



Nočno delo in povezava z rakom dojke Night work and risk of breast cancer

Avtorja:

Nina Vrbnjak

Medicinska fakulteta

Prim. prof. dr. Marjan Bilban, specialist medicine dela, prometa in športa

ZVD Zavod za varstvo pri delu - Center za medicino dela, MF Katedra za javno zdravje

Povzetek

Moderna družba se hitro spreminja, zato vedno več ljudi dela v »nестandardnem« delovnem času, ki vključuje izmensko in nočno delo. Obe vrsti dela sta znana dejavnika tveganja za zdravje, varnost in dobro počutje posameznika. Problemi, ki se pojavljajo pri izmenskih delavcih, so številni in vključujejo različna področja življenja. Tovrstno delo ima močan vpliv na socialno in družinsko življenje posameznika, vpliva pa tudi na njegovo fizično in psihično zdravje. Nočno delo se v zadnjem času povezuje s povečanim tveganjem za nastanek raka na dojkah. Disrupcija cirkadianega ritma ima močan učinek na nastajanje spolnih hormonov, kar je lahko mehanizem nastanka raka na dojki. Leta 2007 je Mednarodna organizacija za raziskave raka (IARC) nočno delo označila kot potencialno kancerogeno za ljudi, še posebej v povezavi z rakom dojke.

Ključne besede: nočno delo, izmensko delo, rak dojke, melatonin.

Abstract

Modern society is changing quite rapidly, therefore more and more people work during »non-standard« working hours, including shifts and night work, which are recognized as risk factors for health, safety and social well-being of an individual. Problems, experienced by shift workers are numerous and include different areas of life. That kind of work has significant impact on social and family life of an individual but it also affects physical and mental health. Night shift work has been associated with an increased risk for breast cancer. The effect of circadian disruption on sex steroid production is possible underlying mechanism. A 2007 report by the International Agency for Research on Cancer classified night shift work as possibly cancerogenic to humans, emphasizing, in particular, its association with breast cancer.

Keywords: night work, shift work, breast cancer, melatonin.

UVOD

Približno 20 % delovne populacije v Evropi in v Severni Ameriki dela v izmenah zaradi narave njihovega dela. Leta 2007 je skupina strokovnjakov iz Mednarodne organizacije za raziskave raka IARC (International Agency for the Research on Cancer) na podlagi »omejenih dokazov pri ljudeh, ki kažejo na kancerogenost dela v izmenah, ki vključuje nočno delo« in »zadostnih dokazov pri eksperimentalnih živalih, ki kažejo na kancerogenost svetlobe med temnim delom dneva (biološka noč)« zaključila, da izmensko delo vključuje cirkadialno disrupcijo, ki je verjetno kancerogena za ljudi.¹ Največje tveganje je bilo prikazano za razvoj raka na dojki, proučujejo pa se tudi vplivi na druge vrste raka, še posebej na raka na prostati in prebavilih (kolorektalni tumorji) in na tumorje endometrija.² Raziskovalci pri IARC so zaključili, da je šest od osmih študij pokazalo povečano tveganje za nastanek raka na dojkah pri ženskah, ki so delale v nočnih izmenah (QRs=1.3-1.8). Na podlagi tega je IARC klasificiral izmensko delo kot stopnjo 2a, torej kot 'verjetni povzročitelj raka'.¹

Čeprav je IARC to tezo objavil le kot kratko poročilo, so ga znanstveniki kmalu postavili pod vprašaj na podlagi pregleda dotedanje literature.³

Povezava s časom izpostavljenosti ni bila znana, je pa Kolstad³, ki je prav tako našel omejene dokaze za povezavo med nočnim delom in rakom dojke, predlagal obdobje 20 let.

Nove študije so pokazale podobne rezultate.⁴ V letu 2013 so se pojavile 4 nove meta-analize.⁵⁻⁸

Prvi dve sta pokazali relativno močno povezavo med nočnim delom in rakom dojke, medtem ko je ljaz s

sodelavci trdil, da so dokazi prešibki za kontrolne študije in preveč nepomembni za kohortne študije.

Poglobljena diskusija IARC-ove teze je postala mogoča šele v zadnjih letih, ko so se na to temo začele izvajati številne študije. Pojavilo se je tudi vprašanje, ali se kancerogenost nočnega dela nanaša na vse vrste rakov ali je povezano le z rakom dojke.

RAK DOJKE

Rak dojke je pomemben javnozdravstveni problem, saj v razvitem svetu velja za najpogostejši rak pri ženskah. Ogroženost žensk, da zbolijo za rakom dojke, je v grobem odvisna od razvitosti države. V Evropi pada od severa proti jugu ter od zahoda proti vzhodu.

Razlogov za večjo obolevnost v razvitejšem svetu je več, združimo pa jih lahko v pojem »zahodni način življenja«. Rak je predvsem bolezen starejših ljudi in ker se življenjska doba podaljšuje, danes ženske za njim zbolijo pogosteje kot nekoč. Ostali pomembni dejavniki tveganja so demografski dejavniki (spol, starost, zemljepisna lega), dejavniki materinstva (zgodnja menarha, pozna mena, starost več kot 30 let ob prvem porodu, nerodnost, nizko število otrok, opustitev dojenja), eksogeni hormoni (oralna

Mednarodna organizacija za raziskave raka je nočno delo klasificirala kot

"verjetni povzročitelj raka".

kontracepcija, 298 hormonsko nadomestno zdravljenje), življenjski slog (alkohol, prehrana z nasičenimi maščobnimi kislinami, debelost), ionizirajoče sevanje, mamografska nepreglednost dojk, višja telesna višina in dednost. Kot nov dejavnik tveganja, ki spada v skupino okoljskih dejavnikov, se v zadnjem času omenja tudi izmensko nočno delo.

Rak dojk

Rak dojk delimo v dve veliki skupini, neinvazivni in invazivni rak dojk. Neinvazivni rak dojk delimo na dve podskupini: duktalni karcinom in situ (DCIS) ter lobularni karcinom in situ (LCIS). Invazivni raki dojk so adenokarcinomi, ki vzniknejo iz terminalnih duktusov. Sposobni so preboja bazalne membrane in vdora v stromo ter limfne in krvne žile in s tem razsoja. Najpogostejše histopatološke različice invazivnih rakov so: infiltrativni duktalni karcinom, infiltrativni lobularni karcinom, tubularni karcinom, medularni karcinom in mucinozni karcinom.⁹

ŠTUDIJE

Od leta 2007 je na temo povezave nočnega dela in raka nastalo veliko študij.

Dve študiji iz leta 2011, ki sta ju izvedla Hansen¹⁰ in Lie¹¹ s sodelavci, poudarjata, da nočno delo predstavlja veliko tveganje za razvoj raka na dojki, saj sta obe študiji pokazali podobne indikacije, kot jih je podal IARC. Študiji sta imeli kar nekaj šibkih točk, glavna kritika pa je bila, da so bili ostali dejavniki tveganja (leta ob menarhi, kajenje, ITM, menopavza, število otrok, družinska zgodovina raka na dojki, ...) neznan ali premalo izpostavljeni. Da bi se to uredilo, je delovna skupina IARC predlagala, naj se v prihodnje v epidemiološke raziskave raka vključijo tudi drugi faktorji: sistem izmen (začetek izmene, število ur dnevno, rotacijsko ali stalno delo, hitrost in trajanje rotiranja, redno ali neredno); število let specifičnega nočnega dela in kumulativno izpostavljenost delavca izmenskemu delu; intenziteto izmeničnega dela (prosti dnevi med posameznimi izmenskimi dnevi).¹² Ti dejavniki temeljijo na bioloških znanjih, da imajo delavci, ki delajo rotirajoče ali mešane nočne izmene, povišano tveganje za razvoj raka, saj se ne morejo dovolj hitro prilagoditi na spremenjen cirkadiani ritem.¹³

Marca 2015 je bila objavljena švedska kohortna študija posameznikov, izpostavljenih nočnemu delu v povezavi z incidenco raka na dojki pri ženskah.¹⁴ V raziskavo je bilo vključenih 13656 žensk iz 'Švedskega registra dvojčkov' (Swedish Twin Registry), od tega jih je bilo 3404 izpostavljenih nočnemu delu. Rezultati so pokazali močno povezavo med dolgotrajno izpostavljenostjo nočnemu delu (>20 let) in rakom dojk pri ženskah do 60. leta. Ta študija je tako pokazala določeno stopnjo kancerogenosti nočnega dela, torej podobne izsledke vpliva nočnega dela pri dobi,

daljši od 20 let, kot kohortna študija Scherhammer-ja s sod.¹⁵

Rezultati švedske študije¹⁴ so pokazali močan trend le v skupini žensk do starosti 60 let (zanemarljivo majhen trend je bil zaznan v celotni populaciji). Knutsson s sod.¹⁶ so našli nekoliko trdnejše dokaze, ko je bilo spremljanje omejeno na 60 let. To je verjetno posledica ostalih vzročnih dejavnikov raka na dojkah, ki so pridruženi po 60. letu in lahko zakrijejo učinke nočnega dela. Raziskava ni vključevala učinkov trajanja izpostavljenosti.

Švedska študija¹⁴ je zajela mnogo dejavnikov tveganja za nastanek raka dojk, kot so: uporaba hormonskih pripravkov v obliki kontracepcijskih tablet, debelost, rojstvo otrok, kajenje in stopnjo izobraženosti. Kljub temu, da je bilo veliko dejavnikov spremljanih, obstaja še veliko drugih, ki v tej študiji niso bili nadzorovani. Upoštevano ni bilo na primer, da so nekatere osebe lahko bolj podvržene nastanku bolezni zaradi izpostavljenosti nočnemu delu. Tak primer je povečano tveganje za nastanek multiple skleroze pri ljudeh, ki so z izmenskim nočnim delom začeli v mladih letih.¹⁷ Rezultati švedske študije so kljub določenim pomanjkljivostim pokazali povezavo med nočnim delom in rakom dojk pri skupinah, ki so bile izpostavljene več kot 20 let. Kratkotrajna izpostavljenost nočnemu delu ni pokazala teh povezav.¹⁴

Nedavna velika nizozemska študija (več kot 280.000 udeležencev) izpodbija domneve o kancerogenih učinkih dolgotrajne izpostavljenosti nočnemu delu in povezave z rakom dojk.¹⁸ Vendar pa avtorji opozarjajo na kritične omejitve te iste študije. Ena se nanaša na dejstvo, da je izpostavljenost nočnemu delu opredeljena kot trenutno nočno delo, zato pri tem ne dobimo informacije o kumulativni izpostavljenosti, ki se zdi pri povezavi med rakom dojk in nočnim delom zelo pomembna. Druga omejitev iste študije je, da imajo nizozemske ženske dvakrat višjo stopnjo krajšega delovnega časa, kot je evropsko povprečje. To pomeni, da je število nočnih izmen lahko precej nižje kot v primerljivih študijah, kar zelo verjetno zmanjša verjetnost raka dojk.¹⁸

Julija 2015 je bila objavljena španska študija¹⁹, s katero so avtorji poskušali ugotoviti povezavo med različnimi kliničnimi tipi raka dojk in nočnim/izmenskim delom. V študiji je bilo zajetih 1708 primerov raka dojk ter 1788 kontrolnih subjektov iz desetih španskih regij med leti 2008 in 2013. Avtorji so v študiji upoštevali kronotip, torej individualno karakteristiko, ki naj bi vplivala na adaptacijo na nočno delo, obenem pa so preučili tri domene

8

nedavnih študij je pokazalo povezavo med nočnim delom in rakom dojk.

2

nedavni študiji te povezave nista našli.

izmenskega dela – tip dela (rotirajoče ali permanentno izmensko delo), trajanja in frekvenco.

Študija je pokazala, da je pri osebah, ki so kadar koli delale v izmenah (tako rotirajoče kot permanentno) zvišana incidenca raka dojke. Kronotip je bil različno povezan z rakom dojke, odvisno od trajanja nočnega dela.

Tveganje je bilo večje pri ženskah z invazivnimi tumorji ter estrogen in progesterogen pozitivnimi tumorji pri postmenopavzalnih ženskah. Rezultati so torej pokazali kompleksno povezavo nočnega dela, kronotipa ter raka dojke. Nedvoumno večje tveganje je bilo opaženo pri izmenskih delavcih, ki so večerni tip. Obenem je študija pokazala, da so jutranji tipi bolj podvrženi nastanku raka dojke pri kratkotrajni izpostavljenosti nočnemu delu.¹⁹

Med ostalimi nedavnimi študijami jih je osem pokazalo povezavo med nočnim delom in rakom dojke^{10,11,16,20–24}, dve pa te povezave nista našli^{25,26}.

VPLIV IZMENSKEGA DELA NA PSIHO-FIZIČNO STANJE POSAMEZNIKA

Težave, ki jih imajo izmenski in nočni delavci, so številne in segajo na več področij. Posledice dela se lahko izražajo na telesnem in duševnem počutju ter zdravju in tudi na družbenem, družabnem in družinskem življenju posameznika. Posledice spremenjenega bioritma so lahko akutne in kronične. Zaradi nočnega in izmenskega dela, podaljševanja dela oziroma izmen in posledično slabše kakovosti spanja se pojavi utrujenost. Zaspanost, kronična utrujenost ter nihanje pazljivosti in budnosti pri izmenskih delavcih so dejavniki, ki lahko povečajo frekvenco napak in lahko ogrozijo varnost pri delu. Izmensko delo ima škodljive vplive tudi na psihično dobrobit. Izmenski delavci pogosteje tožijo zaradi nevroze in problemov s seksualnostjo, kar ima za posledico večjo uporabo zdravil za spanje in pomirjanje. Prav tako pogosteje tožijo nad čustveno izčrpanostjo, delovnim stresom, izgorevanjem

Hipoteza in celični vidiki povezave nočnega dela in raka na dojki

Najbolj uveljavljene hipoteze o vzročni povezavi izmenskega dela in raka dojke so povezane s spremembo cirkadianega sistema in z idejo, da je nočna izpostavljenost svetlobi v izmenskem delu povezana z zmanjšanjem izločanja melatonina.²⁷ V organizmu sesalcev je cirkadiani ritem hierarhično organiziran tako, da je glavni oscilator v suprakiazmatičnem jederu (SCN) v hipotalamusu. Od tam glavni ritmovnik uravnava periferne oscilatorje preko humoralnih, endokrinih in živčnih signalov²⁸ v koherentno organizacijo časa tako, da le-ta sovpada z optimalno funkcijo organizma.²⁹ Suprakiazmatično jedro posreduje epifizi informacijo o odsotnosti svetlobnega signala, kar v končni fazi sproži nastajanje in izločanje melatonina. Razen v epifizi nastaja melatonin tudi na mrežnici, v prebavni cevi, kostnem mozgu in limfocitih.²

Cirkadiani ritem v celicah in organih poganja in kontrolira avtoregulatorna transkripcijsko-translacijska povratna zanka. Ta uravnava ekspresijo biološke ure in z njo povezanih genov, ki so prisotni v vseh celicah telesa z jedrom.³⁰ Geni za kontrolo cirkadianega ritma vplivajo na številne gene, povezane s kontrolo celičnega cikla, na kontrolne točke celičnega cikla, na tumor-supresorske gene ter modulirajo transkripcijske faktorje, kot so ciklin B1, Cdc2 kinazo in delitev celic.³¹

Endokrini tarčni tkiva, kot je rak na dojki, se zdijo še posebej dovzetna za razvoj tumorjev zaradi cirkadianih motenj pri izpostavitvi nočni osvetlitvi (light and night – LAN). V tem procesu naj bi zmanjšano izločanje melatonina igralo pomembno vlogo.¹⁵ Dokazano

je bilo, da je farmakološka inhibicija s svetlobo inducirane aktivacije MAPK poti in vivo blokira RSK-1 fosforilacijo, kar kaže, da je aktivnost RSK-1 regulirana preko MAPK poti. Avtorji so ugotovili, da je RSK-1 kinaza odvisna od svetlobe in notranje ure, ter omenili možnost, da sodeluje v regulaciji cirkadianega ritma.³² Potrebno je še omeniti, da MAPK pot sodeluje v razvoju številnih vrst raka, vključno z rakom dojke³³, znanih tudi kot endokrino-povezani raki.³⁴

Melatonin lahko deluje na iniciacijo, promocijo in progresijo tumorjev. Zmanjšanje produkcije melatonina vpliva na povečanje hormonov, ki nastajajo v gonadni osi, kar je bilo dokazano med izmenskimi delavci. Pri njih je bil po daljšem času izmenskega dela najden zvišan nivo estrogena.³⁵ Dolgotrajna izpostavljenost in/ali povečan celični odgovor na estrogene pri ženskah je dobro znan dejavnik tveganja za nastanek raka dojke.³⁶ Obenem melatonin deluje kot lovilec prostih radikalov, posredno in neposredno preko aktivacije glutation antioksidativnih poti.³⁷

Melatonin deluje kot modifikator odziva na estrogene. Ima anti-estrogene učinke zaradi interakcije z ER α ³⁸, preprečuje učinke estradiola na proliferacijo celic raka dojke in na aktivnost telomeraze³⁹, zmanjša ekspresijo proteinskih rastnih faktorjev in proto-onkogenov, ki jih stimulirajo estrogeni,⁴⁰ ter zmanjša epidermalni rastni faktor receptor 2 (HER2/neu).⁴¹

na delu oziroma nad splošno nižjo psihično kondicijo. Zelo pogost pojav pri izmenskimi delavcih je depresija. Spanje delavcev, ki delajo ponoči, je podnevi bolj rahlo zaradi motenj iz okolja. Skrajšajo ga tudi zato, da ohranijo stik z družino in prijatelji, ki živijo običajni dnevno-nočni ritem. Posledici sta zaspanost in manjša zbranost, zaradi večje utrujenosti se poveča verjetnost napak. Zaradi porušenih cirkadianih ritmov pride do povečane hormonalne reakcije (kateholamini, kortizol), posledično se povišata krvni tlak in srčna frekvenca, pride do motenj procesa tromboze ter metabolizma lipidov in glukoze. Izmensko delo privede do višjega indeksa telesne mase in debelosti, ki je prav tako dejavnik tveganja za nastanek kardiovaskularnih bolezni izmenskimi delavcih. Osebe, ki opravljajo izmensko nočno delo, so podvržene za približno 40 odstotkov večjemu tveganju za razvoj bolezni srca in ožilja kot vrstniki, ki delajo le podnevi. Prikazano je bilo tveganje za razvoj raka na dojki, preučujejo pa se tudi njegovi vplivi na druge vrste raka.²

ZAKONODAJA S PODROČJA NOČNEGA DELA

Na koncu bi opozorila še na zakonodajo s področja ureditve nočnega dela v Republiki Sloveniji.

V Sloveniji nočno delo ureja 5. poglavje III. dela Zakona o delovnih razmerjih, ki je bil objavljen v Uradnem listu RS, št. 21/2013 z dne 13. 3. 2013. Pravilnik ureja področje nočnega dela.

Povzetek zahtev, ki jih mora izpolnjevati delovno mesto z nočnim delom, iz 5. poglavja zakona, je naslednji:

150. člen določa, da se kot nočno delo šteje delo v času med 23. in šesto uro naslednjega dne. Če je z razporeditvijo delovnega časa določena nočna delovna izmena, se za nočno delo šteje osem nepretrganih ur v času med 22. in sedmo uro naslednjega dne.

Delodajalec mora na zahtevo inšpektorata za delo posredovati podatke o nočnem delu delavcev, zlasti o številu delavcev, ki delajo ponoči več kot tretjino delovnega časa, o številu delavcev, ki delajo ponoči na delovnem mestu, na katerem iz ocene tveganja izhaja večja nevarnost za poškodbe ali zdravstvene okvare, o številu delavcev, ki delajo ponoči ločeno po spolu, ter o časovni opredelitvi nočne izmene.⁴²

151. člen določa pravice delavcev, ki delajo ponoči.

Delavec, ki dela ponoči vsaj tri ure svojega dnevnega delovnega časa, oziroma delavec, ki dela ponoči vsaj tretjino polnega letnega delovnega časa, ima pravico do posebnega varstva (v nadaljnjem besedilu: nočni delavec).

Če bi se nočnemu delavcu po mnenju izvajalca medicine dela, oblikovanem ob upoštevanju mnenja osebnega zdravnika, zaradi takega dela lahko poslabšalo zdravstveno stanje, ga mora delodajalec zaposliti na ustrezno delo podnevi.

Delodajalec mora nočnim delavcem zagotoviti daljši dopust, ustrezno prehrano med delom in strokovno vodstvo delovnega oziroma proizvodnega procesa.

Če delo, organizirano v izmenah, vključuje tudi nočno izmeno, mora delodajalec zagotoviti njihovo periodično izmenjavo. Pri tem sme delavec ene izmene delati ponoči najdlje en teden. V okviru tako organiziranega dela sme

Delodajalec mora nočnim delavcem zagotoviti:

**daljši dopust,
ustrezno prehrano
med delom in
strokovno vodstvo
delovnega oziroma
proizvodnega
procesa.**



delavec delati ponoči daljše časovno obdobje le, če s takim delom izrecno pisno soglaša. Delodajalec ne sme razporediti na nočno delo delavca, ki nima urejenega prevoza na delo in z dela.⁴³

152. člen določa omejitve dela ponoči. Delovni čas nočnega delavca ne sme v obdobju štirih mesecev povprečno trajati več kot osem ur na dan. Obenem delovni čas nočnega delavca, ki dela na delovnem mestu, na katerem iz ocene tveganja izhaja večja nevarnost za poškodbe ali zdravstvene okvare, ne sme trajati več kot osem ur na dan.⁴⁴

153. člen: opredeljuje posvetovanje s sindikatom. Delodajalec se mora pred uvedbo nočnega dela, če se nočno delo redno opravlja z nočnimi delavci pa najmanj enkrat letno, posvetovati s sindikati pri delodajalcu o določitvi časa, ki se šteje kot čas nočnega dela, o oblikah organiziranosti nočnega dela, o ukrepih varnosti in zdravja pri delu ter o socialnih ukrepih.⁴⁴

193. člen Zakona o delovnih razmerjih določa primere, v katerih delavec ne sme opravljati nočnega dela. Namenjen je predvsem zaščiti mladih in starejših delavcev. Nočnega dela ne sme opravljati delavec, ki še ni dopolnil 18 let starosti, ne sme delati ponoči med 22. uro in 6. uro naslednjega dne, v primerih opravljanja dela s področja kulturne, umetniške, športne in oglaševalne dejavnosti pa med 24. in četrto uro naslednjega dne. Izjemoma se lahko odredi, da delavec, ki še ni dopolnil 18 let starosti,

dela ponoči v primeru višje sile, ko tako delo traja določen čas in mora biti izvršeno takoj, polnoletni delavci pa niso na razpolago v ustreznem številu. V primeru opravljanja nočnega dela delavca, ki še ni dopolnil 18 let starosti, mora delodajalec zagotoviti nadzor s strani polnoletnega delavca ter ustrezen počitek v naslednjih treh tednih.⁴⁵

185. člen istega zakona dovoljuje, da se delavcu, ki neguje otroka, starega do treh let, lahko naloži opravljanje nadurnega dela ali dela ponoči samo v primeru njegovega predhodnega pisnega soglasja. Delavka v času nosečnosti in še eno leto po porodu oziroma ves čas, ko doji otroka, ne sme opravljati nadurnega dela ali dela ponoči, če iz ocene tveganja zaradi takega dela izhaja nevarnost za njeno zdravje ali zdravje otroka. Enemu od delavcev – staršev, ki neguje in varuje otroka, mlajšega od sedem let, ali hudo bolnega otroka ali otroka, ki potrebuje posebno nego in varstvo v skladu s predpisi, ki urejajo družinske prejemke, in ki živi sam z otrokom, se sme naložiti, da opravlja nadurno delo ali delo ponoči samo z njegovim predhodnim pisnim soglasjem.⁴⁶

Delodajalec mora delavce, ki delajo ponoči, napotiti na preventivne zdravstvene preglede pred zaposlitvijo in nato na 12 do 36 mesecev. [50](#)

Zaključek

Nočno delo prinaša številne druge neugodne stranske učinke, saj vpliva na večino telesnih funkcij, predvsem na spanje, avtonomne vegetativne procese in sposobnost za delo. Težave, ki jih imajo izmenski in nočni delavci, so številne in segajo na več področij, zato je potrebno s prilagoditvami in pogostejšimi zdravniškimi pregledi dobro poskrbeti za njihovo psihofizično dobro počutje. Glede kancerogenosti nočnega dela rezultati različnih študij kažejo, da je prisotna povezava med nočnim delom in nastankom raka na dojkah. V današnji družbi težimo k temu, da se zmanjša pogostnost raka v populaciji. To je mogoče doseči z analizo dejavnikov tveganja za njegov nastanek. Eden od teh je verjetno delo v nočni izmeni, ki v industrializiranih državah narašča. Dokazano je, da je nočno delo verjeten kancerogen (spada v skupino 2A), vendar se bo verjetno, na podlagi vseh študij, ki so že bile izvedene in se še izvajajo, sčasoma premaknil v prvo skupino dejavnikov tveganja. Še vedno pa ostaja neznanka, koliko nočnih izmen na mesec in kakšno trajanje izmenskega dela vodi v pomembno disrupcijo cirkadianega ritma. Za določitev dejavnikov tveganja bo potrebno izvesti še več kvalitetnih študij, ki bi nedvoumno dokazale kancerogenost nočnega dela.



LITERATURA

1. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, Ghisassi F El, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1065–6.
2. Billban M. Nočno delo in vpliv na zdravje. Delo in varnost. 2013;58(1):42–54.
3. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers—a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2008 Feb;34(1):5–22.
4. Bonde JP, Hansen J, Kolstad HA, Mikkelsen S, Olsen JH, Blask DE, et al. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2012 Jul;38(4):380–90.
5. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37(3):197–206.
6. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CCH, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO.* 2013 Nov;24(11):2724–32.
7. Aljaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm M-L, Ojajärvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2013 Sep 1;39(5):431–47.
8. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013 Feb;138(1):291–301.
9. Novaković S, Hočevnar M, Novaković BJ, Strojnar P, Žgajnar J, Rudolf Z, et al. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Mladinska knjiga; 2009.
10. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2012 Jul;48(11):1722–9.
11. Lie J-AS, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjærheim K. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am. J. Epidemiol.* 2011 Jun 1;173(11):1272–9.
12. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup. Environ. Med.* 2011 Feb;68(2):154–62.
13. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control CCC.* 2006 May;17(4):489–500.
14. Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open [Internet].* 2015 Apr 15 [citirano 15. maj 2015];5(4). Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401866/>
15. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiol. Camb. Mass.* 2006 Jan;17(1):108–11.
16. Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Åkerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, et al. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2013 Mar 1;39(2):170–7.
17. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011 Nov;70(5):733–41.
18. Koppes LLJ, Geuskens GA, Pronk A, Vermeulen RCH, de Vroome EMM. Night work and breast cancer risk in a general population prospective cohort study in The Netherlands. *Eur. J. Epidemiol.* 2014 Aug;29(8):577–84.
19. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Ardanaz E, et al. Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population. *Eur. J. Epidemiol.* 2015 Jul 24;
20. Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup. Environ. Med.* 2012 May 29;69(5):e1–2011–100240.
21. Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrlich C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup. Environ. Med.* 2013 Dec;70(12):831–8.
22. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int. J. Cancer J. Int. Cancer.* 2013 Feb 15;132(4):924–31.
23. Fritschi L, Erren TC, Glass DC, Girschik J, Thomson AK, Saunders C, et al. The association between different night shiftwork factors and breast cancer: a case-control study. *Br. J. Cancer.* 2013 Oct 29;109(9):2472–80.
24. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 2010 Mar;36(2):134–41.
25. Kwon P, Lundin J, Li W, Ray R, Littell C, Gao D, et al. Night shift work and lung cancer risk among female textile workers in shanghai, china. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015 May;12(5):334–41.
26. Pronk A, Ji B-T, Shu X-O, Xue S, Yang G, Li H-L, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am. J. Epidemiol.* 2010 May 1;171(9):953–9.
27. Stevens RG. Artificial lighting in the industrialized world: circadian disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control CCC.* 2006 May;17(4):501–7.
28. Schibler U. Circadian time keeping: the daily ups and downs of genes, cells, and organisms. *Prog. Brain Res.* 2006;153:271–82.
29. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science.* 2000 Apr 28;288(5466):682–5.
30. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002 Aug 29;418(6901):935–41.
31. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat. Rev. Cancer.* 2003 May;3(5):350–61.
32. Butcher GQ, Lee B, Hsieh F, Obrietan K. Light- and clock-dependent regulation of ribosomal S6 kinase activity in the suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2004 Feb;19(4):907–15.
33. Ligresti G, Libra M, Militello L, Clementi S, Donia M, Imbesi R, et al. Breast cancer: Molecular basis and therapeutic strategies (Review). *Mol. Med. Rep.* 2008 Aug;1(4):451–8.
34. Carlos Echiburú-Chau DR. Deleterious MnSOD signals lead to abnormal breast cell proliferation by radiation and estrogen exposure. *Int. J. Oncol.* 2011;288(6):1703–11.
35. Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2004 Jun;13(6):936–43.
36. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):872–81.
37. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J. Pineal Res.* 2004 Oct;37(3):213–4.
38. Collins A, Yuan L, Kiefer TL, Cheng Q, Lai L, Hill SM. Overexpression of the MT1 melatonin receptor in MCF-7 human breast cancer cells inhibits mammary tumor formation in nude mice. *Cancer Lett.* 2003 Jan 10;189(1):49–57.
39. Carlos M Martínez-Campa CA-G. Melatonin down-regulates hTERT expression induced by either natural estrogens (17beta-estradiol) or metalloestrogens (cadmium) in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2008;268(2):272–7.
40. Molis TM, Spriggs LL, Jupiter Y, Hill SM. Melatonin modulation of estrogen-regulated proteins, growth factors, and proto-oncogenes in human breast cancer. *J. Pineal Res.* 1995 Mar;18(2):93–103.
41. Baturin DA, Alimova IN, Anisimov VN, Popovich IG, Zabezinski MA, Provinciali M, et al. The effect of light regimen and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2001 Dec;22(6):441–7.
42. 150. člen ZDR-1-Popravek-1: Nočno delo (Zakon o delovnih razmerjih) [Internet]. [citirano 19. maj 2015]. Dosegljivo na: <https://zakonodaja.com/zakon/zdr-1/150-clen-nocno-delo>
43. 151. člen ZDR-1-Popravek-1: Pravice delavcev, ki delajo ponoči (Zakon o delovnih razmerjih) [Internet]. [citirano 19. maj 2015]. Dosegljivo na: <https://zakonodaja.com/zakon/zdr-1/151-clen-pravice-delavcev-ki-delajo-ponoci>
44. 5. podpoglavje: NOČNO DELO (Zakon o delovnih razmerjih - ZDR) [Internet]. [citirano 18. maj 2015]. Dosegljivo na: <https://zakonodaja.com/zakon/zdr/5-podpoglavje-nocno-delo>
45. 193. člen ZDR-1-Popravek-1: Prepoved opravljanja nočnega dela (Zakon o delovnih razmerjih) [Internet]. [citirano 19. maj 2015]. Dosegljivo na: <https://zakonodaja.com/zakon/zdr-1/193-clen-prepoved-opravljanja-nocnega-dela>
46. 185. člen ZDR-1-Popravek-1: Varstvo v času nosečnosti in starševstva v zvezi z nočnim nadurnim delom (Zakon o delovnih razmerjih) [Internet]. [citirano 19. maj 2015]. Dosegljivo na: <https://zakonodaja.com/zakon/zdr-1/185-clen-varstvo-v-casu-nosecnosti-in-starsevstva-v-zvezi-z-nocnim-nadurnim-delom>