effecten van verstoring in slaap en voedingspatroon op de glucose- en insuline huishouding, als onderdeel van de metabole verstoring bij nachtwerkers.

Bachelorscriptie Life Science & Technology
Biomedische Wetenschappen

Bachelor onderzoek: Metabole Regulatie
Faculteit Science and Engineering
Door: D.L.M. Eikelboom (s3097102)

Scriptiebegeleider: Prof. dr. G. van Dijk
Tweede beoordelaar: Dr. M. C. M. Gordijn
Juli 2019

Inhoudsopgave

Samenvatting 2
Inleiding 2
Achtergrond 3
Glucose- en insuline huishouding 3
Circadiane ritmiek en de regulatie van slaap 5
Metabole verstoring bij nachtwerkers 6
Nachtwerk en voeding 7
Voedingspatroon van nachtwerkers 7
Verstoord voedingspatroon, glucose en insuline 9
Nachtwerk en slaap 11
Slaappatroon van nachtwerkers 11
Verstoord slaappatroon, glucose en insuline 13
Tolerantie voor nachtwerk 14
Oplossingen 16
AGEs 16
Fructose en allulose 16
Conclusie 17
Literatuurlijst 18

Samenvatting

Nachtwerkers lopen een verhoogd risico op metabole verstoring, welke kan leiden tot cardiovasculaire ziekten, type 2 diabetes mellitus (T2DM) en het metabool syndroom. Hyperglycemie is kenmerkend voor deze stoornissen en wordt ook gezien bij nachtwerkers. Een mogelijke oorzaak hiervan is het eten gedurende de nacht; de glucosetolerantie en insulinesensitiviteit zijn dan verlaagd, dus leidt dit tot verhoogde bloedglucosespiegels. Een andere oorzaak is het tijdelijke dan wel chronische slaapverlies die nachtwerkers ervaren; bij het oplopen van een slaapschuld is er sprake van een verlaagde glucose klaring, en een minder sterke response op insuline. Ook dit leidt tot verhoogde bloedglucosespiegels. Verder zijn er verschillende factoren die bijdragen aan de gevoeligheid voor nachtwerk, waaronder leeftijd en chronotype. Om de gezondheidsrisico's bij nachtwerkers te minimaliseren moet er dus een leefstijl worden aangehouden die rekening houdt met de dagelijkse fluctuaties in glucosetolerantie, het minimaliseren van de slaapschuld en de gevoeligheid voor nachtwerk met betrekking tot leeftijd en chronotype. Hierbij kan het meten van advanced glycation end products (AGEs) wellicht als tool worden gebruikt om nachtwerkers met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, T2DM en het metabool syndroom te kunnen identificeren.

Inleiding

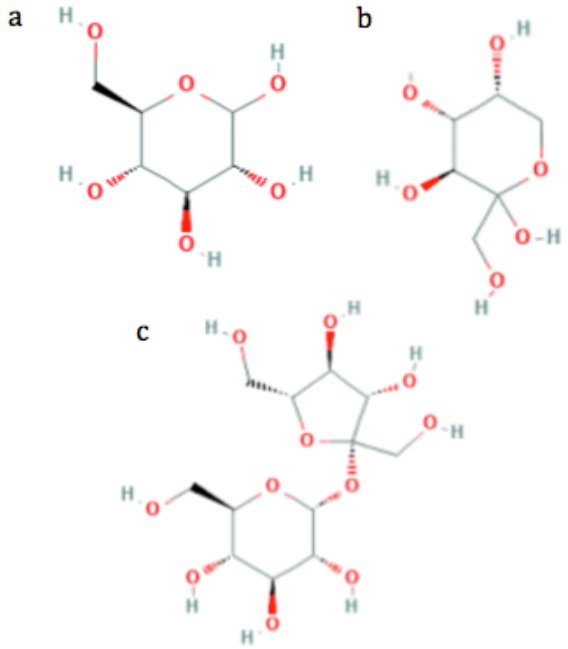
De astronomische opstelling van onze aarde ten opzichte van de zon heeft tot een mechanisme geleid waarop bijna elk organisme is afgestemd; de 24 uurs ritmiek. Op aarde is er gemiddeld sprake van een 12 uur lichtperiode en een 12 uur donkerperiode. Diurnale organismen zoals de mens zijn actief gedurende de lichtperiode, en slapen tijdens de donkerperiode. Echter wordt in de huidige maatschappij het hebben van lange werkdagen en nachtshiften gestimuleerd, welke tegen deze ritmiek ingaan. Werken in de biologische rustperiode brengt gezondheidsrisico's met zich mee, zoals een verhoogde kans op diabetes, cardiovasculaire complicaties en metabole stoornissen. Het is echter nog niet duidelijk welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt. Wordt dit veroorzaakt door bijvoorbeeld het consumeren van voeding gedurende de nacht, door de verstoring in slaapritmiek, of beide? Omdat de glucose- en insulinehuishouding een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van metabole stoornissen, zal er in dit review worden gekeken naar de effecten van nachtwerk op de glucose- en insuline huishouding, met betrekking tot voeding en slaap.

Achtergrond

Glucose- en insuline huishouding

Glucose is een belangrijke energiebron en maakt onderdeel uit van de humane stofwisseling. Het kan in het lichaam afkomstig zijn van drie verschillende bronnen: intestinale opname als gevolg van ingestie van koolhydraten in voeding, afbraak van het glucosepolymeer glycogeen (glycogenolyse) of de productie van glucose uit andere stoffen dan koolhydraten, bijvoorbeeld uit eiwitten of lipiden (gluconeogenese). Nuchtere bloedglucosespiegels zijn relatief constant, waarbij er een balans is in aanvoer en gebruik van glucose. Echter, wanneer koolhydraten worden geconsumeerd vindt er een tijdelijke piek in bloedglucosespiegel plaats. Kort samengevat leidt verhoging van de bloedglucosespiegel tot verhoging van de afgifte van het glucose regulerende hormoon insuline vanuit de bètacellen in de pancreas. Insuline remt de vrijmaking van glucose uit glycogeen, ofwel de glycogenolyse, en stimuleert de opslag van glucose uit het bloed als glycogeen in de lever of spiercellen, ofwel glycogenese. Verder inhibeert insuline de productie van glucose uit eiwitten en lipiden, bekend als gluconeogenese, en wordt glucose uit het bloed nu juist opgeslagen in de vorm van lipiden in vetcellen, ofwel lipogenese (Rizza, Mandarino en Gerich, 1981; Dimitriadis, Mitrou, Lambadiari, Maratou en Raptis, 2011; Rui, 2014; Hatting, Tavares, Sharabi, Rines en Puigserver, 2017). Al deze factoren zorgen voor de daling van de bloedglucosespiegel. De insulinespiegel in het bloed gaat vervolgens ook weer naar beneden, totdat de bloedglucosespiegel weer ongeveer de waarde van de nuchtere bloedglucosespiegel heeft bereikt. Op deze manier reguleert het lichaam de bloedglucosespiegel (Giugliano, Ceriello en Esposito, 2008).

Naast glucose bestaan er ook andere koolhydraten, met allemaal verschillende effecten op de bloedglucosespiegel. Glucose (figuur 1a) is een voorbeeld van een monosaccharide, net als fructose (figuur 1b) en galactose, maar er zijn ook disaccharides zoals bijvoorbeeld sucrose en lactose. Zij bestaan uit een covalente binding tussen 2 monosacchariden. Sucrose bestaat uit glucose en fructose (figuur 1c), en lactose bestaat uit glucose en galactose. Disacchariden worden in het lichaam omgezet tot monosacchariden, en deze monosacchariden worden weer omgezet tot glucose, lactaat en vetzuren, zoals gereviewd door Tappy en Lê (2010).



Figuur 1: Structuurformules van (a) D-Glucose, (b) D-fructose en (c) sucrose (National Center for Biotechnology Information, PubChem database)

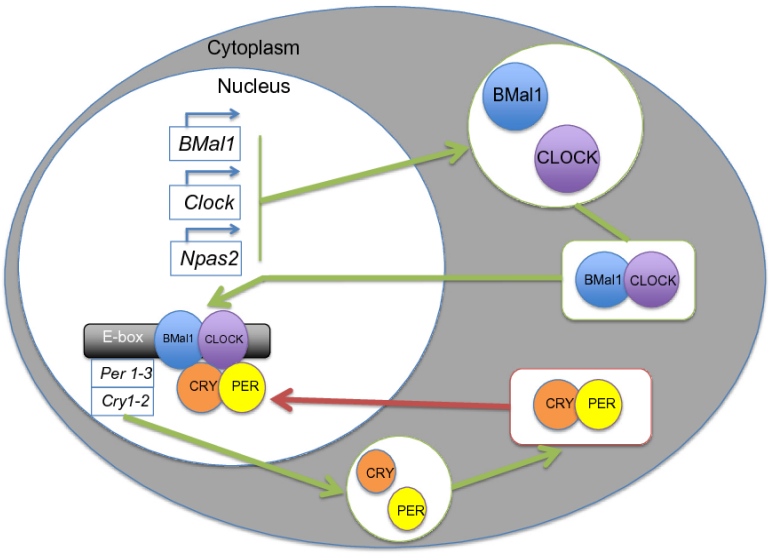
De glycemische index van een bepaald voedingsmiddel geeft de verhoging in bloedglucosespiegels aan, 2 uur na ingestie van het voedingsmiddel (Jenkins et al., 1981). Op deze schaal heeft glucose, als referentiepunt, een glycemische index waarde van 100. Fructose heeft een glycemische index van 19, en zorgt dus voor een lagere stijging van de bloedglucosespiegel. Sucrose heeft een glycemische index van 68 (Foster-Powell, Holt en Brand-Miller, 2002). De verschillende saccharides hebben dus verschillende effecten op de stijging in bloedglucosespiegels. Fructose moet eerst worden omgezet tot glucose voordat het een effect kan hebben op de bloedglucosespiegel, en dus duurt het langer voordat de glucosespiegel door fructose stijgt. Verder wordt ongeveer 50% van de fructose omgezet tot glucose (Delarue et al., 1993; Bjorkman en Felig, 1982; Tappy & Lê, 2010), de rest wordt omgezet in onder andere lactaat en vetzuren. Er is dus meer fructose nodig om de glucosespiegels in dezelfde mate als glucose te verhogen. Hetzelfde geldt voor sucrose. Echter bestaat sucrose al voor een deel uit glucose. Hier is dus geen omzetting voor nodig, alleen het breken van de covalente binding tussen glucose en fructose. De glycemische index is hierdoor hoger dan puur fructose, maar wel lager dan glucose omdat het fructose gedeelte nog wel eerst moet worden omgezet. Verderop in deze scriptie zal de toepassing van deze verschillende koolhydraten in relatie met nachtwerk worden besproken.

De mate waarin iemand glucose kan verwerken, ofwel de glucosetolerantie, kan worden vastgesteld aan de hand van een glucosetolerantie test. Hierbij wordt een standaard hoeveelheid glucose (meestal 75 gram) oraal toegediend, en worden vervolgens de bloedglucosespiegels op verschillende momenten gemeten tot 60 of 120 minuten na toediening. Deze methode wordt bijvoorbeeld gebruikt bij de detectie van diabetes, omdat deze aandoening gekenmerkt wordt door verlaagde glucosetolerantie. Hierdoor zijn de bloedglucosespiegels tijdens de glucosetolerantie test hoger ten opzichte van mensen zonder diabetes (Bartoli, Fra en Carnevale Schianca, 2011). Een andere detectiemethode voor diabetes is het meten van advanced glycation end products (AGEs). AGEs zijn producten van de niet enzymatische covalente binding tussen een suiker en een vrije aminozuur van een eiwit. Verhoogde glucosewaarden in het bloed kunnen leiden tot formatie van AGEs, en dus zijn AGEs een indicator voor de glycemische controle over een bepaalde tijd. Geglyceerde hemoglobine (HbA1c) is een voorbeeld van een advanced glycation end product en dit product wordt gebruikt als parameter voor detectie van diabetes. AGEs veranderen de functionele capaciteit van eiwitten, waardoor bijvoorbeeld enzymatische activiteit, bindings mogelijkheid met receptoren en degraderende functies van het eiwit worden aangetast. Verder zorgen AGEs voor collageen cross linking, wat leidt tot verstijving van de vaatwanden, verminderde compliantie van het myocard en arteriën, en uiteindelijk systolische hypertensie. Op deze manier dragen AGEs bij aan de cardiovasculaire complicaties gezien bij type 2 diabetes mellitus (T2DM) patiënten (Singh, Bali, Singh en Jaggi, 2014; Prasad, Bekker en Tsimikas, 2012; Bathaie, Bahmani en Farajzadeh, 2014). AGEs zijn dus een voorspeller voor het ontwikkelen van de cardiovasculaire complicaties gezien bij diabetes (Genuth et al., 2005; Monnier et al., 1999). AGE levels kunnen in de huid gemeten worden aan de hand van een snelle non invasieve methode, waarbij gekeken wordt naar de mate van autofluorescentie (Gerrits et al., 2007). Verderop in deze scriptie zal de toepassing van deze methode specifiek bij nachtwerkers worden besproken.

Circadiane ritmiek en de regulatie van slaap

De mens is een diurnaal organisme; het is overdag actief en 's nachts in rust. Nachtwerkers ervaren echter een verstoring van deze ritmiek. Zij slapen wanneer de mens normaliter actief is, en zijn actief in de biologische rustperiode. Dit is wellicht de oorzaak van metabole verstoring gezien bij nachtwerkers. Regulatie van deze circadiane ritmiek in fysiologische- en gedragsprocessen vindt in het lichaam plaats door een centrale klok gelokaliseerd in de hersenen; de suprachiasmatische nucleus (SCN) (Roenneberg & Merrow, 2016). Dit is een groep zenuwcellen in de hypothalamus, welke input krijgt van verschillende externe factoren, ook wel Zeitgebers genoemd. Door middel van deze Zeitgebers wordt de circadiane klok van een organisme gesynchroniseerd met de 24 uur durende ritmiek van de omgeving, bijvoorbeeld met de licht/donker cyclus op aarde. Voorbeelden van Zeitgebers zijn licht, temperatuur en voeding (Roenneberg & Merrow, 2016). Echter is er ook sprake van een endogene circadiane ritmiek. Deze ritmiek is ongeveer 24 uur, en vindt dus ook plaats wanneer deze Zeitgebers afwezig zijn. Hiervoor is de transcriptie/translatie feedback loop van klokgenen verantwoordelijk (figuur 2). Belangrijke klokgenen zijn onder andere Clock, Bmal1, Per1-3 en Cry1-2. Kort samengevat kunnen de Clock en Bmal genen de expressie van verschillende Per en Cry genen activeren. Transcriptie en translatie vindt plaats waardoor eiwitten worden gevormd. Deze eiwitten dimeriseren en transloceren vervolgens naar de nucleus waar zij accumuleren. Hier gaan zij een directe interactie aan met de Clock en Bmal genen, en zorgen zij voor de remming van de expressie van hun eigen genen. Wanneer er geen eiwitten meer aanwezig zijn stopt de remming van Per en Cry expressie, waardoor er weer eiwitten worden gevormd. De transcriptie/translatie feedback loop van klokgenen duurt ongeveer 24 uur, leidend tot de endogene circadiane 24 uurs ritmiek (King & Takahashi, 2000; Esseveldt, Lehman en Boer, 2000). Dit proces stuurt weer perifere klokken aan in andere organen.

Al met al is er dus sprake van een endogene circadiane klok met een periode van ongeveer 24 uur, en deze wordt gesynchroniseerd met de omgeving door verschillende Zeitgebers. Op deze manier zorgt de circadiane klok voor de circadiane ritmiek in verschillende fysiologische- en gedragsprocessen in het lichaam.



Figuur 2: Versimpelde weergave van de circadiane transcriptie/translatie feedback loop. Clock en Bmal worden gevormd, welke vervolgens de transcriptie en translatie van Per en Cry genen reguleren. Na transcriptie en translatie dimeriseren de Per en Cry eiwitten. Vervolgens transloceren zijn naar de nucleus, waar zij accumuleren en de expressie van Per en Cry genen kunnen inhiberen door een directe interactie aan te gaan met Clock en Bmal. Naarmate de tijd vordert degraderen de eiwitten, waardoor er opnieuw genexpressie, transcriptie en translatie van de Per en Cry genen plaats kan vinden (van Kelleher, Rao en Maguire, 2014).

Een voorbeeld van een proces waarbij de circadiane klok een rol speelt is de slaap/waak cyclus. Het twee processen model van slaap beschrijft deze cyclus. Hierin wordt slaap gereguleerd door 2 processen in het lichaam; het homeostatische proces (proces S) en het proces gereguleerd door de circadiane klok (proces C). Zij gaan een interactie met elkaar aan en zorgen er zo voor dat het organisme zich in de slaap of waak toestand bevindt. Proces S betreft de mate van slaapschuld. Gedurende de waaktoestand accumuleert de slaapschuld, en wanneer dit een bepaalde grenswaarde bereikt wordt slaap geïnduceerd. Gedurende de slaap toestand wordt deze slaapschuld ingehaald, en wanneer dit een bepaalde ondergrens waarde bereikt wordt het wakker worden geïnduceerd. Proces C betreft de hierboven beschreven endogene circadiane ritmes van een organisme, gereguleerd door de circadiane klok in de SCN. Deze klok wordt onder andere sterk beïnvloed door de licht/donker cyclus. Overdag wordt de behoefte om te slapen steeds groter door de accumulatie van slaapschuld (proces S). Dit wordt tegengegaan door de circadiane klok (proces C), welke pas 's avonds fysiologische processen horend bij de rustperiode stimuleert. Slaap wordt dan geïnduceerd. Tijdens de slaap neemt de slaapschuld af en wordt de behoefte om te slapen minder. De circadiane klok gaat het wakker worden in de nacht tegen, en stimuleert pas 's ochtends fysiologische processen die bij de actieve periode horen. Wakker worden wordt dan geïnduceerd. Op deze manier werken de twee processen samen om de timing van slaap zo te reguleren dat er in de nacht wordt geslapen, en er een aaneengesloten wakkerperiode ontstaat overdag (Daan, Beersma en Borbély, 1984; Dijk & Czeisler, 1994; Borbély, Daan, Wirz-Justice en de Boer, 2016).

Naast de algemene circadiane ritmiek van slaap bestaan er natuurlijke variaties in voorkeur van slaaptijden bij verschillende mensen. Dit is ook wel bekend als chronotype. Vroege chronotypes prefereren vroege bedtijden en worden vroeger wakker ten opzichte van late chronotypes, welke later naar bed gaan en ook later wakker worden. Late chronotypes ervaren echter een groot verschil in slaaptijden op werkdagen versus vrije dagen waarop er kan worden geslapen op de geprefereerde tijden volgens het chronotype (Wittmann, Dinich, Merrow en Roenneberg, 2006). Dit verschil in slaaptijden tussen werk- en vrije dagen is ook wel bekend als sociale jetlag, en is dus een verstoring van de circadiane slaapritmiek. Late chronotypes ervaren dus een grote sociale jetlag wanneer er op werkdagen vroeg op moet worden gestaan, en lopen hiermee een acute slaapschuld op (Wittmann et al., 2006; Wong, Hasler, Kamarck, Muldoon en Manuck, 2015). Bij nachtwerkers is er ook sprake van een verstoorde circadiane slaapritmiek; waar proces C normaliter slaap induceert is nu de nachtwerker actief, en wanneer proces C waken induceert is de nachtwerker juist in rust. Dit leidt dus tot een extreme sociale jetlag en tot een acute slaapschuld. De effecten hiervan zullen in dit review worden besproken.

Metabole verstoring bij nachtwerkers

Er wordt gehypothetiseerd dat de verstoring van circadiane ritmiek en slaapschuld bij nachtwerkers de oorzaak zou kunnen zijn van een verhoogd risico op het ontwikkelen van gezondheidscomplicaties. Zo blijkt het werken in nachtshifts een carcinogene factor te zijn; associaties zijn gevonden tussen nachtwerk en verhoogd risico op borstkanker (Wang et al., 2013) en prostaatkanker (Sigurdardottir et al., 2012).

Verder zijn er in de literatuur veel observerende studies waarin gekeken is naar effecten van nachtwerk op metabolisme en endocrinologie. Werken in nachtdiensten draagt bijvoorbeeld bij aan het risico op het ontwikkelen van T2DM. Hoe langer er in nachtshifts wordt gewerkt, hoe hoger het risico op T2DM (Pan, Schernhammer, Sun en Hu, 2011).

Een andere bevinding betreft een verhoogde prevalentie van cardiovasculaire complicaties en de ontwikkeling van het metabool syndroom bij nachtwerkers ten opzichte van dagwerkers. Risicofactoren voor het metabool syndroom zijn onder andere dyslipidemie, obesitas, hypertensie en insuline resistentie / hyperglycemie (Zimmet, Magliano, Matsuzawa, Alberti, en Shaw, 2005). Er is inderdaad een link tussen nachtwerk en dyslipidemie, namelijk lage HDL cholesterol en hoge triglyceride serumspiegels (Karlsson, Knutsson, Lindahl en Alfredsson, 2003), maar ook nadelige bloedglucosespiegels en verhoogde vetzucht worden bij nachtwerkers geobserveerd (Thomas & Power, 2010). Verder zijn er meerdere evidenties voor een verhoogd risico op obesitas en overgewicht bij nachtwerkers (Sun et al., 2018; Sun et al., 2017). Opnieuw werd hier een positieve relatie gevonden tussen het aantal jaar dat er in nachtshifts wordt gewerkt en het risico op overgewicht (Sun et al., 2018). Het werken tijdens nachtshifts is dus sterk geassocieerd met een verhoging van het risico op het metabool syndroom (Pietroiusti et al., 2009; Wang et al., 2014).

Al met al blijkt er dus een relatie te zijn tussen nachtwerk en de ontwikkeling van een verstoord metabolisme, leidend tot onder andere cardiovasculaire ziekten, T2DM en het metabool syndroom. Om het onderliggende mechanisme hiervan beter te begrijpen zal er worden ingegaan op invloeden van nachtwerk op glucosetolerantie en insulineresistentie. Als eerst zal er worden gekeken naar het gebruikelijke eetpatroon van de nachtwerker. Vervolgens wordt er ingegaan op de effecten van eten in de nacht, en de invloed van slaap op de glucose- en insuline huishouding. Daarna worden factoren die de gevoeligheid voor verstoring van de glucose- en insuline huishouding bij nachtwerkers beïnvloeden besproken. Als laatst wordt een nieuwe methode aangekaart waarmee nachtwerkers met een hoog risico op T2DM en cardiovasculaire ziekten kunnen worden geïdentificeerd.

Nachtwerk en voeding

Voedingspatroon van nachtwerkers

Hoewel de activiteit en werk ritmiek van de nachtwerker verschuift naar de biologische nacht, blijkt het ritme van voedingsinname vaker niet dan wel mee geschoven te zijn. Dit houdt in dat nachtwerkers meestal niet 3 maaltijden consumeren analoog aan ontbijt, lunch en diner tijdens hun actieve periode, en daarbij ook niet vasten tijdens hun rustperiode. De bevindingen in de literatuur zijn echter niet eenduidig betreft het eetpatroon van nachtwerkers.

Zo vonden sommige studies een verhoogde totale energie inname bij nachtwerkers ten opzichte van dagwerkers (Hulsegge et al., 2016; Nakamura et al., 2018), hoewel andere studies juist geen verschil in totale energie inname tussen dag- en nachtwerkers rapporteerden (Lennernäs, Hambraeus en Åkerstedt, 1995; Esquirol et al., 2009; Reinberg et al., 1979). Daarentegen is er ook evidentie voor een lagere totale energie inname bij nachtwerkers (Sudo & Ohtsuka, 2001).

Ook Morikawa et al. (2008) onderzocht de totale energie inname over 24 uur in dag- en nachtwerkers. Er werd gekeken naar verschillen in verschillende leeftijdsgroepen dag- en nachtwerkers in een groot cohort van 2254 deelnemers. Nachtwerkers tussen de 20 en 29 jaar oud toonden geen verschil in energie inname gedurende 24 uur ten opzichte van dagwerkers in dezelfde leeftijdsgroep. In de leeftijdsgroep van 30 tot 39 jaar en 50 tot 59 werd er wel een verhoging van totale energie inname gevonden bij nachtwerkers ten opzichte van dagwerkers (Morikawa et al., 2008). Dit zou kunnen betekenen dat werkers die al langer werken in nachtshifts meer eten dan de werkers die nog niet zijn gewend aan nachtshifts. Echter is er niet specifiek gekeken naar het aantal jaren waarin mensen al in nachtshifts werken, en zou gewenning dus wellicht ook geen onderliggende factor kunnen zijn. Er moet dus bij het onderzoeken van energie inname rekening worden gehouden met leeftijd. Later in dit review wordt er kort ingegaan op de link tussen tolerantie voor nachtshift werk en leeftijd.

Andere factoren naast leeftijd die belangrijk zijn, en waar niet alle bovengenoemde studies rekening mee hebben gehouden, is geslacht en sociaal-economische status (Hulsegge et al., 2016). Verder zijn bij sommige studies de onderzoeksgroepen klein. De resultaten gevonden door Lennernäs et al. (1995); Esquirol et al. (2009); Reinberg et al. (1979) en Sudo en Ohtsuka (2001) kunnen op basis van deze factoren in twijfel worden getrokken. Meer betrouwbaar is dus de bevinding dat er sprake is van een verhoogde energie inname bij nachtwerkers (Hulsegge et al., 2016; Nakamura et al., 2018), voornamelijk in de leeftijdsgroepen van 30-39 en 50-59 jaar (Morikawa et al., 2008).

Een verhoogde energie inname, maar daarbij niet een verhoging in energieverbruik leidt tot gewichtstoename. Meerdere studies observeerden geen significant verschil in energieverbruik tussen nacht- en dagwerkers (Wakui, Shirono, Takahashi, Fujimura, en Harada, 2002; Ulas et al., 2013; Roskoden et al, 2017). Verhoogde energie inname bij nachtwerkers zou dus een van de onderliggende factoren kunnen zijn betrokken bij het ontwikkelen van overgewicht en verstoring van metabolisme.

Al met al zijn bevindingen dus niet conclusief, waarschijnlijk omdat zij zeer beïnvloedbaar en afhankelijk zijn van verschillende factoren als werkomgeving, toegankelijkheid tot eten, pauzemomenten, gewoontes en cultuur. Wel duidelijk is dat er vaak wél gegeten wordt in de nacht door nachtwerkers. Er zal nu worden ingegaan op het effect hiervan met betrekking tot de glucose- en insulinehuishouding.

Verstoord voedingspatroon, glucose en insuline

Twee systemen in het menselijk lichaam zijn belangrijk voor de ritmiek van metabole, endocriene en autonome stoffen. Dit is de gedragsritmiek of gedragscyclus, en de endogene circadiane ritmiek gereguleerd door de SCN. In de gedragscyclus zijn de spiegels van metabole stoffen afhankelijk van het moment van eten, bewegen of slaap, onafhankelijk van waar in de circadiane cyclus men zich bevindt. Bij een verandering van het patroon in gedrag verschuiven de spiegels van deze metabole stoffen mee. Concentraties van stoffen afhankelijk van de circadiane ritmiek zijn niet afhankelijk van het moment van eten, bewegen of slaap, maar juist van het moment waar men zich in de circadiane cyclus bevindt. Bij een verandering van het patroon in gedrag schuiven de concentraties dus niet mee; zij vinden steeds op hetzelfde moment in de circadiane cyclus plaats.

Bij een 'normale' ritmiek met een actieve periode overdag en een rustperiode 's nachts is de gedragscyclus afgestemd op de circadiane ritmiek, waarbij de gedragscyclus reageert op de circadiane ritmiek. Bij nachtwerkers zijn deze systemen niet op elkaar afgestemd; de gedragscyslus is hierbij tegenstrijdig met de circadiane ritmiek. Scheer, Hilton, Mantzoros, en Shea (2009) onderzochten of deze tegenstrijd de oorzaak kan zijn van metabole stoornissen (Scheer, Hilton, Mantzoros, en Shea 2009). Dit is gedaan door volwassenen een geforceerde desynchronisatie laboratorium protocol te laten volgen waarin in plaats van een 24 uurs ritme een 28 uurs slaap-waakritme werd opgelegd. Hierdoor konden de circadiane- en gedragscyclus onafhankelijk van elkaar bekeken worden.

Insulinespiegels bleken in deze studie alleen afhankelijk te zijn van de gedragscyclus, welke hoogstwaarschijnlijk wordt bepaald door de timing van het eten. Zoals eerder besproken gaat de hoeveelheid insuline in het bloed omhoog rond ingestie van een maaltijd, om ervoor te zorgen dat de glucosespiegel in het bloed niet te hoog wordt. De bloedglucosespiegel bleek afhankelijk te zijn van zowel de gedragscyclus als de circadiane ritmiek. Logischerwijs is de ingestie van een maaltijd bepalend voor de glucosespiegels in het bloed, maar glucosespiegels bleken, na maaltijdingestie, standaard hoger te zijn in de biologische nacht verus de biologische dag.

Dit werd gezien bij het expres laten desynchroniseren van de circadiane- en gedragscyclus volgens het forced desynchrony protocol. Wanneer deelnemers 12 uur uit fase waren, dus actief waren en aten gedurende de biologische nacht en sliepen tijdens de biologische dag, waren zowel de gemiddelde glucose- als insulinespiegels hoger (6% en 22% resp.) dan wanneer de circadiane- en gedragscyclus niet gedesynchroniseerd waren. Dit was waarschijnlijk het gevolg van de verhoging in bloedglucosespiegel gemeten na het eten van een maaltijd (zowel gedurende de biologische dag als nacht), en niet zozeer een verhoging van de nuchtere glucosespiegel. Dit impliceert dat de desynchronisatie van de circadiane- en gedragscyclussen bij nachtwerkers leiden tot een hogere postprandiale bloedglucosespiegel dan bij dagwerkers, welke geen desynchronisatie ervaren. In werkelijkheid werd dit ook geobserveerd; tijdens een glucosetolerantie test bleken bloedglucosespiegels verhoogd bij nachtwerkers ten opzichte van dagwerkers (Theorell & Åkerstedt 1976; Lorenzo et al., 2003).

La Fleur, Kalsbeek, Wortel, Fekkes en Buijs (2001) onderzochten de 24 uurs ritmiek van glucose opname uit het bloed. Opname van glucose ondervindt dagelijkse fluctuaties met een hoge glucose opname aan het eind van de biologische inactieve periode / begin van de biologische actieve periode, en een lagere glucose opname aan het eind van de biologische actieve periode / begin en midden van de biologische inactieve periode (la Fleur, Kalsbeek, Wortel, Fekkes en Buijs, 2001). Dit komt overeen met de dagelijkse, circadiane ritmiek van basale bloedglucose concentraties gevonden door la Fleur, Kalsbeek, Wortel en Buijs (1999)(la Fleur, Kalsbeek, Wortel en Buijs, 1999). Aan het begin van de humane biologische dag is er meer sprake van glycogenolyse dan aan het eind van de dag. De bloedglucosespiegel stijgt en zo kunnen weefsels glucose gebruiken als bron van energie. Aan het eind van de biologische actieve periode komt het lichaam in de rustfase en is er minder glucose nodig. De bloedglucosespiegel daalt weer, want er is een minder grote energiebehoefte. Er is dus een hoge opname van glucose wanneer bloedglucose concentraties hoog zijn en vice versa (la Fleur et al., 1999; la Fleur et al., 2001; Kalsbeek, la Fleur en Fliers, 2014).

Twee mogelijke verklaringen voor de daling van glucose opname tijdens het begin en midden van de biologische inactieve periode zijn bekend; ofwel de bètacellen in de pancreas scheiden in deze periode minder insuline uit, ofwel de insulinesensitiviteit van perifere weefsels neemt af. La Fleur et al. (2001) vond geen fluctuaties in insulinesecretie gedurende 24 uur. Wel vonden zij dat de fluctuaties in glucose opname werden veroorzaakt door fluctuaties van insulinesensitiviteit gedurende 24 uur, met een verlaging van insulinesensitiviteit in de biologische nacht. Cauter et al. (1991) beschrijft echter, in tegenstelling tot la Fleur et al. (2001), wel een aanwezigheid van fluctuaties in gesecreteerde insuline gedurende 24 uur.
Met behulp van een continue glucose infusie vonden zij dat de insulinesecretie en bloedglucosespiegel in de biologische nacht hoger was ten opzichte van de biologische dag. Insulinespiegels in het bloed waren niet verhoogd gedurende de biologische nacht, wat suggereert dat er sprake is van een hogere insuline klaring in tijden van verhoogde insulinesecretie. Dit suggereert dat er sprake is van een verhoogde postprandiale insulinesecretie in de biologische nacht ten opzichte van de biologische dag. Dus, hoewel sensitiviteit van perifere weefsels voor insuline een grote rol speelt in de fluctuaties van glucose opname (la Fleur et al., 2001; Verrillo et al., 1989), blijkt ook insulinesecretie betrokken te zijn (Cauter et al. 1991).

Boden, Ruiz, Urbain en Chen (1996) vonden een toenemende insulinesecretie gedurende de biologische dag en een daling hiervan tijdens de biologische nacht (Boden, Ruiz, Urbain en Chen, 1996). Ook dit zou bij kunnen dragen aan de verlaging van glucose opname gedurende de nacht. De gevonden verhoogde insulinesecretie na ingestie van een maaltijd in de nacht ten opzichte van de dag (Cauter et al., 1991) lijkt in eerste instantie wellicht tegenstrijdig. Echter is dit kortdurende response op de acute glucose concentratie stijging na ingestie van glucose, waardoor dit dus niet leidt tot een langdurige verhoging van glucosetolerantie in de biologische nacht. Er is blijkbaar in de nacht dus meer insulinesecretie nodig om voor de bloedglucosespiegel te compenseren, welke als nog hoger blijkt te zijn dan postprandiale waardes overdag. Dit is een teken van glucose intolerantie en verlaging van insulinesensitiviteit in de nacht.

De basale bloedglucose piek in de biologische nacht gevonden door Scheer et al. (2009) komt echter niet overeen met de bevindingen van la Fleur et al. (2001) en andere studies (Bolli et al., 1984). In plaats van een piek aan het eind van de biologische inactieve periode / begin van de actieve periode viel de glucosepiek van Scheer et al. (2009) in een breed window tussen 22:30 en 06:30 uur. De verschillen in experimentele opzet zou hier een verklaring voor kunnen zijn; waar Scheer et al. (2009) gebruik maakt van een forced desynchrony protocol met gestandaardiseerde maaltijden, gebruiken la Fleur et al. (2001) en Bolli et al. (1984) een constante infusie van glucose. Het consumeren van 3 maaltijden is, ten opzichte van een constante glucose infusie, meer representatief voor het eetpatroon van nachtwerkers. Verder werd er bij la Fleur et al. (2001) en Bolli et al. (1984) niet gekeken naar de effecten van desynchronisatie van de gedrags- en circadiane ritme. Dit impliceert dat bij gezonde dagwerkers een verhoging van de bloedglucosespiegel plaatsvindt rond 05:30 ‘s ochtends, en bij de nachtwerker met een gedesynchroniseerde circadiane- en gedragscyclus deze verhoging niet dermate tijd specifiek is, maar stijgt binnen een breed window tussen 22:30 en 06:30 uur.

Al met al is er sprake van een verlaging in glucose opname tijdens de nacht als gevolg van verlaging in insulinesensitiviteit en verlaging in insulinesecretie. Deze verlaging van insulinesensitiviteit en insulinesecretie impliceert dat er sprake is van een verlaging in glucosetolerantie tijdens de biologische nacht. Het menselijk lichaam kan dus meer glucose opnemen uit het bloed gedurende de dag, wat suggereert dat er het best in deze periode kan worden gegeten. Nachtwerkers zijn echter actief en consumeren voeding in de biologische nacht.

Omdat glucosetolerantie dan laag is (Cauter, Desir, Decoster, Fery, en Balasse, 1989; Holmbäck et al., 2002; Sharma et al., 2017), zal de glucosespiegel in het bloed meer stijgen na ingestie van glucose ten opzichte van dagwerkers. Dit zou de oorzaak kunnen zijn van de hogere bloedglucosespiegel na consumptie van voeding bij nachtwerkers. Deze postprandiale verhoging wordt gelinkt aan verhoogd risico op het ontwikkelen van T2DM, cardiovasculaire complicaties en toename van lichaamsgewicht (Cavalot et al., 2011; Vegt et al., 2001).

Nachtwerk en slaap

Slaappatroon van nachtwerkers

Naast verstoring van het eetpatroon ervaren nachtwerkers ook verstoring in slaap (Jeong et al., 2018). Een oorzaak hiervan zou het slapen gedurende de dag kunnen zijn. Zo vonden Torsvall, Åkerstedt en Gillberg (1981) dat de lengte van slaap ongeveer 3.3 uur korter was wanneer er werd geslapen overdag, en deelnemers werden gemiddeld vaker per uur wakker ten opzichte van het slapen tijdens de nacht. Verder was de latentietijd, de tijd nodig voor het in slaap vallen, significant korter wanneer er werd geslapen overdag (Torsvall, Åkerstedt en Gillberg, 1981; Matsumoto, 1978). Deze studie werd gedaan in een groep van 16 shiftwerkers, die over het hele etmaal shifts moesten draaien.

Het lichaam is gedurende de dag minder geneigd om te slapen dan gedurende de nacht; het twee processen model beschrijft dat proces C voor deze verminderde slaapbehoefte zorgt overdag (Åkerstedt & Gillberg, 1981). Slaap overdag zal hierdoor korter en van lagere kwaliteit zijn.

Echter vonden Togo, Yoshizaki en Komatsu (2017) ook een significant verschil in lengte van slaap tussen dag- en nachtwerkers, wanneer zij allebei in de nacht sliepen. Dit werd gemeten in een groot cohort aan Japanse roterende shiftwerkers en dagwerkers, in de nacht voorafgaand aan een dagshift. De roterende shiftwerkers bleken minder lang te slapen dan de dagwerkers, maar sliepen in nachten voorafgaand aan werkvrije dagen wel significant meer (Togo, Yoshizaki en Komatsu, 2017). Dit impliceert, in tegenstelling tot de bevindingen van Torsvall et al. (1981) dat de verminderde lengte van slaap bij shiftwerkers in de slaapperiode voorafgaand aan een werkshift, niet direct afhangt van of deze slaapperiode overdag of 's nachts plaatsvindt. Nachtwerkers slapen dus in de slaapperiode voorafgaand aan een werkshift korter, maar de oorzaak hiervan is niet per se het slapen overdag. Verder lijken zij bij te slapen in de slaapperiode voorafgaand aan een werkvrije periode.

Lamond et al. (2003) onderzocht het effect van gesimuleerde nachtshifts op onder andere slaapschuld, waarbij deelnemers 7 dagen van 23:00 tot 07:00 geforceerd actief waren. Er was een significante accumulatie van 3.5 uur slaapschuld op het moment voor de laatste nacht. Lamond et al. (2003) gaf zelf aan dat deze slaapschuld relatief klein was en dit bijvoorbeeld geen effect bleek te hebben op werk performance. De 35 minuten minder slaap die de deelnemers per nacht kregen was in deze studie niet significant ten opzicht van de normale slaapduur gemeten vóór de gesimuleerde nachtshifts. Verder was er sprake van een verhoging in slaap efficiëntie naarmate de week vorderde, ondanks dat dit niet significant was. Dit suggereert dat deelnemers zich aanpasten door slaap efficiëntie te vergroten, om zo slaapverlies te minimaliseren (Lamond et al., 2003). Dit volgt ook uit het twee processen model van slaap; proces S zorgt er bij slaaptekort voor dat er dieper en efficiënter wordt geslapen. In deze studie is het slaappatroon bij nachtwerkers dus niet per se direct gelinkt aan een sterke vermindering van slaapkwaliteit en slaapkwantiteit, of met de nadelige effecten van een hoge accumulatie van slaapschuld. Echter is deze studie niet representatief voor de algemene nachtwerker; deelnemers werden gestimuleerd om overdag, na de nachtshift, zo lang mogelijk te slapen. In werkelijkheid is dit niet altijd het geval omdat nachtwerkers rekening moeten houden met sociale verplichtingen. Verder werd er in de studie geslapen in een geluid- en lichtvrije kamers en waren de deelnemers tussen de 18-27 jaar oud. Waarschijnlijk hadden zij een hogere tolerantie voor nachtwerk ten opzichte van ouderen, zoals later besproken zal worden in dit review. Wanneer nachtwerkers de mogelijkheid krijgen om in deze mate te slapen hoeft nachtwerk dus niet per se direct gelinkt te zijn aan verminderde slaapkwaliteit en slaapkwantiteit. In werkelijkheid hebben nachtwerkers te maken met sociale verplichtingen en omgevingsfactoren, welke waarschijnlijk onderliggend zijn aan verminderde slaapkwaliteit en slaapkwantiteit bij nachtwerkers (Lamond et al., 2003). In een studie van Åkerstedt, Ingre, Broman en Kecklund (2008) werd een groot cohort aan nacht en dagwerkers gevraagd een vragenlijst in te vullen met vragen betreffende het slaappatroon. Nachtwerk bleek ook hier niet direct te leiden tot extreme verstoring in slaap; nachtwerkers ervoeren niet meer slaperigheid, waren niet minder uitgerust en hadden geen verslechterde slaapkwaliteit ten opzichte van dagwerkers.

Bij nachtwerkers was er wel een hogere prevalentie van te weinig slaap, namelijk 6 uur of minder (Åkerstedt, Ingre, Broman en Kecklund, 2008).

Echter, waar nachtwerkers inderdaad verkorte slaapduur vertonen tijdens de 'hoofd' slaap, doen zij ook meer dutjes dan dagwerkers (Åkerstedt & Torsvall, 1985; McDonald et al., 2013). Zo wordt er mogelijk gecompenseerd voor het verlies aan slaap. Deze compensatie betekend echter niet dat nachtwerkers hierdoor voldoende slaap krijgen met een vergelijkbare slaapkwaliteit als dagwerkers. Verder blijken nachtwerkers ook te compenseren door meer te slapen voorafgaand aan werkvrije dagen (Togo et al., 2017; Schuster, Oberlinner en Claus, 2019). Al met al impliceert dit dat nachtwerkers in plaats van één slaap episode, een gefragmenteerd slaappatroon met meerdere slaap episodes ervaren, om zo aan dezelfde totale slaap hoeveelheid te komen als dagwerkers. Er zal nu worden ingegaan op de effecten van slaap en verlies aan slaap op de glucose- en insuline huishouding.

Verstoord slaappatroon, glucose en insuline

Slaap blijkt een effect te hebben op de insuline en glucose huishouding. Zo onderzocht Cauter et al. (1991) de bloedglucosespiegel en insulinesecretie bij een continue glucose infusie. Zij vonden dat beide factoren in de nacht hoger waren wanneer er 's nachts werd geslapen dan wanneer er niet 's nachts werd geslapen. Daarnaast vonden zij dat slapen tijdens de biologische dag ook voor verhoogde postprandiale bloedglucosespiegels zorgde, ten opzichte van niet slapen tijdens de biologische dag (Cauter et al., 1991). Deze observaties impliceren dat de nachtelijke postprandiale verhoging van de bloedglucosespiegel ook afhankelijk is van of er geslapen wordt. Slaap is dus waarschijnlijk een van de signalen voor het lichaam om de glucosetolerantie te verlagen. Hoewel dit een interessant fenomeen is, draagt dit waarschijnlijk niet bij aan een verstoorde huishouding bij nachtwerkers; ongewenste verhoging van de postprandiale bloedglucosespiegels zou volgens de bovenstaande gegevens plaatsvinden wanneer er glucose wordt geconsumeerd in tijden van verlaagde glucosetolerantie, ofwel, tijdens slaap. Immers is dit in de werkelijkheid niet mogelijk. Waar Cauter et al. (1991) gebruik maakt van een continue glucose infusie waardoor er een influx van glucose is tijdens slaap, kan er in de werkelijkheid niet gegeten worden tijdens de slaap. Er moet dus gekeken worden naar een andere link tussen slaap en de insuline- en glucosehuishouding.

Zo blijkt te weinig slapen, en het daardoor oplopen van een slaapschuld, ook effect te hebben op de glucose- en insuline huishouding. In een studie van Spiegel, Leproult en Cauter (1999) werden deelnemers voor 6 nachten gelimiteerd tot 4 uur slaap per nacht. De 7 daaropvolgende nachten waren de deelnemers 12 uur lang in bed, waardoor zij de kans kregen bij te slapen. De glucose klaring tijdens slaapschuld op dag 5 was 40% lager ten opzichte van glucose klaring op de vijfde dag van de bijslaap fase. Ook was de acute insuline response op glucose 30% lager tijdens de slaapschuld fase versus de bijslaap fase (Spiegel, Leproult en Cauter, 1999). Verder laten ook meerdere studies zien dat verkorte slaapduur gerelateerd is aan verhoogde prevalentie van verlaagde glucosetolerantie, insulineresistentie en type 2 diabetes (Chaput, Després, Bouchard en Tremblay, 2007; Pyykkönen et al., 2014).

In de studie van Chaput, Després, Bouchard en Tremblay (2007) waren insuline levels significant hoger bij een groep met korte slaap (5 á 6 uur per nacht) ten opzichte van een groep met een normale slaapduur (7 á 8 uur per nacht), met daarbij geen verlaging van glucose levels (Chaput et al., 2007).

Dit impliceert dat de slaapschuld opgelopen bij nachtwerkers, met als hoofdoorzaak sociale verplichtingen, omgevingsfactoren en slapen op de verkeerde tijd, waarschijnlijk leidt tot een lagere glucose klaring en een verlaagde respons op insuline. Wellicht is deze slaapschuld tijdelijk, omdat nachtwerkers op werkvrije dagen bijslapen en slaapverlies eventueel voor een deel kunnen compenseren door middel van dutjes. Meer onderzoek is nodig om de potentiële oorzaken van de verlaging in glucosetolerantie en verlaging in insulinesensitiviteit bij een tekort aan slaap te kunnen verklaren.

Tolerantie voor nachtwerk

Er zijn een aantal factoren bepalend voor de gevoeligheid voor nachtwerk. Dit werd al even kort benoemd in de studie van Lamond et al. (2003). In deze studie bleken de deelnemers in de gesimuleerde nachtshifts overdag langer te slapen ten opzichte van nachtwerkers in andere studies (Lamond et al. 2003). Een van de verklaringen hiervoor was de lage gemiddelde leeftijd. Tolerantie voor nachtwerk blijkt af te nemen met de leeftijd: in de studie van Torsvall et al. (1981) werd gevonden dat ouderen (50-59 jaar oud) werkend in de nacht korter, lichter, en gefragmenteerder sliepen ten opzichte van jongere (25-37 jaar oud) nachtwerkers (Torsvall et al., 1981). Ouderen hadden ook een langere ervaring met werken in nachtshifts ten opzichte van jongeren, gemiddeld 29 jaar versus 3 jaar respectievelijk.

Het verstoorde slaappatroon kan dus ofwel het gevolg zijn van een langere ervaring met nachtwerk, of een intern gevolg zijn van ouder worden. Ouder worden blijkt inderdaad samen te gaan met een verkorte slaapduur en een verslechterde slaapkwaliteit, zoals gereviewed in (Mander, Winer en Walker, 2017). Waarschijnlijk is het een combinatie, waarbij door zowel veroudering als verstoring van de circadiane ritmiek door lange tijd in nachtshifts werken de slaapduur verkort en slaapkwaliteit vermindert. Echter is het nog niet geheel duidelijk of ouderen te weinig slapen, of dat zij simpelweg minder slaap nodig hebben. Als er wel sprake is van te weinig slapen bij veroudering, zou leeftijd indirect betrokken kunnen zijn bij verlaging van de glucose klaring en insulinesensitiviteit. Dit werd immers gezien als gevolg van slaap tekort.

Ook chronotype is een bepalende factor voor de tolerantie voor nachtwerk. Nachtwerk blijkt beter geschikt voor mensen met een laat chronotype: het verschil tussen het begin van slaap volgens de natuurlijke slaapritmiek en het einde van de werkperiode is hierbij het kleinst (Vetter, Fischer, Matera en Roenneberg, 2015; Schuster et al., 2019). Zij lopen dus een minder grote sociale jetlag op dan wanneer vroege chronotypes in de nacht zouden werken (Juda, Vetter en Roenneberg, 2013). Sociale jetlag wordt geassocieerd met verhoogde nuchtere insuline gehalte in het bloed en insuline resistentie (Wong et al., 2015).

Koopman et al. (2017) vond een 2 keer zo groot risico op het metabool syndroom en T2DM bij een sociale jetlag van 2 uur of meer. Er was sprake van significant hogere bloedglucosespiegels en een grotere omtrek van de middel (Koopman et al., 2017). Verder zorgt een hoge sociale jetlag voor een acute ophoping van slaapschuld, voordat er bij wordt geslapen op de werkvrije dagen (Wong et al., 2015). Zoals eerder besproken is er een associatie tussen slaapschuld en verlaging van respons op insuline met daarbij hogere bloedglucosespiegels (Spiegel et al., 1999). Al met al kan chronotype dus de hoeveelheid sociale jetlag beïnvloeden, en is daarmee sturend voor de mate van verstoring in de glucose- en insuline huishouding. Veroudering wordt geassocieerd met een vervroeging van het chronotype (Schuster et al., 2019). Dit zou een oorzaak kunnen zijn van de verminderde tolerantie voor nachtwerk bij ouderen.

Vetter et al. (2018) onderzocht recentelijk de effecten van nachtwerk op de gevoeligheid voor genetische predispositie voor T2DM en de effecten hiervan op het risico voor het onwikkelen van T2DM. Zoals eerder geobserveerd hadden nachtwerkers een hogere kans op het ontwikkelen van T2DM ten opzichte van dagwerkers. Hoe frequenter er in nachtshifts werd gewerkt, hoe hoger dit risico. Logischerwijs was er ook een hoger risico op T2DM bij een hogere genetische predispositie hiervoor. Echter werd er geen associatie gezien tussen de gevoeligheid voor genetische predispositie voor T2DM en nachtwerk; het genetische risico op T2DM was niet verhoogd wanneer er werd gewerkt in de nacht. Ofwel, de kans op T2DM wordt verhoogd naarmate er vaker in nachtshifts wordt gewerkt, onafhankelijk van de gevoeligheid voor genetische predispositie hiervoor (Vetter et al., 2018). Weinig ondersteunende evidentie is hiervoor bekend, dus meer onderzoek is nodig.

Wel is er veel onderzoek gedaan naar polymorphismen in klokgenen en de pathologische gevolgen hiervan. De 24 uurs ritmiek van de circadiane klok wordt gereguleerd door de transcriptie / translatie feedback loop van de klokgenen.
Een sterke link tussen rs6486121 en rs7950226 polymorfie in het Bmal1 gen en hypertensie en T2DM (resp.) werd gevonden (Woon et al., 2007). Ook rs2292912 polymorfisme in het Cry1 gen en rs12315175 in het Cry2 gen blijkt geassocieerd te zijn met een hogere risico op het ontwikkelen van T2DM (Kelly et al., 2012). Er is dus sprake van predispositie voor metabole stoornissen welke gerelateerd zijn aan polymorfismen van circadiane klokgenen. Dit is echter nog geen evidentie dat de predispositie voor metabole stoornissen is verhoogt bij nachtwerkers als gevolg een hogere gevoeligheid voor polymorfismen in circadiane klokgenen door nachtwerk. Reszka et al. (2013) vond bijvoorbeeld geen significant verschil in Bmal1, Clock, Cry2 en Per1-3 genotypes tussen roterende nachtwerkers en dagwerkers (Reszka et al., 2013). Conclusies betreffende genetische predispositie zijn dus zeer speculatief. Nachtwerk en gevoeligheid voor genetische predispositie zijn onafhankelijk factoren die leiden tot verhoging van het risico op metabole verstoring, en er lijkt geen interactie te zijn tussen de twee.

Oplossingen

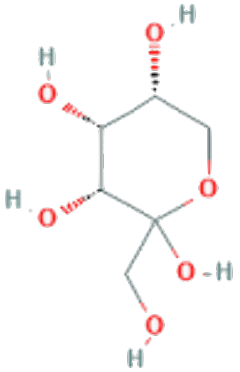
AGEs

Zoals beschreven in dit review is er een hogere prevalentie van verstoring van de glucose- en insuline huishouding bij nachtwerkers versus dagwerkers. Deze verstoring kan leiden tot ernstige gevolgen voor de gezondheid, zoals metabole en cardiovasculaire problemen. Het zou dus waardevol zijn om de mate van verstoring in de glucose en insuline huishouding te meten, om zo mensen met een hoog risico op de genoemde ziekten te kunnen alarmeren. Een methode hiervoor zou het meten van de eerder besproken AGEs kunnen zijn. Verhoging in bloedglucosespiegels, zoals gezien bij nachtwerkers, leidt waarschijnlijk tot meer accumulatie van AGEs. Het meten van AGEs bij nachtwerkers zou dus een manier kunnen zijn om het risico op cardiovasculaire complicaties en diabetes te bepalen. Nachtwerkers met een hoog risico zouden hier vervolgens op geattendeerd kunnen worden, om zo de onset van bovenstaande ziekten te voor te zijn. Een nog ongepubliceerde studie van Giménez, Bollen, van de Werken en Gordijn (in prep.) heeft AGEs in de huid door middel van autofluorescentie gemeten bij dag- en nachtwerkers. Uit deze studie blijkt dat er bij nachtwerkers gemiddeld inderdaad sprake was van een hogere autofluorescentie van de huid, en dit inderdaad een simpele methode kan zijn voor het detecteren van individuen die een verhoogd risico lopen op metabole en cardiovasculaire problemen. Meer onderzoek naar AGEs en nachtwerk is echter nodig.

Fructose en allulose

Een toepassing om de bloedglucosespiegel te verlagen zou de substitutie van glucose en sucrose door fructose kunnen zijn. In studies waarbij deze vervanging plaats vond werd inderdaad een verlaging van postprandiale bloedglucosespiegel piek gevonden, met daarbij ook een verlaging van de insulinespiegel (Evans, Frese, Romero, Cunningham en Mills, 2017)(1). Deze verlaging was sterker bij mensen met een verslechterde glucosetolerantie, bijvoorbeeld mensen met T2DM of prediabetes, ten opzichte van mensen met normale bloedglucosespiegels.
Verder waren ook zowel de postprandiale bloedglucose piek als insulinepiek lager bij mensen met overgewicht versus mensen zonder overgewicht. Dit impliceert dat het vervangen van glucose en sucrose door fructose de stijging in bloedglucosespiegel zou kunnen verminderen, vooral bij mensen met T2DM of overgewicht. Nuchtere bloedglucosespiegels bleken ook verlaagd bij vervanging van glucose en sucrose door fructose. Deze verlaging, hoewel significant, was relatief klein en is waarschijnlijk niet van klinische relevantie (Evans, Frese, Romero, Cunningham en Mills, 2017)(2). Bij mensen met een verlaagde glucosetolerantie was de verlaging in nuchtere bloedglucosespiegels sterker. Ook dit suggereert dat regelmatige substitutie van glucose en sucrose voor fructose de nuchtere bloedglucosespiegel klinisch relevant kan verlagen in mensen met een verlaagde glucosetolerantie. Wellicht is dit een interventiemethode die ook zou kunnen worden toegepast bij nachtwerkers, omdat zij, zoals eerder besproken, een groter risico lopen op verminderde glucosetolerantie.

Meerdere studies geven evidentie voor het verlagende effect van allulose op de bloedglucosespiegel (Iida et al., 2008; Hayashi et al., 2010). Allulose is een epimeer van fructose (figuur 3), en wanneer 10 gram hiervan wordt toegevoegd aan een 75 gram glucose oplossing bij een glucosetolerantie test blijkt de bloedglucosespiegel lager te zijn dan wanneer allulose niet wordt toegevoegd (Noronha et al., 2018). Geen significant verschil werd gemeten in insulineresistentie of insulinesecretie. Een mogelijke verklaring voor de verlaging van de bloedglucosespiegel zou de competitieve remming van de GLUT2 glucose transporter door allulose kunnen zijn. Ook zou allulose wellicht de hepatische glucose opname kunnen stimuleren (Noronha et al., 2018). Inname van allulose tijdens het eten van een maaltijd kan wellicht de verhoging van de postprandiale bloedglucosespiegels ook minimaliseren, en dus zou dit voor nachtwerkers ook een interventie methode kunnen zijn.



Figuur 3: Structuur-formule van allulose (National Center for Biotechnology Information, PubChem database).

Conclusie

Kortom, de desynchronisatie van de circadiane cyclus en gedragscyclus gezien bij nachtwerkers leidt tot verhoogde bloedglucosespiegels. Dit is onder andere het gevolg van slaaptekort en eten gedurende de nacht. Om de verhoging in bloedglucosespiegels te beperken moeten nachtwerkers dus allereerst de kans krijgen om voldoende bij te slapen. Vasten zou tijdens de nachtshift de verhoging in bloedglucosespiegels wellicht ook kunnen beperken. Echter moet er dan gegeten worden overdag, wat weer interfereert met de mogelijkheid om bij te slapen. Wellicht is een van de factoren (slaap of voeding) meer van invloed op verhoging van de glucosespiegels, en kan er met het een meer rekening worden gehouden dan met het ander om deze verhoging te minimaliseren. Meer onderzoek hiervoor nodig. Wel kunnen nachtwerkers de glucose en sucrose in hun dieet beter vervangen voor fructose om zo ook weer de verhoging in bloedglucosespiegels te beperken. Verder kunnen AGEs wellicht in de toekomst worden gebruikt als methode om nachtwerkers met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, T2DM en het metabool syndroom te kunnen identificeren.

Literatuurlijst

1. Åkerstedt, T., & Gillberg, M. (1981). The Circadian Variation of Experimentally Displaced Sleep. *Sleep, 4*(2), 159-169.
2. Åkerstedt, T., & Torsvall, L. (1985). Napping in shift work. *Sleep, 8*(2), 105-109.
3. Åkerstedt, T., Ingre, M., Broman, J., & Kecklund, G. (2008). Disturbed Sleep in Shift Workers, Day Workers, and Insomniacs. *Chronobiology International, 25*(2-3), 333-348.
4. Åkerstedt, T., Kecklund, G., & Knutsson, A. (1991). Spectral analysis of sleep electroencephalography in rotating three-shift work. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 17*(5), 330-336.
5. Bartoli, E., Fra, G. P., & Carnevale Schianca, G. P. (2011). The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European Journal of Internal Medicine, 22*(1), 8-12.
6. Bathaie, S. Z., Bahmani, F., & Farajzadeh, A. (2014). Role of Amino Acids on Prevention of Nonenzymatic Glycation of Lens Proteins in Senile and Diabetic Cataract. In *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye* (1st ed., pp. 141-155). Academic Press.
7. Bjorkman, O., & Felig, P. (1982). Role of the Kidney in the Metabolism of Fructose in 60-hour Fasted Humans. *Diabetes, 31*(6), 516-520.
8. Boden, G., Ruiz, J., Urbain, J., & Chen, X. (1996). Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *The American Journal of Physiology, 271*, 246-252.
9. Bolli, G. B., Feo, P. D., Cosmo, S. D., Perriello, G., Ventura, M. M., Calcinaro, F., . . . Gerich, J. E. (1984). Demonstration of a Dawn Phenomenon in Normal Human Volunteers. *Diabetes, 33*(12), 1150-1153.
10. Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research, 25*(2), 131-143.
11. Buxton, O. M., Cain, S. W., Oconnor, S. P., Porter, J. H., Duffy, J. F., Wang, W., . . . Shea, S. A. (2012). Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. *Science Translational Medicine, 4*(129).
12. Cauter, E. V., Blackman, J. D., Roland, D., Spire, J. P., Refetoff, S., & Polonsky, K. S. (1991). Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *Journal of Clinical Investigation, 88*(3), 934-942.
13. Cauter, E. V., Desir, D., Decoster, C., Fery, F., & Balasse, E. O. (1989). Nocturnal Decrease in Glucose Tolerance During Constant Glucose Infusion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 69*(3), 604-611.
14. Cavalot, F., Pagliarino, A., Valle, M., Martino, L. D., Bonomo, K., Massucco, P., . . . Trovati, M. (2011). Postprandial Blood Glucose Predicts Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes in a 14-Year Follow-Up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care, 34*(10), 2237-2243.
15. Chan, S., & Debono, M. (2010). Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism,1*(3), 129-138.
16. Chaput, J., Després, J., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2007). Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia, 50*(11), 2298-2304.
17. Daan, S., Beersma, D. G., & Borbely, A. A. (1984). Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 246*(2).
18. Delarue, J., Normand, S., Pachiaudi, C., Beylot, M., Lamisse, F., & Riou, J. P. (1993). The contribution of naturally labelled 13C fructose to glucose appearance in humans. *Diabetologia, 36*(4), 338-345.
19. Dijk, D., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters, 166*(1), 63-68.
20. Dimitriadis, G., Mitrou, P., Lambadiari, V., Maratou, E., & Raptis, S. A. (2011). Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice, 93*, 52-59.
21. Esquirol, Y., Bongard, V., Mabile, L., Jonnier, B., Soulat, J., & Perret, B. (2009). Shift Work and Metabolic Syndrome: Respective Impacts of Job Strain, Physical Activity, and Dietary Rhythms. *Chronobiology International, 26*(3), 544-559.

22. Esseveldt, L. K. E. , Lehman, M. N., & Boer, G. J. (2000). The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited. *Brain Research Reviews, 33*(1), 34-77.
23. Evans, R. A., Frese, M., Romero, J., Cunningham, J. H., & Mills, K. E. (2017)(1). Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition,106*(2), 506-518.
24. Evans, R. A., Frese, M., Romero, J., Cunningham, J. H., & Mills, K. E. (2017)(2). Chronic fructose substitution for glucose or sucrose in food or beverages has little effect on fasting blood glucose, insulin, or triglycerides: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition,106*(2), 519-529.
25. Foster-Powell, K., Holt, S. H., & Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition, 76*(1), 5-56.
26. Genuth, S., Sun, W., Cleary, P., Sell, D. R., Dahms, W., Malone, J., . . . Monnier, V. M. (2005). Glycation and Carboxymethyllysine Levels in Skin Collagen Predict the Risk of Future 10-Year Progression of Diabetic Retinopathy and Nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes, 54*(11), 3103-3111.
27. Gerrits, E. G., Lutgers, H. L., Kleefstra, N., Graaff, R., Groenier, K. H., Smit, A. J., . . . Bilo, H. J. (2007). Skin Autofluorescence: A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care, 31*(3), 517-521.
28. Giménez, M. C., Bollen, P. P., van de Werken, M., Gordijn, M. C. M., Advanced glycation end products (AGEs) as a potential marker for cardiovascular problems in shift work. *Ongepubliceerd*.
29. Giugliano, D., Ceriello, A., & Esposito, K. (2008). Glucose metabolism and hyperglycemia. *The American Journal of Clinical Nutritionof Clinical Nutrition, 87*(1), 217-222.
30. Hatting, M., Tavares, C. D., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2017). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1411*(1), 21-35.
31. Hayashi, N., Iida, T., Yamada, T., Okuma, K., Takehara, I., Yamamoto, T., . . . Tokuda, M. (2010). Study on the Postprandial Blood Glucose Suppression Effect of D-Psicose in Borderline Diabetes and the Safety of Long-Term Ingestion by Normal Human Subjects. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 74*(3), 510-519.
32. Holmbäck, U., Forslund, A., Forslund, J., Hambraeus, L., Lennernäs, M., Lowden, A., . . . Åkerstedt, T. (2002). Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy. *The Journal of Nutrition, 132*(7), 1892-1899.
33. Hulsegge, G., Boer, J. M., Beek, A. J., Verschuren, W. M., Sluijs, I., Vermeulen, R., & Proper, K. I. (2016). Shift workers have a similar diet quality but higher energy intake than day workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 42*(6), 459-468
34. Iida, T., Kishimoto, Y., Yoshikawa, Y., Hayashi, N., Okuma, K., Tohi, M., . . . Izumori, K. (2008). Acute D-Psicose Administration Decreases the Glycemic Responses to an Oral Maltodextrin Tolerance Test in Normal Adults. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 54*(6), 511-514.
35. Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., . . . Goff, D. V. (1981). Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *The American Journal of Clinical Nutritionof Clinical Nutrition, 34*(3), 362-366.
36. Jeong, I., Park, J. B., Lee, K., Won, J., Roh, J., & Yoon, J. (2018). Irregular work schedule and sleep disturbance in occupational drivers—A nationwide cross-sectional study. *Plos One, 13*(11).
37. Juda, M., Vetter, C., & Roenneberg, T. (2013). Chronotype Modulates Sleep Duration, Sleep Quality, and Social Jet Lag in Shift-Workers. *Journal of Biological Rhythms, 28*(2), 141-151.
38. Kalsbeek, A., la Fleur, S. L., & Fliers, E. (2014). Circadian control of glucose metabolism. *Molecular Metabolism, 3*(4), 372-383.
39. Karlsson, B. H., Knutsson, A. K., Lindahl, B. O., & Alfredsson, L. S. (2003). Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *International Archives of Occupational and Environmental Health, 76*(6), 424-430.
40. Kelleher, F. C., Rao, A. V., & Maguire, A. (2014). Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Letters, 342*(1), 9-18.
41. Kelly, M. A., Rees, S. D., Hydrie, M. Z., Shera, A. S., Bellary, S., O'Hare, J. P., . . . Barnett, A. H. (2012). Circadian Gene Variants and Susceptibility to Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *PLoS ONE,7*(4).

42. Kim, N., Kim, H., Kang, D., Jeong, K., Lee, J., Kim, Y., & Oh, D. (2008). Conversion Shift of D-Fructose to D-Psicose for Enzyme-Catalyzed Epimerization by Addition of Borate. *Applied and Environmental Microbiology, 74*(10), 3008-3013.
43. King, D. P., & Takahashi, J. S. (2000). Molecular Genetics of Circadian Rhythms in Mammals. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 713-742.
44. King, D. P., & Takahashi, J. S. (2000). Molecular Genetics of Circadian Rhythms in Mammals. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 713-742.
45. Koopman, A. D., Rauh, S. P., Riet, E. V., Groeneveld, L., Heijden, A. A., Elders, P. J., . . . Rutters, F. (2017). The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hoorn Study. *Journal of Biological Rhythms, 32*(4), 359-368.
46. La Fleur, S., Kalsbeek, A., Wortel, J., Fekkes, M. L., & Buijs, R. M. (2001). A Daily Rhythm in Glucose Tolerance - A Role for the Suprachiasmatic Nucleus. *Diabetes, 50*(6), 1237-1243.
47. La Fleur, S., Kalsbeek, Wortel, & Buijs. (1999). A Suprachiasmatic Nucleus Generated Rhythm In Basal Glucose Concentrations. *Journal of Neuroendocrinology, 11*(8), 643-652.
48. Lamond, N., Dorrian, J., Roach, G., McCulloch, K., Holmes, A., Burgess, H., . . . Dawson, D. (2003). The impact of a week of simulated night work on sleep, circadian phase, and performance. *Occupational and Environmental Medicine, 60*(11).
49. Lennernäs, M., Hambraeus, L., & Akerstedt, T. (1995). Shift Related Dietary Intake in Day and Shift Workers. *Appetite, 25*(3), 253-266.
50. Lorenzo, L. D., Pergola, G. D., Zocchetti, C., Labbate, N., Basso, A., Pannacciulli, N., . . . Soleo, L. (2003). Effect of shift work on body mass index: Results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *International Journal of Obesity, 27*(11), 1353-1358.
51. Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron, 94*(1), 19-36.
52. Matsumoto, K. (1978). Sleep patterns in hospital nurses due to shift work: An EEG study. *Waking and Sleeping, 2*(3), 169-173.
53. Mcdonald, J., Potyk, D., Fischer, D., Parmenter, B., Lillis, T., Tompkins, L., . . . Belenky, G. (2013). Napping on the Night Shift: A Study of Sleep, Performance, and Learning in Physicians-in-Training. *Journal of Graduate Medical Education, 5*(4), 634-638.
54. Monnier, V. M., Bautista, O., Kenny, D., Sell, D. R., Fogarty, J., Dahms, W., . . . Genuth, S. (1999). Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: Relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes, 48*(4), 870-880.
55. Morikawa, Y., Miura, K., Sasaki, S., Yoshita, K., Yoneyama, S., Sakurai, M., . . . Nakagawa, H. (2008). Evaluation of the Effects of Shift Work on Nutrient Intake: A Cross-sectional Study. *Journal of Occupational Health, 50*(3), 270-278.
56. Nakamura, M., Miura, A., Nagahata, T., Toki, A., Shibata, Y., Okada, E., & Ojima, T. (2018). Dietary intake and dinner timing among shift workers in Japan. *Journal of Occupational Health, 60*(6), 467-474.
57. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. D-Fructose, CID=2723872, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Fructose (accessed on July 26, 2019).
58. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. D-Glucose, CID=5793, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Glucose (accessed on July 26, 2019).
59. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. D-Psicose, CID=441036, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/D-Psicose (accessed on July 26, 2019).
60. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Sucrose, CID=5988, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sucrose (accessed on July 26, 2019).
61. Noronha, J. C., Braunstein, C. R., Glenn, A. J., Khan, T. A., Viguiliouk, E., Noseworthy, R., . . . Sievenpiper, J. L. (2018). The effect of small doses of fructose and allulose on postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes: A double□blind, randomized, controlled, acute feeding, equivalence trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism, 20*(10), 2361-2370.
62. Pan, A., Schernhammer, E. S., Sun, Q., & Hu, F. B. (2011). Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Medicine, 8*(12).
63. Pietroiusti, A., Neri, A., Somma, G., Coppeta, L., Iavicoli, I., Bergamaschi, A., & Magrini, A. (2009). Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occupational and Environmental Medicine, 67*(1), 54-57.

64. Prasad, A., Bekker, P., & Tsimikas, S. (2012). Advanced Glycation End Products and Diabetic Cardiovascular Disease. *Cardiology in Review, 20*, 177-183.
65. Pyykkönen, A., Isomaa, B., Pesonen, A., Eriksson, J. G., Groop, L., Tuomi, T., & Räikkönen, K. (2014). Sleep duration and insulin resistance in individuals without type 2 diabetes: The PPP-Botnia Study. *Annals of Medicine, 46*(5), 324-329.
66. Reinberg, A., Migraine, C., Apfelbaum, M., Brigant, L., Ghata, J., Vieux, N., & Laporte, A. (1979). Circadian and ultradian rhythms in the feeding behavior and nutrient intakes of oil refinery operators with shift-work every 3-4 days. *Diabete & Métabolisme, 5*(1), 33-41.
67. Reszka, E., Peplonska, B., Wieczorek, E., Sobala, W., Bukowska, A., Gromadzinska, J., . . . Wasowicz, W. (2013). Rotating night shift work and polymorphism of genes important for the regulation of circadian rhythm. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 39*(2), 178-186.
68. Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1981). Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 240*(6).
69. Roenneberg, T., & Marrow, M. (2016). The Circadian Clock and Human Health. *Current Biology,26*(10), 432-443.
70. Roskoden, F. C., Krüger, J., Vogt, L. J., Gärtner, S., Hannich, H. J., Steveling, A., . . . Aghdassi, A. A. (2017). Physical Activity, Energy Expenditure, Nutritional Habits, Quality of Sleep and Stress Levels in Shift-Working Health Care Personnel. *Plos One, 12*(1).
71. Rui, L. (2014). Energy Metabolism in the Liver. *Comprehensive Physiology, 4*(1), 177-197.
72. Scheer, F. A., Hilton, M. F., Mantzoros, C. S., & Shea, S. A. (2009). Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(11), 4453-4458.
73. Schuster, M., Oberlinner, C., & Claus, M. (2019). Shift-specific associations between age, chronotype and sleep duration. *Chronobiology International, 36*(6), 784-795.
74. Sharma, A., Laurenti, M. C., Man, C., Varghese, R. T., Cobelli, C., Rizza, R. A., . . . Vella, A. (2017). Glucose metabolism during rotational shift-work in health-care workers. *Diabetologia, 60*(8), 1483-1490.
75. Sigurdardottir, L. G., Valdimarsdottir, U. A., Fall, K., Rider, J. R., Lockley, S. W., Schernhammer, E., & Mucci, L. A. (2012). Circadian Disruption, Sleep Loss, and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 21*(7), 1002-1011.
76. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2014). Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 18*(1), 1-14.
77. Spiegel, K., Leproult, R., & Cauter, E. V. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet, 354*(9188), 1435-1439.
78. Sudo, N., & Ohtsuka, R. (2001). Nutrient intake among female shift workers in a computer factory in Japan. *International Journal of Food Sciences and Nutrition, 52*(4), 367-378.
79. Sun, M., Feng, W., Wang, F., Li, P., Li, Z., Li, M., . . . Tse, L. A. (2017). Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obesity Reviews, 19*(1), 28-40.
80. Sun, M., Feng, W., Wang, F., Zhang, L., Wu, Z., Li, Z., . . . Tse, L. A. (2018). Night shift work exposure profile and obesity: Baseline results from a Chinese night shift worker cohort. *Plos One,13*(5).
81. Tappy, L., & Lê, K. (2010). Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews, 90*(1), 23-46.
82. Theorell, T., & Åkerstedt, T. (1976). Day and Night Work: Changes in Cholesterol, Uric Acid, Glucose and Potassium in Serum and in Circadian Patterns of Urinary Catecholamine Excretion. *Journal of Internal Medicine,200*(1-6), 47-53.
83. Thomas, C., & Power, C. (2010). Shift work and risk factors for cardiovascular disease: A study at age 45 years in the 1958 British birth cohort. *European Journal of Epidemiology, 25*(5), 305-314.
84. Togo, F., Yoshizaki, T., & Komatsu, T. (2017). Association between depressive symptoms and morningness-eveningness, sleep duration and rotating shift work in Japanese nurses. *Chronobiology International, 34*(3), 349-359.
85. Torsvall, L., Akerstedt, T., & Gillberg, M. (1981). Age, sleep and irregular workhours – a field study with electroencephalographic recordings, catecholamine excretion and self-ratings. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 7*(3), 196-203.

86. Ulas, T., Buyukhatipoglu, H., Kirhan, I., Dal, M. S., Ulas, S., Demir, M. E., . . . Aksoy, N. (2013). Evaluation of oxidative stress parameters and metabolic activities of nurses working day and night shifts. *Revista Da Escola De Enfermagem Da USP, 47*(2), 471-476.
87. Vegt, F. D., Dekker, J. M., Jager, A., Hienkens, E., Kostense, P. J., Stehouwer, C. D., . . . Heine, R. J. (2001). Relation of Impaired Fasting and Postload Glucose With Incident Type 2 Diabetes in a Dutch Population. *Jama, 285*(16), 2109.
88. Verrillo, A., Teresa, A. D., Martino, C., Chiara, G. D., Pinto, M., Verrillo, L., . . . Gattoni, A. (1989). Differential roles of splanchnic and peripheral tissues in determining diurnal fluctuation of glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 257*(4).
89. Vetter, C., Dashti, H. S., Lane, J. M., Anderson, S. G., Schernhammer, E. S., Rutter, M. K., . . . Scheer, F. A. (2018). Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care, 41*(4), 762-769.
90. Vetter, C., Fischer, D., Matera, J., & Roenneberg, T. (2015). Aligning Work and Circadian Time in Shift Workers Improves Sleep and Reduces Circadian Disruption. *Current Biology, 25*(7), 907-911.
91. Wakui, T., Shirono, S., Takahashi, S., Fujimura, T., & Harada, N. (2002). Physical Activity, Energy Expenditure and Work Intensity of Care-Workers on Shift Work in a Special Nursing Home for the Elderly. Journal of Occupational Health, 44(1), 8-14.
92. Wang, F., Yeung, K. L., Chan, W. C., Kwok, C. C., Leung, S. L., Wu, C., . . . Tse, L. A. (2013). A meta-analysis on dose–response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Annals of Oncology, 24*(11), 2724-2732.
93. Wang, F., Zhang, L., Zhang, Y., Zhang, B., He, Y., Xie, S., . . . Tse, L. A. (2014). Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obesity Reviews, 15*(9), 709-720.
94. Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiology International,23*(1-2), 497-509.
95. Wong, P. M., Hasler, B. P., Kamarck, T. W., Muldoon, M. F., & Manuck, S. B. (2015). Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,100*(12), 4612-4620.
96. Woon, P. Y., Kaisaki, P. J., Braganca, J., Bihoreau, M., Levy, J. C., Farrall, M., & Gauguier, D. (2007). Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 104*(36), 14412-14417.
97. Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G., & Shaw, J. (2005). The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 12*(6), 295-300.