



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE  
E DI COMUNITÀ



Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



*CONVEGNO*

**“ATTUALITÀ IN TEMA DI  
FATTORI PSICOSOCIALI  
DEL LAVORO”**

**Venerdì 13 Ottobre 2017  
Ore 8.45 – 17.30**

**Aula Magna “Cappellini”  
Clinica Del Lavoro ‘Luigi Devoto’  
Università degli Studi di Milano  
Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico  
Via San Barnaba n°8, Milano**



**Orari di lavoro:  
valutazione e gestione del  
rischio**

*Giovanni Costa*

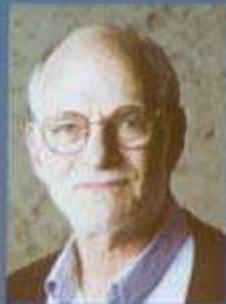
*Dipartimento di Scienze Cliniche e di  
Comunità, Università di Milano, e  
IRCCS Ca' Granda, Ospedale  
Maggiore Policlinico, Milano*

# dai ritmi biologici alla Cronobiologia

## The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine



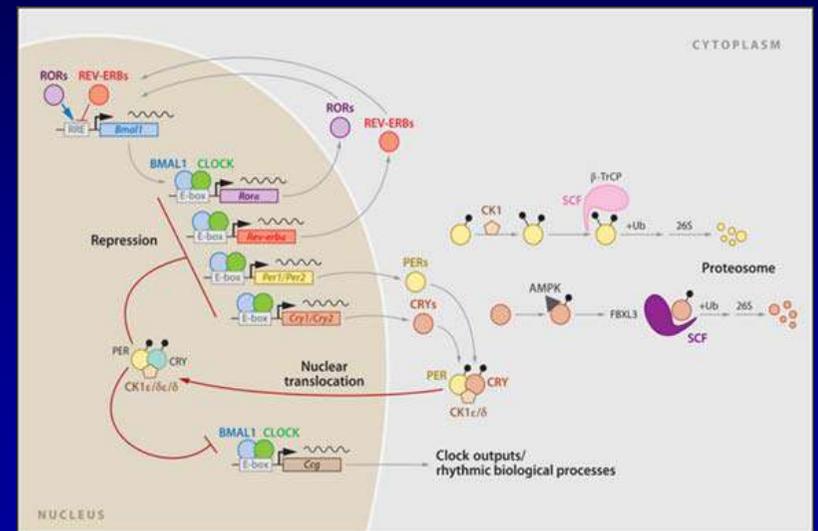
**Jeffrey C. Hall**  
Born in New York, USA  
in 1945



**Michael Rosbash**  
Born in Oklahoma City, USA  
in 1944



**Michael W. Young**  
Born in Miami, USA  
in 1949



**Aaron B. Lerner**

Int. J. Biometeor. 1975, vol. 19, number 4, pp. 267-279

### Melatonin Excretion of Man and Rats: Effect of Time of Day, Sleep, Pinealectomy and Food Consumption

by

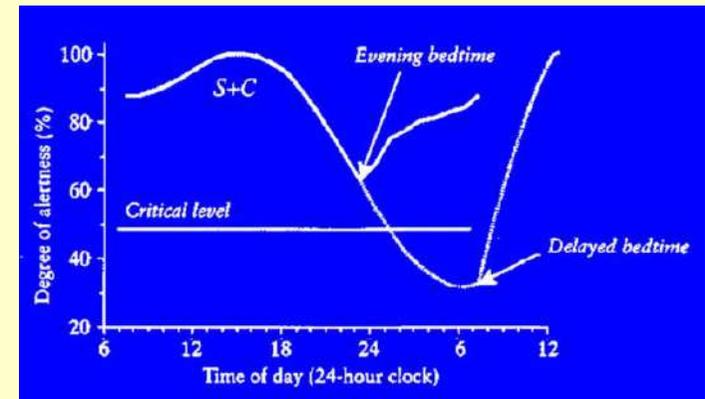
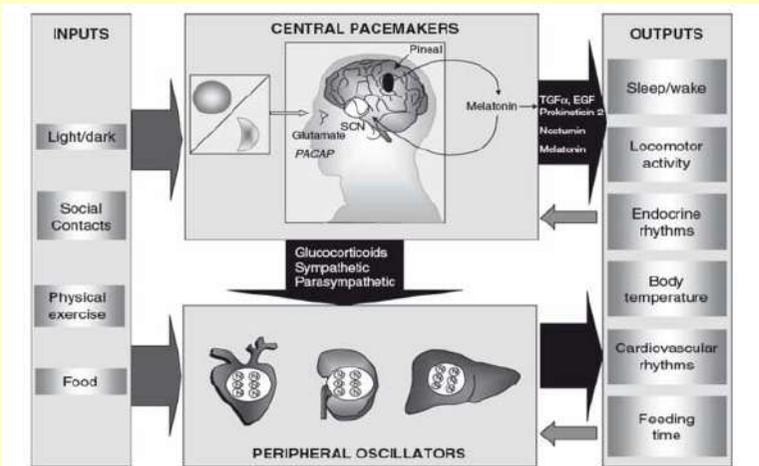
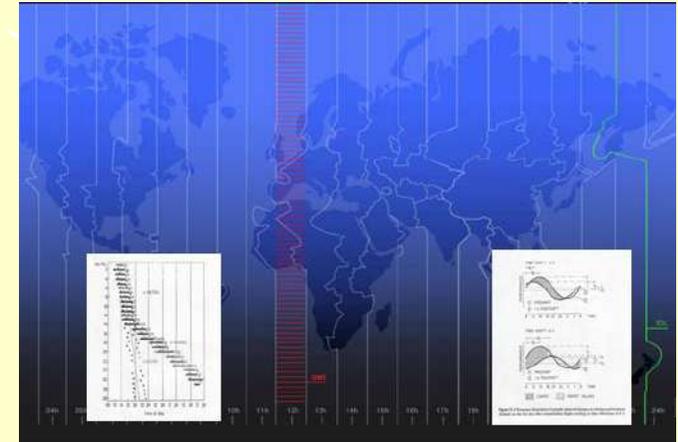
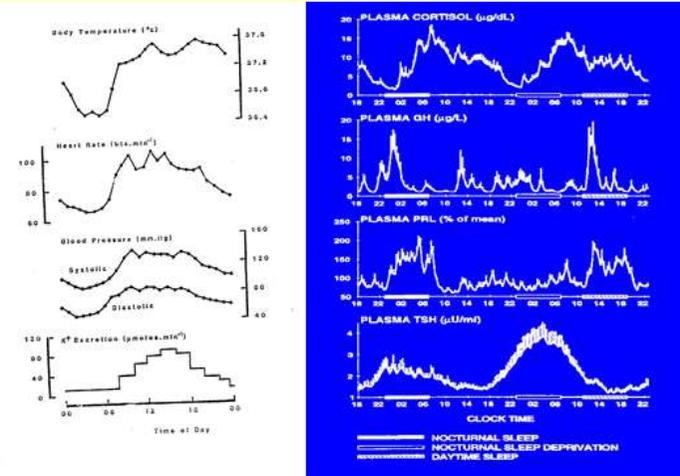
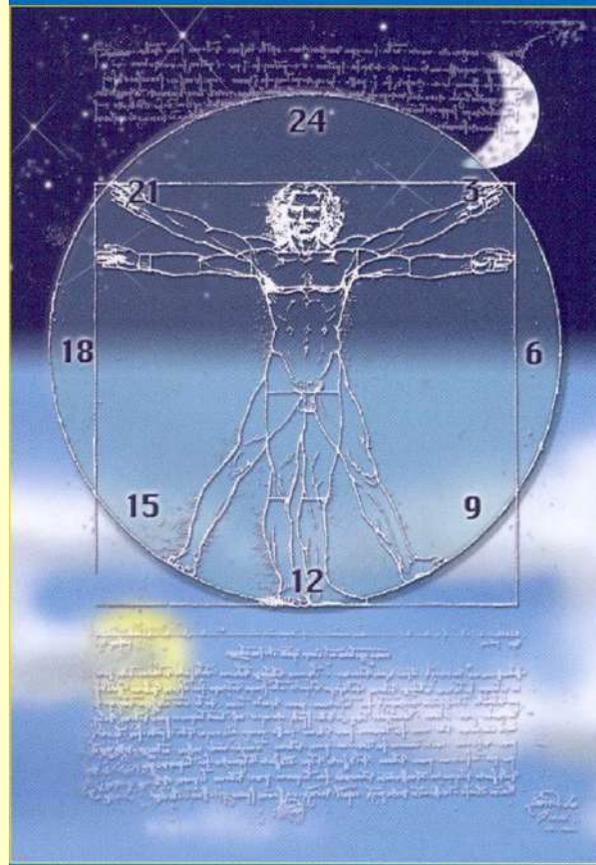
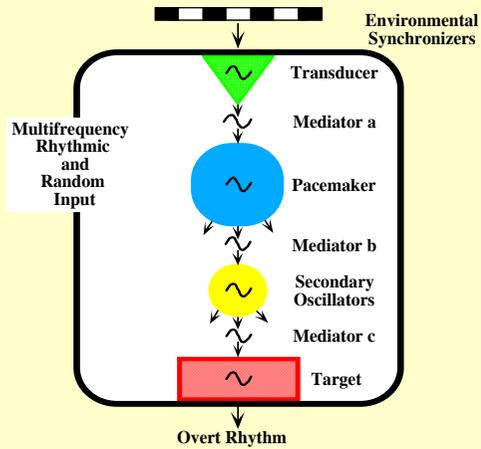
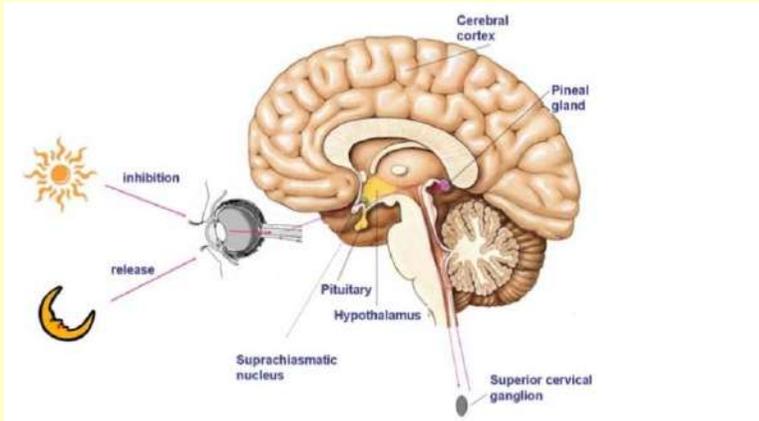
H.J.Lynch\*, Y.Ozaki, D.Shakal and R.J.Wurtman

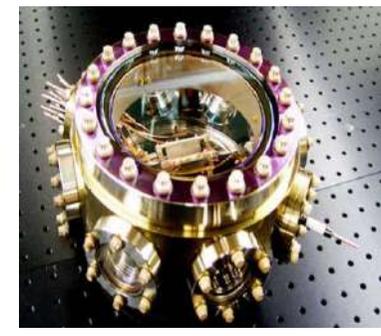
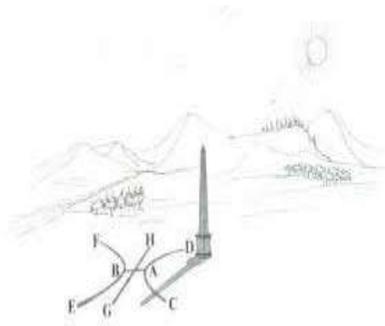
**ABSTRACT.**- Pineal function was assessed in human subjects by measuring the excretion of melatonin. The hormone was extracted from the urine by adsorption on a nonionic polymeric resin and then elution with organic solvents; its concentration was determined with a bioassay based on the dermal melanophore response of larval anurans to melatonin in their bathing medium. Melatonin excretion among healthy, adult volunteers was 5- to 7-fold greater during the hours of sleep, darkness, and recumbancy (23:00-07:00 h) than during the active, waking hours (07:00-15:00 h or 15:00-23:00 h). When 2 subjects slept only during the

<i>Periodo</i>	<i>Definizione</i>	<i>Esempi</i>
< 20 ore	<b>ULTRADIANI</b>	Ritmo cardiaco respiratorio
24 ± 4 ore	<b>CIRCADIANI</b>	Sonno-veglia temperatura pressione arteriosa
> 28 ore	<b>INFRADIANI</b>	
7 ± 4 gg	<b>Circaseptani</b>	Alcuni ormoni variabili urinarie
30 ± 5 gg	<b>Circatrigintani</b>	Ciclo mestruale
12 ± 2 mesi	<b>Circannuali</b>	Alcuni ormoni

# Assetto biologico circadiano

## Uomo "animale diurno"





**Produttori**

**Consumatori**

- "qualsiasi cosa"** Meccanizzazione  
Automazione  
Tecnologia dell'informazione
- "dovunque"** Produzione su scala mondiale  
Telelavoro  
Commercio elettronico
- "in ogni momento"** Lavoro a turni  
Lavoro notturno  
Lavoro di Sabato e Domenica  
Orari irregolari  
Orari flessibili

- Totale disponibilità di beni e servizi
- Mercato globale  
Super e ipermercati  
Distributori automatici  
Televendite
- Accessibilità 24 ore su 24  
7 giorni alla settimana  
365 giorni all'anno



	Giorno	Settimana	Mese	Anno
<b>Aumento di orario con maggiore retribuzione</b>	Straordinario	Straordinario	Riduzione dei riposi settimanali	Pensionamento posticipato
<b>Ri-arrangiamento dello stesso numero di ore</b>	Orari sequenziali; Orario flessibile; Ore di inizio-fine turno variabili; Lavoro a domanda; Gruppi di lavoro autonomi	Settimana compressa; Orario flessibile; Turni di diversa durata; Lavoro a domanda; Gruppi di lavoro autonomi	Orari mediati; Ferie sequenziali; Lavoro stagionale; Straordinari con compensazione mensile; Banca delle ore mensile	Inizio-fine vita lavorativa flessibile; Banca delle ore annuale; Periodi di temporanea interruzione
<b>Riduzioni di orario a parità di retribuzione</b>	Riduzione della durata del turno giornaliero	Settimana corta o ultra-corta	Aumento di ferie; Banca delle assenze retribuite	Pensionamento anticipato; Anno sabbatico; Assenze retribuite; Maternità
<b>Riduzioni di orario con ridotta retribuzione</b>	Part-time orizzontale	Part-time verticale; Lavoro nel week-end	Lavoro temporaneo; Lavoro stagionale; Job-sharing	Passaggio temporaneo a part-time; Assenze non retribuite
<b>Riduzioni di orario con trasferimento dei costi alla comunità</b>	Contratti di solidarietà	Cassa integrazione a rotazione; Contratti di solidarietà; Job sharing	Cassa integrazione a zero ore temporanea	Pensionamento progressivo e/o anticipato

**3rd EU Survey on Working Conditions WORKING HOURS**

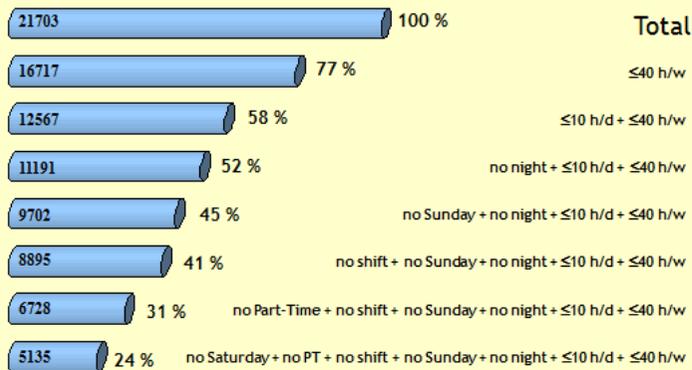
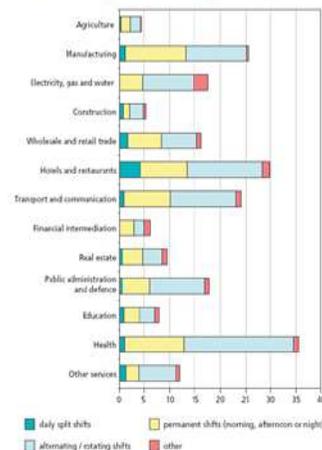


Table 4: Women and men employees aged 25-49 working at night and convenience for personal life situation, 2004

	BE	DK	EE	IE	EL	ES	FR	IT	CY	LU	HU	MT	AT	PT	SI	SK	FI	UK	NO	CH	EU25
% of employees working at night at least sometimes																					
Women	10.8	11.2	12.9	11.7	11.5	7.9	8.3	7.6	5.5	7.3	10.1	8.7	12.8	13.3	10.8	15.8	4.1	15.6	15.4	9.6	10.7
Men	18.5	17.1	16.3	21.3	20.0	13.5	24.2	17.3	18.6	14.6	20.0	24.4	27.5	24.8	23.8	28.3	20.5	30.8	22.2	17.0	21.9
% of employees finding it convenient for personal life to work at night																					
Women	71.1	68.5	52.2	63.8	29.5	77.3	79.6	29.4	100.6	81.6	100.0	66.7	37.2	55.2	74.6	53.3	42.4	44.6	62.2	62.7	
Men	81.4	69.3	41.7	62.9	26.9	74.2	76.8	31.1	92.1	84.5	100.0	91.0	42.6	77.2	71.3	58.0	41.6	29.7	83.6	64.1	

Source: Eurostat LFS Ad-Hoc module on work organisation and working time arrangements. BG, CZ, DE, LV, LT, NL, PL, RO and SE: no data. \*\* Data not comparable

Incidence of shift work by work sector in Europe (27 countries) Fourth European Working Conditions Survey - 2005



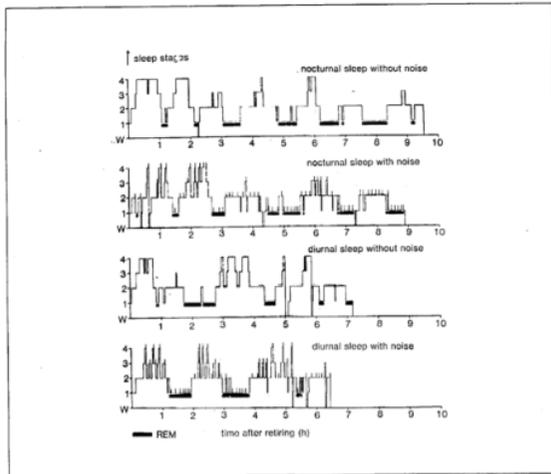


Fig. 2 - EEG sleep changes in a single subject sleeping either in the day-time or at night and with or without noise in the sleeping room. Brief awakenings indicated by upward spikes (from RUTENFRANZ et al.<sup>10</sup>, fig. 1).



Three Mile Island  
Chernobyl  
Bophal  
Challenger Space Shuttle  
Exxon Valdez

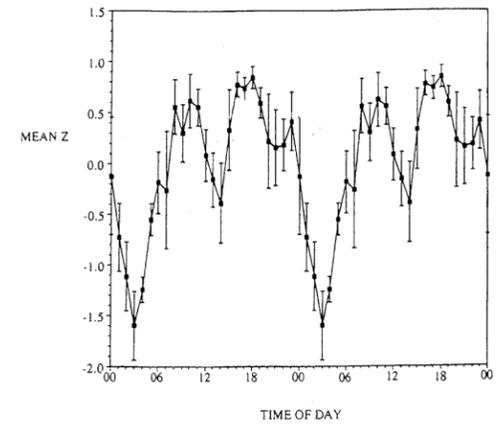
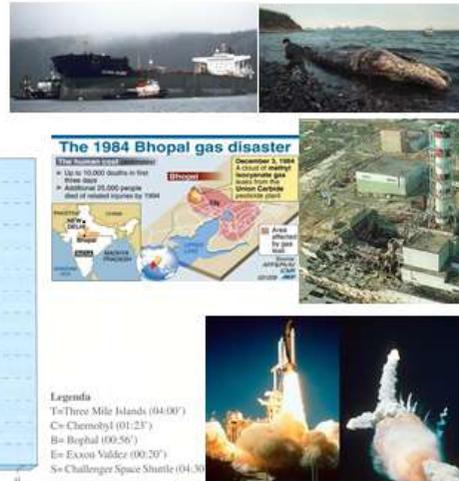
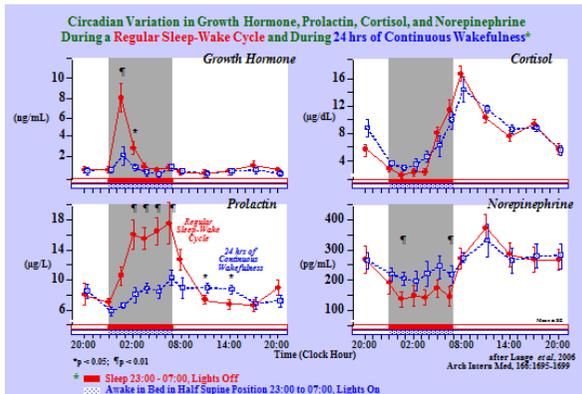
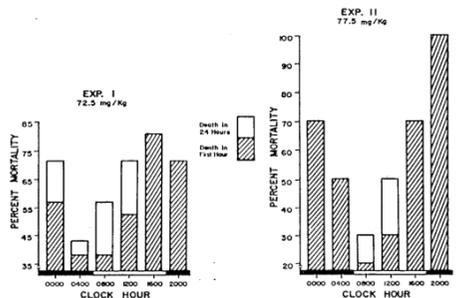


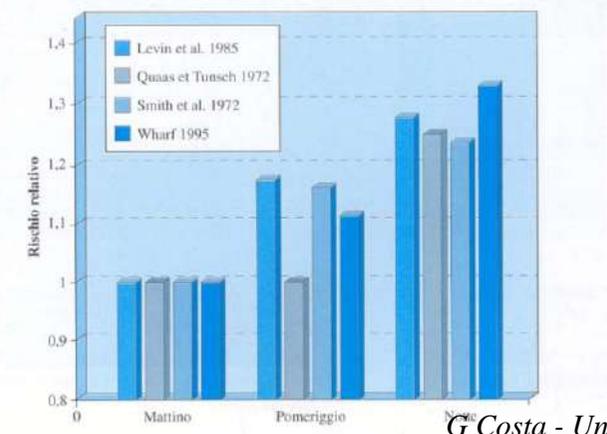
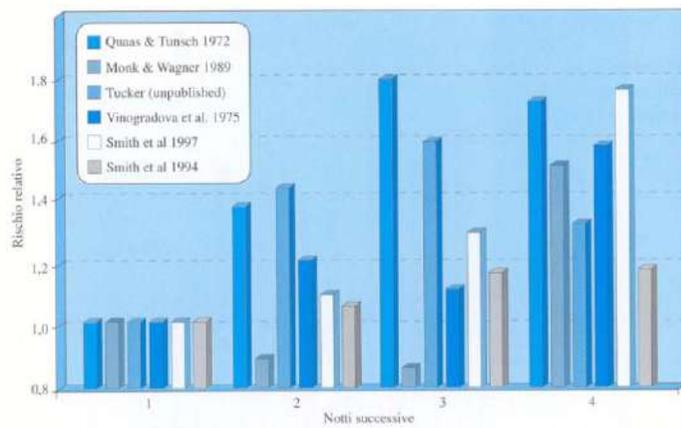
Figure 8 A meta-analysis of studies indicating incidence of falling asleep at the wheel. Increases on the y-axis indicate better performance (less sleepiness). Each point is double plotted



CIRCADIAN SUSCEPTIBILITY TO KCN IN INBRED MALE BALB/C Cr MICE

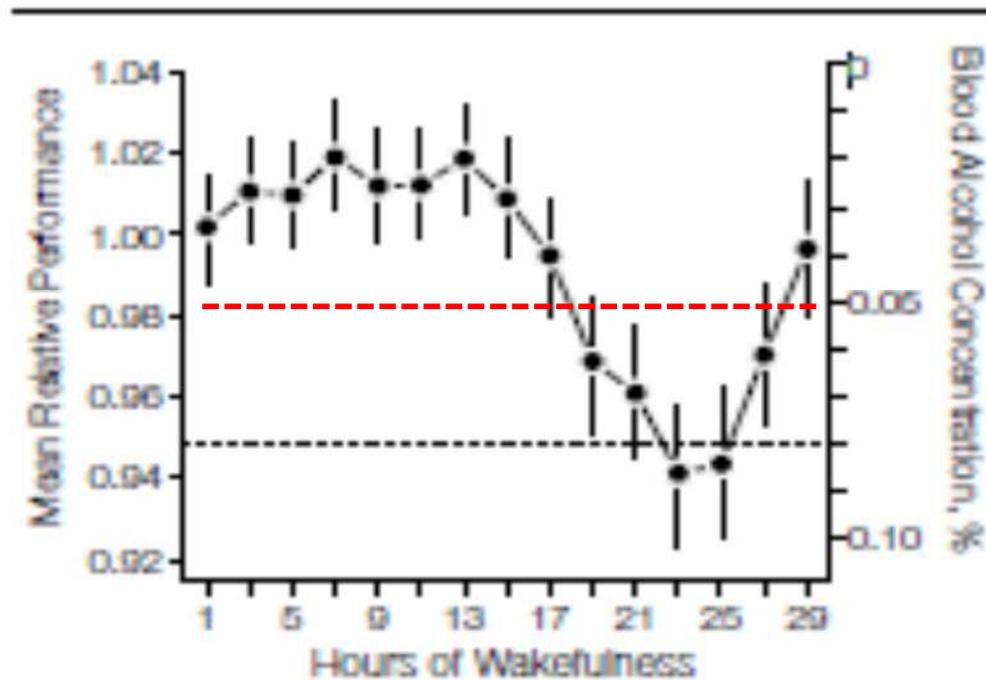


Elevated susceptibility of mice standardized to L(0600-1800):D(1800-0600) occurs during the nocturnal activity span.



# Sleep deprivation and psychomotor performance

**Figure.** Effect of Sleep Deprivation on Psychomotor Performance Compared With Blood Alcohol Concentration



*“Era l’umida notte a mezzo il cerchio  
Del ciel salita, e già languidi e stanchi  
Su i duri legni i naviganti agiati  
Predean quiete; quando ecco da l’alte  
Stelle placido e lieve il Sonno sceso,  
si fece quanto avea d’aere intorno  
serene e queto: e te, buon Palinuro,  
senza tua colpa, insidioso assalse,  
portando a gli occhi tuoi tenebre eterne.*

*Virgilio: Eneide, Libro V, versi 1188-1218; trad. di Annibal Caro (1507-1566)*

Giovanni Costa - Università Milano

Weinger & Ancoli-Israel S (2002) JAMA 2002; 287:955–957



## Incidenti alla guida

### Stress e sonnolenza/fatica responsabili di:

2 - 23% di tutti gli incidenti dei veicoli commerciali

10 - 40% degli incidenti autostradali

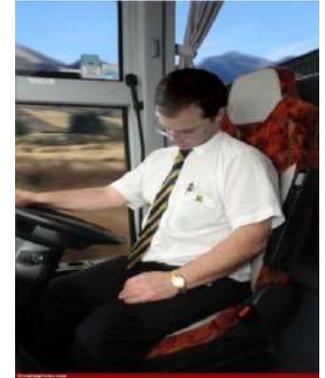
15% degli incidenti mortali occorsi a camionisti

>> con durata di guida > 10 ore

### Incidenti "da veicolo singolo"

- maggiore probabilità di notte

- in USA 35% dei 4400 casi annuali di morte di autisti di camion



- La sonnolenza alla guida fa aumentare di 8 volte il rischio di incidente grave
- Gli incidenti "da veicolo singolo" hanno la maggiore probabilità di avvenire di notte o nel primo mattino, a parità di traffico
- L'autista assennato o affaticato non mette in atto le azioni appropriate per evitare l'incidente, in quanto spesso non percepisce la situazione rischiosa e spesso guida ad occhi chiusi per 5-50 secondi (microsonni)
- Nel 2000, il Dipartimento dei Trasporti USA ha indicato la fatica come il principale problema per la sicurezza nel trasporto con un costo di 12 miliardi di dollari all'anno

**Studi clinici sul sonno documentano un maggior rischio di incidenti, soprattutto stradali, per le persone che soffrono di**

- insonnia (2 volte superiore)
- OSAS (4 volte superiore)
- narcolessia (6 volte superiore)

(Lavie 2006)

# *Sonnolenza e rischio di incidenti stradali*

- In UK, la sonnolenza è associata al 23% degli incidenti stradali, con rischio maggiore per gli autisti di viaggi lunghi autostradali (6 studi)
- In USA, il 6% guida assonnato almeno tre volte alla settimana e il 37% almeno una volta al mese
- In Francia il 2% degli autisti (n= 35,000) ha riportato attacchi di severa sonnolenza tale da richiedere di fermarsi e il 9% ha dichiarato che ciò avviene ogni mese (Philip et al 2010)
- In Norvegia, circa l'8% degli autisti ha riportato dei colpi di sonno alla guida nell'anno precedente (Sagberg 1999)
- Il rischio di incidente è significativamente più alto in chi guida di notte, che dormono meno di 6 ore al giorno e che lavorano più di 60 ore settimanali (Stutts et al. 2003)
- Il guidare dopo il turno di notte fa aumentare di 4 volte il rischio di incidente (Akerstedt et al. 2005)
- L'indice di mortalità degli incidenti stradali aumenta da 3 a 5 volte nelle ore notturne (24-06) rispetto alle ore diurne (10-19) (ISTAT 2013).

## **Principali predittori di alterata performance alla guida** (Di Milia et al.. PLoS ONE 2012,7(9):e45856)

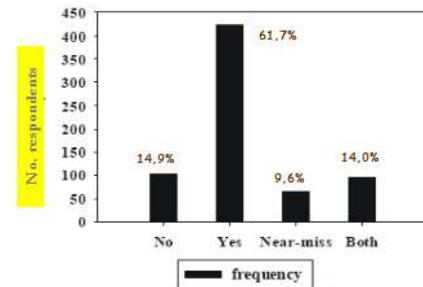
- **Sonnolenza acuta** (OR=5.25, CI 1.42–19.49, p<.01)
- **Guida >150 kms** (OR=3.61, CI 1.66–7.81, p<.001)
- **Meno di 10 ore di sonno nelle 48 ore precedenti** (OR=2.58, CI 1.03–6.46, p<.05)
- **Guida dopo il turno notturno** (OR=2.19, CI 1.24–3.88, <.001)
- **Età >43 anni** (OR=1.95, CI 1.11–3.41, p<0.05)
- **Uso del telefonino** (OR=1.90, CI 1.10–3.27, p<0.05)



# Rischio clinico

## Medical errors N=687 Anesthesiologists

Have you ever administered the wrong drug?



Orser et al. Can J Anaesth 2001; 48:139

- **Da 44000 a 98000 pazienti morti all'anno per errore medico (Sexton et al, BMJ 2006)**
- **L'ottava causa più frequente di morte**
- **Il 70% dei chirurghi e il 47% degli anestesisti (contro il 26% dei piloti di aereo) negano l'effetto della fatica sulla performance**
- **Meno di sesto del personale di terapia intensiva non riconosce di fare errori**
- **Nei medici con turni di lunga durata (24 ore e più)**
  - **un'associazione con la riduzione dei livelli di attenzione e vigilanza e con l'aumento degli errori**
  - **un significativo miglioramento limitando la durata del turno (Lockley et al. NEMJ 2004; Landrigan et al. NEMJ 2004)**
- **In 2737 medici statunitensi in formazione, l'incidenza di almeno un errore importante del**
  - **3.8% nel caso di nessun turno di lunga durata (32 h in media)**
  - **9.8% nel caso da 1 a 4,**
  - **16% nel caso di più di 4 turni di lunga durata, e con aumento del 300% di eventi avversi prevenibili, dovuti a fatica e/o deprivazione di sonno, con decesso del paziente (Barger et al. PLoS Med 2006)**
- **Tra gli infermieri è stato documentato**
  - **un significativo aumento degli errori, tali da mettere a repentaglio la sicurezza dei pazienti, in relazione alla durata del turno oltre le 8 ore, al lavoro straordinario e al lavoro a turni con lavoro notturno [Rogers et al, Health Aff 2004; Scott et al. Am J Crit Care 2006; Tanaka et al. Ind Health 2010)**
  - **una significativa associazione tra aumento dei tassi di mortalità ospedaliera associata a turni prolungati o con ridotti livelli di personale e alto turnover di pazienti [Needleman et al. NEJM 2011; Trinkoff et al. Nursing Res 2011).**

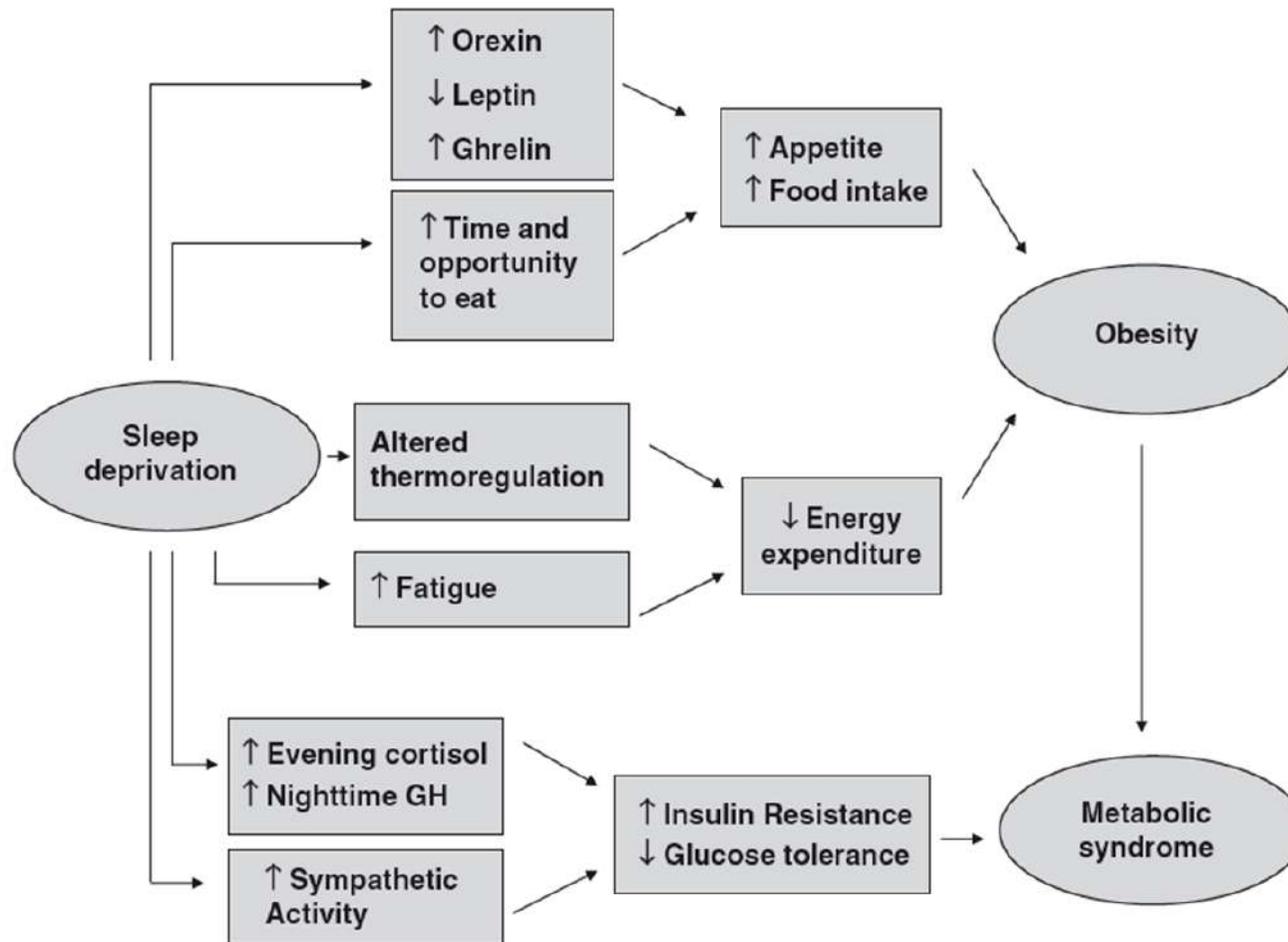


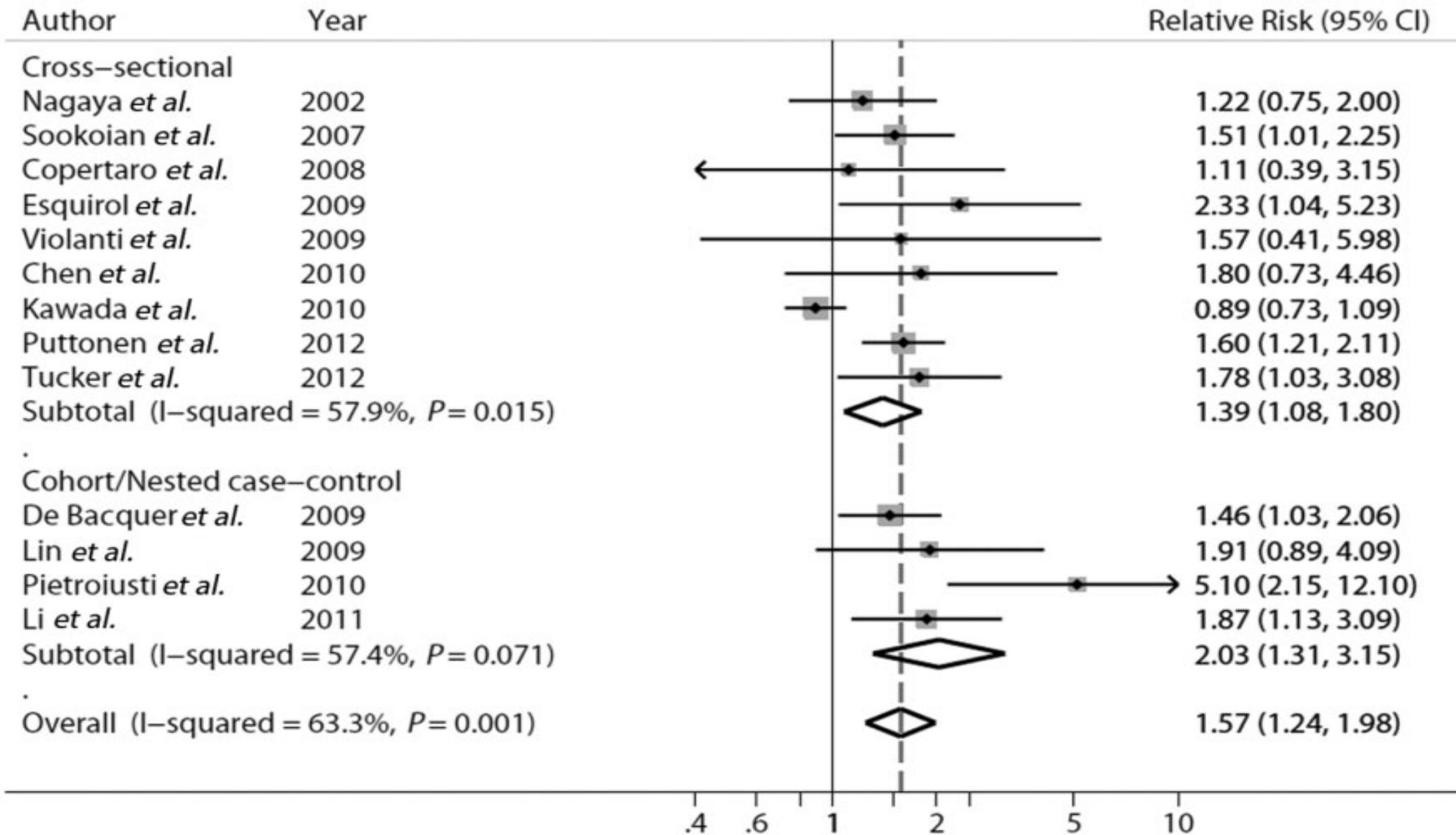
## *Effetti sulla salute a medio-lungo termine*

- **Patologie gastrointestinali**
  - *Gastroduodenite*
  - *Ulcera duodenale*
  - *Colon irritabile*
- **Patologie neuropsichiche**
  - *Insonnia e fatica cronica*
  - *Sindromi ansioso-depressive*
- **Sindrome metabolica**
- **Malattie cardiovascolari**
  - *Cardiopatía ischemica*
- **Tumori**

## ***Impairment of metabolic functions in shift workers as the result of:***

- A) Mismatch of circadian rhythms (e.g. sleep, digestion)**
- B) Behavioural changes (e.g. diet, smoking)**
- C) Disturbed socio-temporal patterns (e.g. stress)**



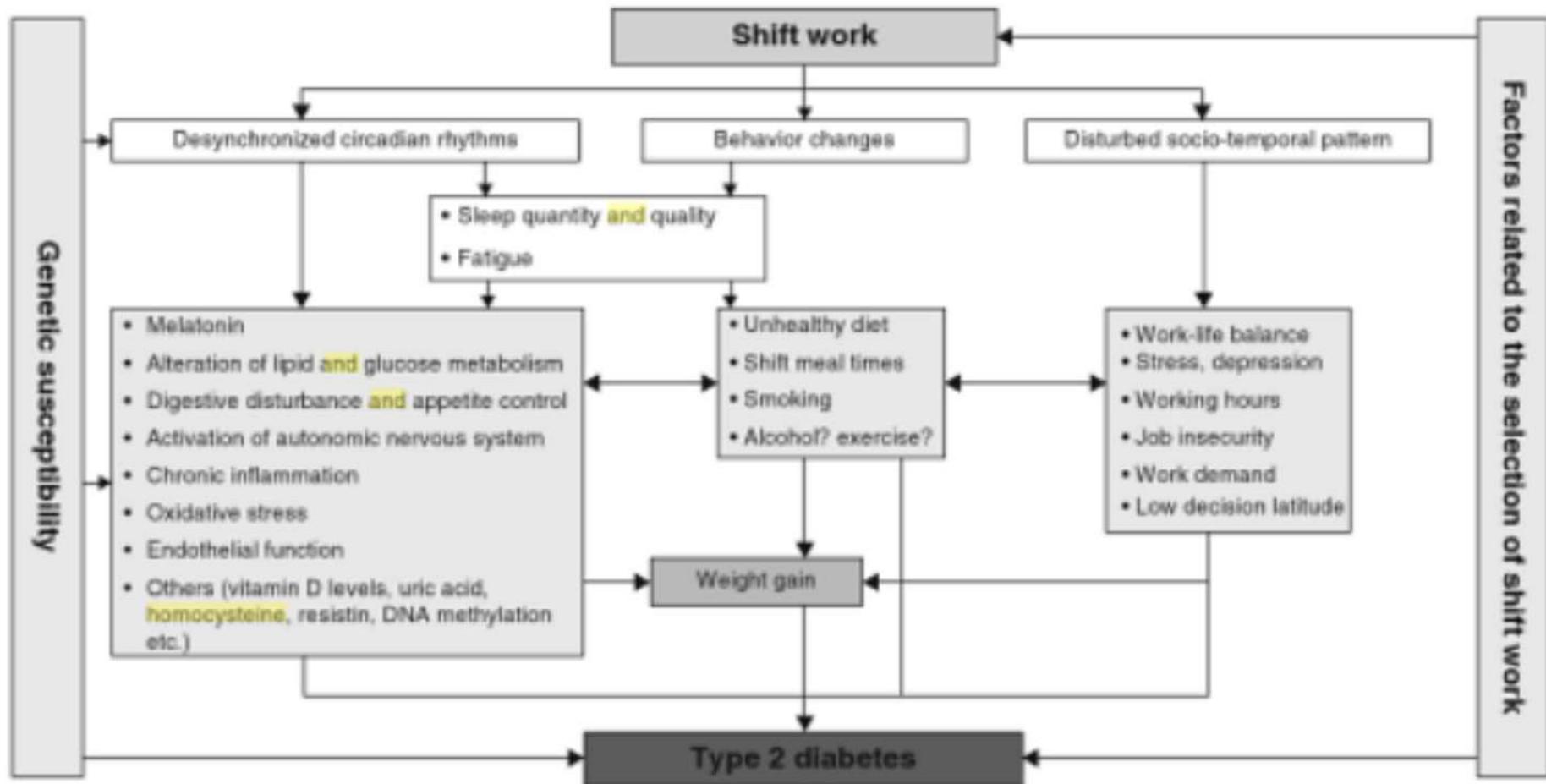


- pooled RR for the association between ‘ever exposed to night shift work’ and MetS risk = 1.57 (95% CI = 1.24–1.98) Wang F et al. : Obesity reviews 2014

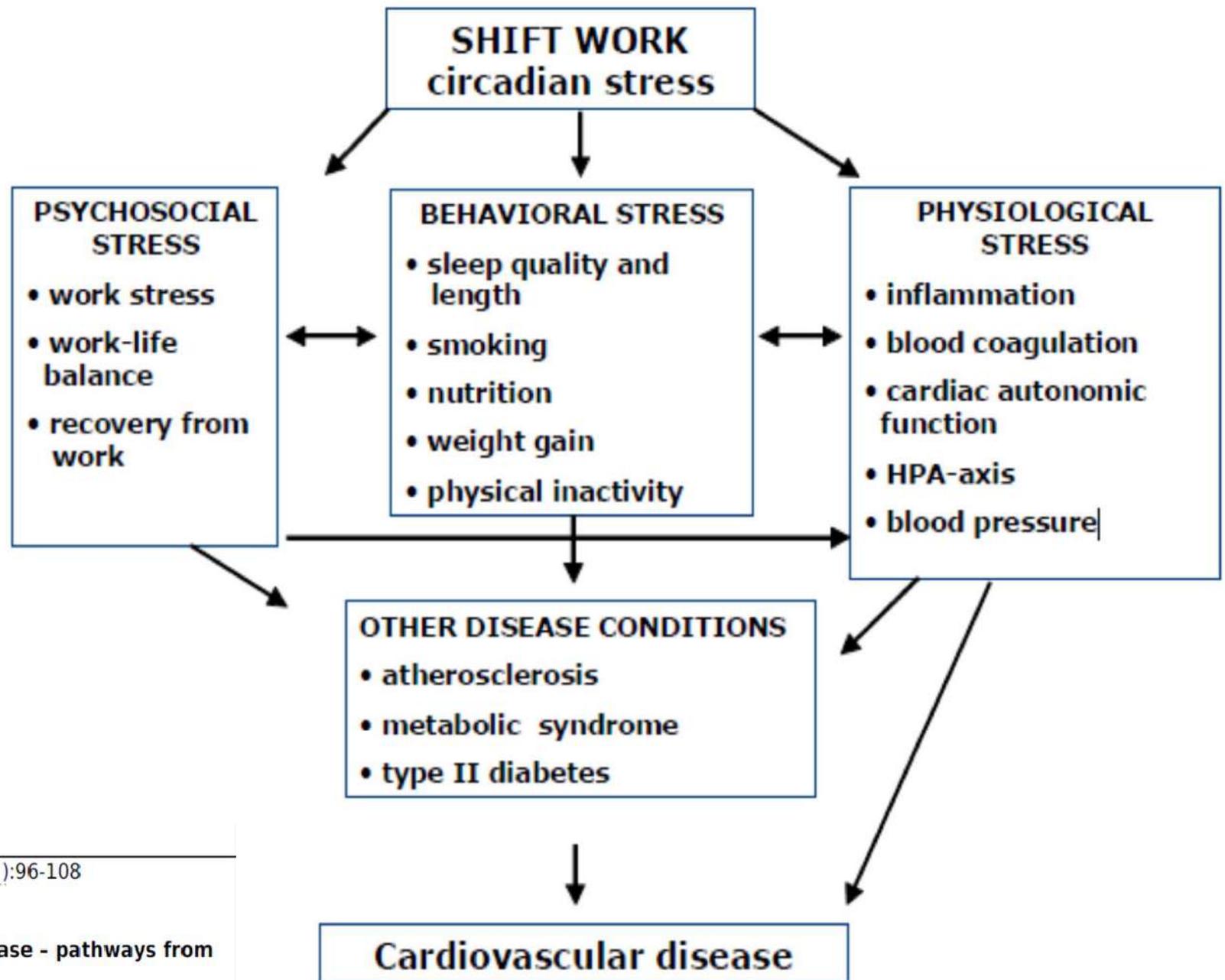
**Pooled adjusted OR for the association between ever exposure to shift work and diabetes risk =1.09 (95% CI 1.05 -1.12; p=0.014; I2=40.9%).**

Gan Y et al: Occup Environ Med 2015

12 studies, 226.652 workers, 14.595 cases



**Fig. 13.1** Potential mechanisms linking shift work to type 2 diabetes.



**Review**

Scand J Work Environ Health 2010;36(2):96-108  
doi:10.5271/sjweh.2894

**Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity**

by Puttonen S, Härmä M, Hublin C

# Relative risk for coronary heart disease

	Daywork	Shiftwork
<b>No smoking</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>
<b>Smoking</b>	<b>1.6</b>	<b>2.7</b>
<b>Obesity</b>	<b>1.3</b>	<b>2.3</b>
<i>Tenkanen et al 1998</i>		
<b>All ages</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>
<b>45-55 years: - Men</b>		<b>1.6</b>
<b>- Women</b>		<b>3.0</b>
<i>Knutsson et al. 1999</i>		
<b>Without hypertension</b>		<b>2.12</b>
<b>with hypertension</b>		<b>3.4</b>
<b>BMI &lt;22</b>		<b>1.71</b>
<b>&gt;26</b>		<b>5,68</b>
<b>Smokers</b>		<b>2,5</b>
<b>Alcohol intake no</b>		<b>0.52</b>
<b>&gt;46 g/d</b>		<b>6.56</b>
<i>Fujino et al. 2006</i>		

# Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis

 OPEN ACCESS

Manav V Vyas *graduate student*<sup>1</sup>, Amit X Garg *professor*<sup>1,2,3</sup>, Arthur V Iansavichus *information specialist*<sup>3</sup>, John Costella *research and instructional librarian*<sup>4</sup>, Allan Donner *professor*<sup>1,5</sup>, Lars E Laugsand *PhD candidate*<sup>6</sup>, Imre Janszky *researcher*<sup>6,7</sup>, Marko Mrkobrada *assistant professor*<sup>2,5</sup>, Grace Parraga *associate professor*<sup>8</sup>, Daniel G Hackam *associate professor*<sup>1,2,5</sup>

*BMJ* 2012;345:e4800 doi: 10.1136/bmj.e4800 (Published 26 July 2012)

34 studies with 2 011 935 people

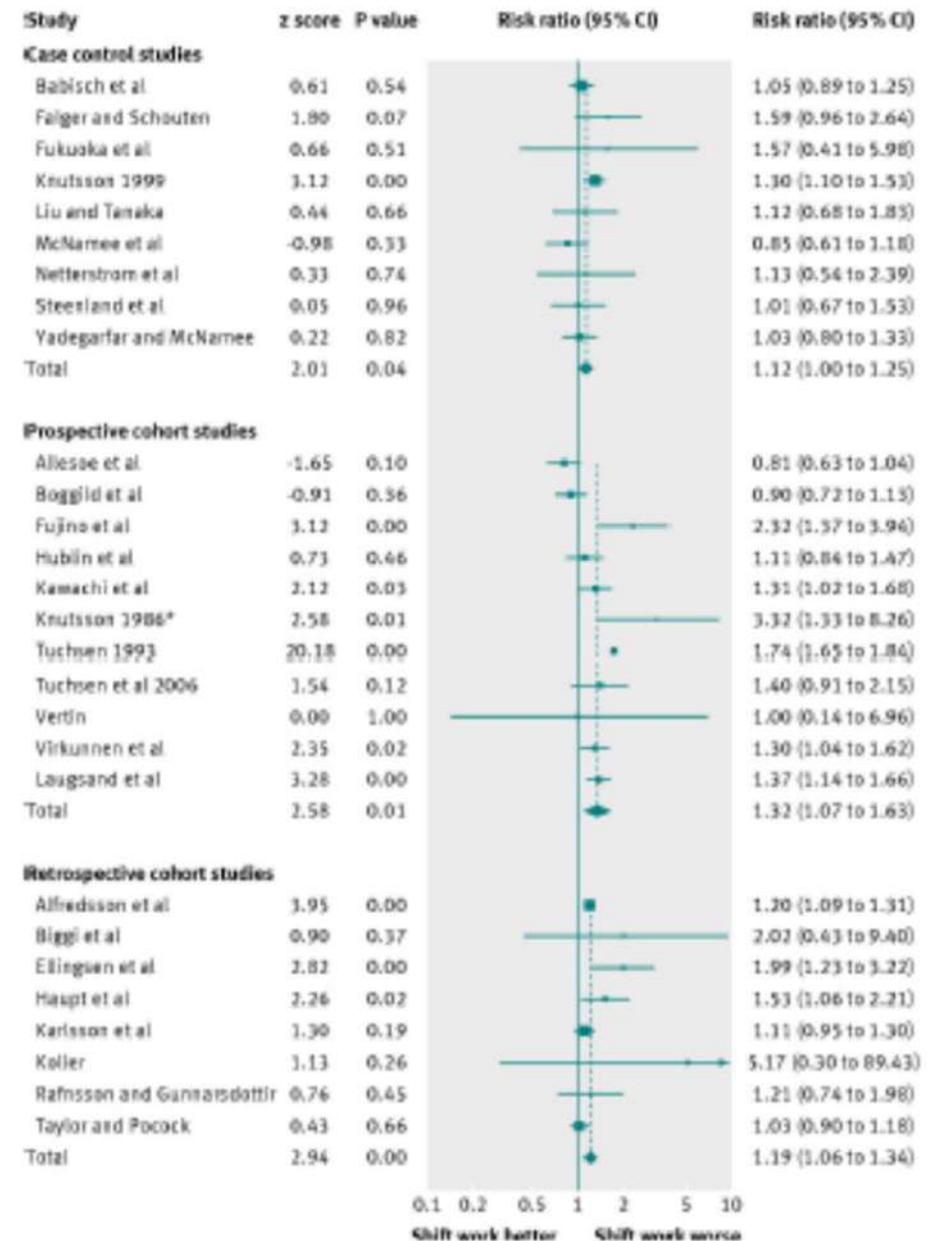
Shift work was associated with

- myocardial infarction: **RR=1.23** (1.15-1.31)
- ischaemic stroke: **RR=1.05** (1.01-1.09).
- coronary events: **RR=1.24** (1.10-1.39),

significant heterogeneity across studies ( $I^2=85\%$ ).

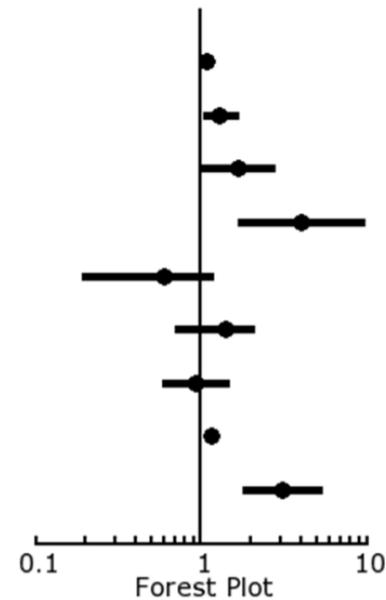
**Population attributable risks** related to shift work

- 7.0% for myocardial infarction
- 7.3% for all coronary events
- 1.6% for ischaemic stroke

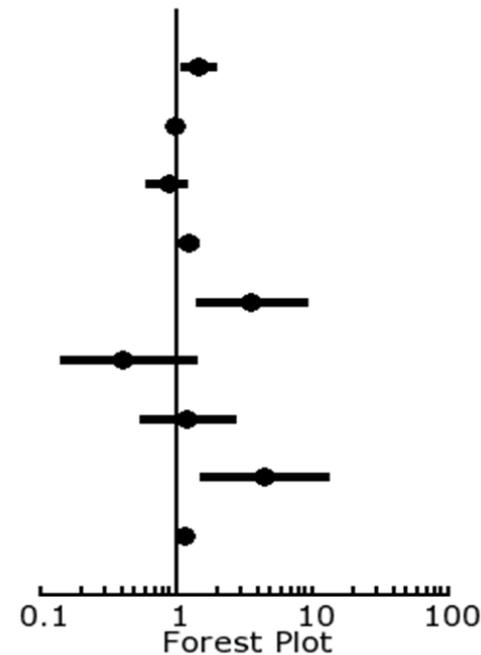


# Night shift work and Hypertension

Author	RR not adjusted
Lieu (2012)	1,08 (1,04 – 1,12)
De Baquer (2009)	1,3 (1,04 – 1,66)
Biggi (2008)*	1,68 (1,02 – 2,77)
Morikawa (1999)	4 (1,69 – 9,67) 18-29 aa
	0,6 (0,19 – 1,69) 30-39 aa
	1,4 (0,69 – 2,08) 40-49 aa
Pietroiusti (2009)*	0,93 (0,59 – 1,47)
Suwazono (2008)	1,15 (1,07 – 1,23) >10%SE
Lin (2008)*	3,07 (1,77 – 5,32)

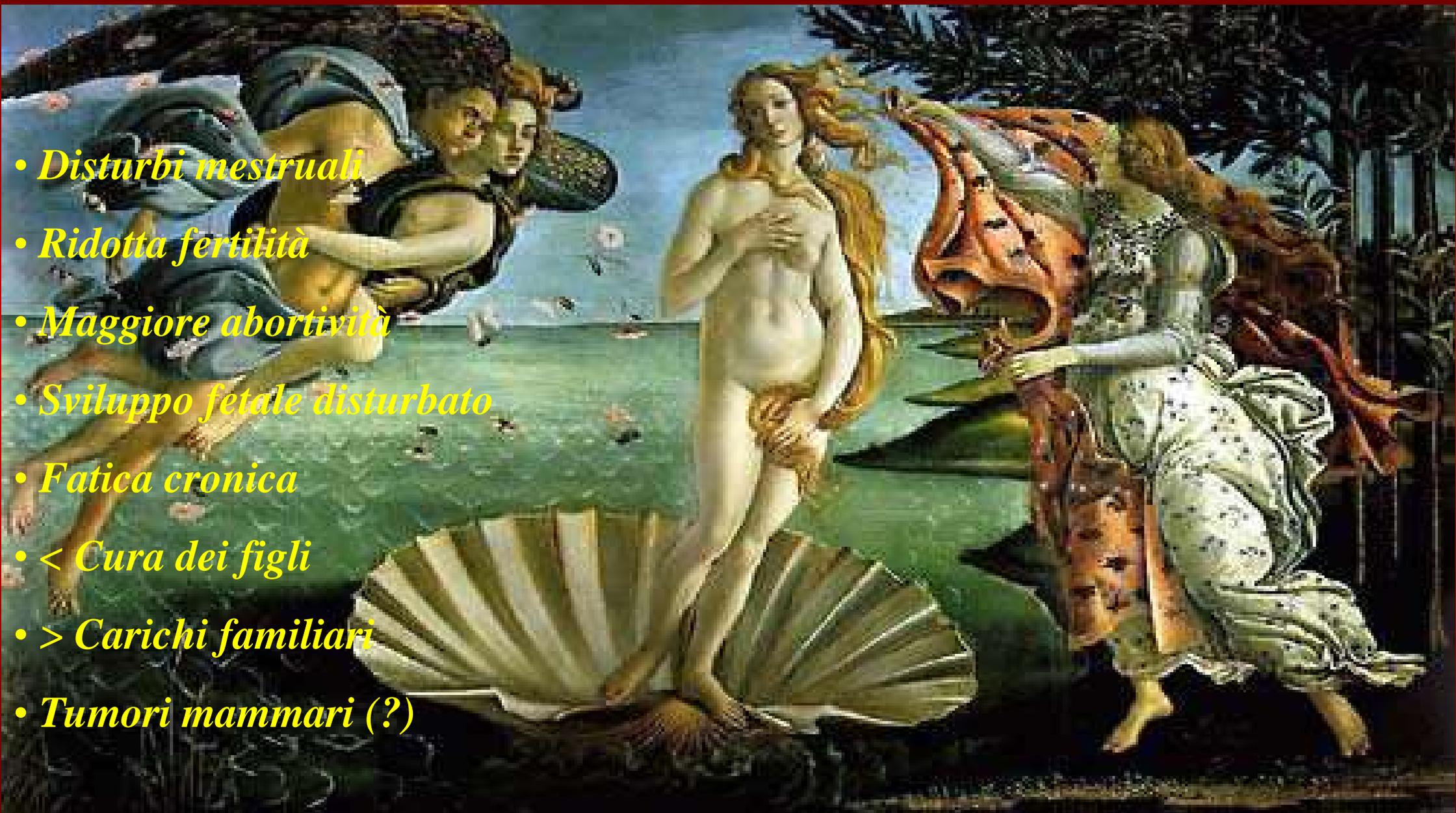


Author	RR adjusted
Lieu (2012)	1,46 (1,07 – 1,99) black
	0,97 (0,93 – 1,01) white
Biggi (2008)	0,9 (0,6 – 1,2)
Oishi (2005)	1,23 (1,05 - 1,44)
Morikawa (1999)	3,6 (1,41 – 9,1) 18-29 aa
	0,4 (0,14 – 1,4) 30-39 aa
	1,2 (0,55 – 2,7) 40-49 aa
Lin (2008)	4,5 (1,5 – 13,4)
Suwazono (2008)	1,15 (1,07 – 1,23) >10%SBP

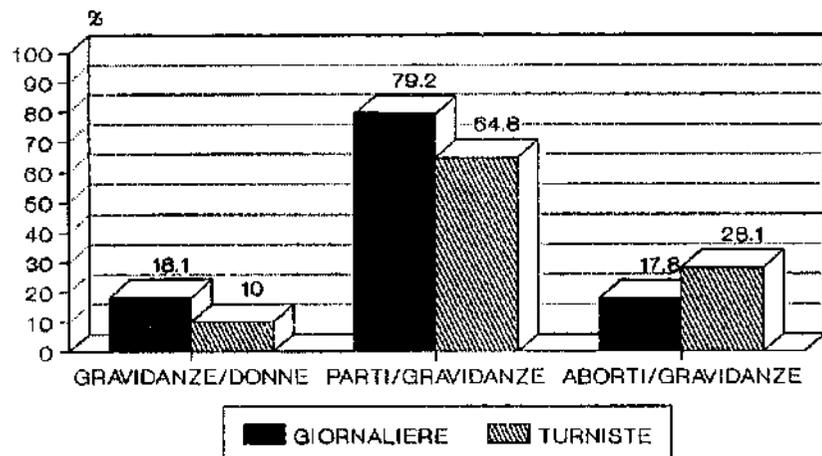


# *DONNA e Lavoro a turni*

- *Disturbi mestruali*
- *Ridotta fertilità*
- *Maggiore abortività*
- *Sviluppo fetale disturbato*
- *Fatica cronica*
- *< Cura dei figli*
- *> Carichi familiari*
- *Tumori mammari (?)*

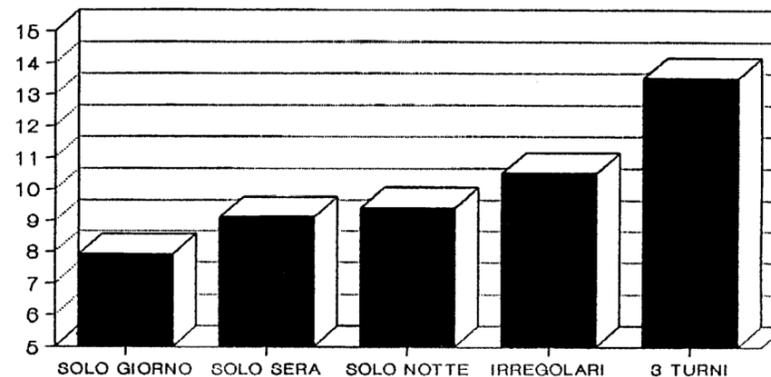


## GRAVIDANZE (1832 Donne)



Uehata e Sasakawa, J.Hum.Ergol.1982,3,II

## RISCHIO RELATIVO DI ABORTO 807 donne con diversi orari di lavoro



Axelsson et al. Br.J.Ind.Med.1989,46,393

## *Legislazione - LAVORO NOTTURNO E MATERNITA'*

### VIETATO a:

Donne dall'accertamento dello stato di gravidanza fino al compimento del 1° anno di età del bambino

### NON OBBLIGATORIO per:

- La lavoratrice madre di un figlio di età inferiore a 3 anni o, in alternativa, il lavoratore padre convivente con la stessa
- Lavoratrice o lavoratore unico affidatario di un figlio convivente di età inferiore a 12 anni
- Lavoratrice o lavoratore con soggetti disabili a carico

*Legge 25/99, art. 17*

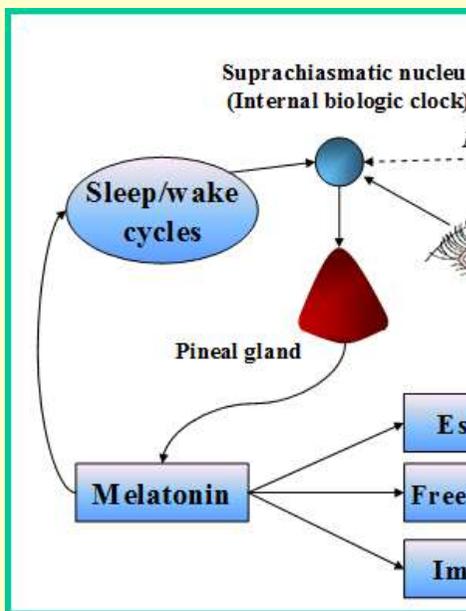
*D. Lgs. 532/1999, art. 3*

*D.Lgs. 66/2003, art. 11*

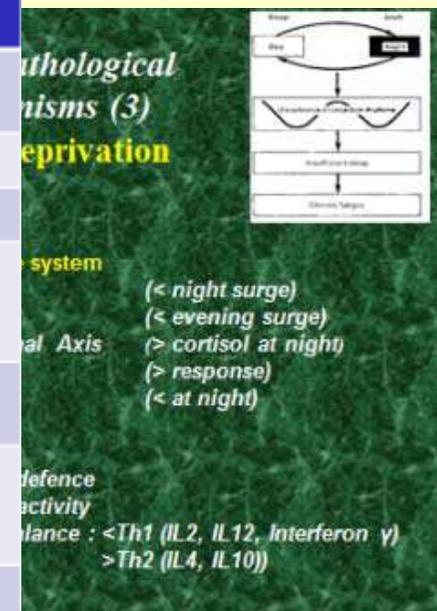
# IARC Monograph 98: Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting (2010)

*On the basis of “limited evidence in humans for the carcinogenicity of shift-work that involves nightwork”, and “sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of light during the daily dark period (biological night)”, the Working Group concluded that “shift-work that involves circadian disruption is probably carcinogenic to humans”*

*(Group 2A)*

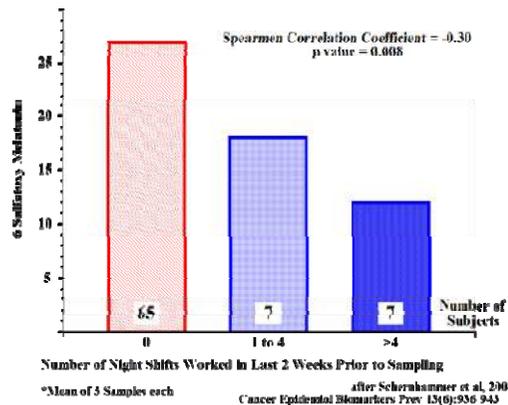
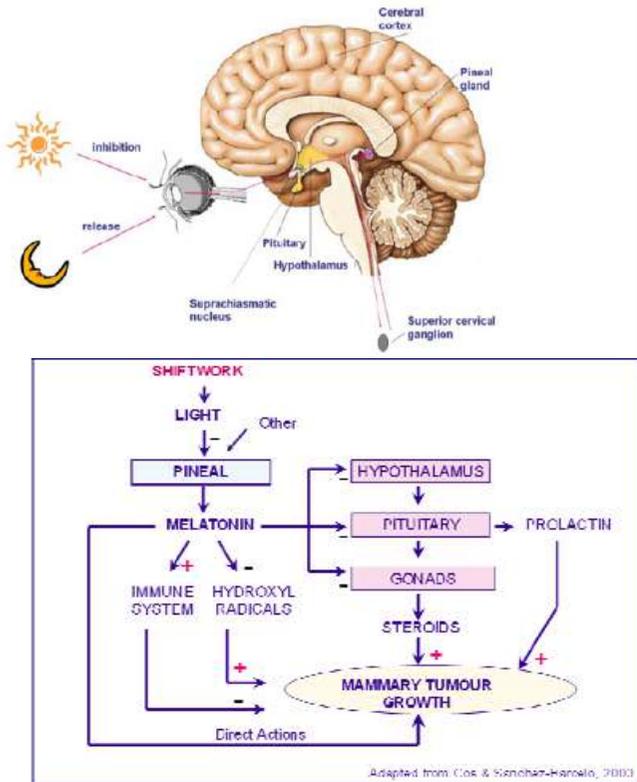


Study type	No other exposure	Chemical initiation / promotion models	Chemical transplacental carcinogenesis model	Tumor cells or graft transplantation studies	TOTAL
<i>Exp. Focus</i>					
Alterations in light exposure	2/3	5/6	1/1	10/10	18/20
SCN lesions				1/1	1/1
Chronic jet-lag				2/2	2/2
Pinealectomy (melatonin suppression)		2/8		11/13	13/21
Clock gene mutations	1/1	1/2			2/3
Circadian timing of carcinogen administration		4/4			4/4
Melatonin admin. on exp tumours				5/5	5/5
<b>TOTAL</b>	<b>3/4</b>	<b>12/20</b>	<b>1/1</b>	<b>29/31</b>	<b>45/56</b>



# Meccanismi fisiopatologici plausibili (1)

## The Melatonin Hypothesis

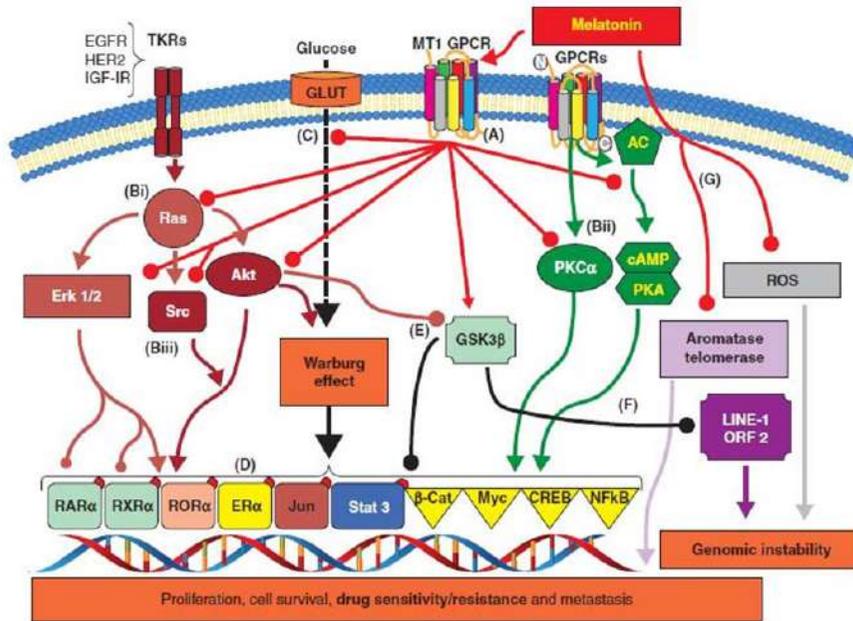


- Agisce come “scavenger” reattivo dell’ossigeno e dell’azoto
- Protegge dal danno al DNA da agenti cancerogeni mediante l’attivazione del glutatone o di vie anti-ossidanti correlate
- Interviene nella promozione della riparazione del DNA
- Agisce come un modificatore della risposta agli estrogeni (effetto anti-estrogenico) mediante l’interazione con il recettore estrogenico ER $\alpha$
- Neutralizza gli effetti dell’estradiolo sulla proliferazione, invasività e attività telomerasica delle cellule tumorali mammarie
- Down-regola l’espressione dei fattori di crescita delle proteine dei proto-oncogeni stimolata dagli estrogeni, e il recettore 2 del fattore di crescita epidermale
- Modula la biosintesi locale degli estrogeni riducendo l’espressione dell’aromatasi, ed inibendo la trascrizione del gene Ciclina D1, la cui over-espressione è associata alla tumorigenesi e alla formazione di metastasi
- Esercita un’azione oncostatica regolando l’uptake e il metabolismo dell’acido linoleico, un promotore della tumorigenesi mammaria sia nell’uomo che nel ratto.

# Melatonina come inibitore del Ca mammario

Melatonina e cancro, i principali effetti osservati a concentrazioni fisiologiche

da: [Blask et al. J Pineal Res. 2011 Oct;51\(3\):259-69](#)

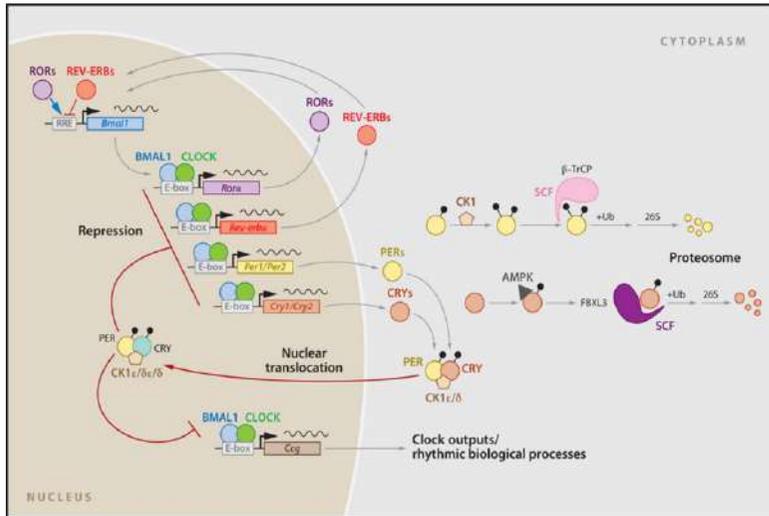


Da Hill et al. Endocr Relat Cancer. 2015 Jun;22(3):R183-204.

Effetto osservato	Tipologia di studio <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>	Meccanismo
<b>Effetto antiproliferativo diretto</b>	Linee cellulari mammarie cancerose (es. MCF-7) ERα + e ERα -	Rallentamento della progressione attraverso le fasi del ciclo cellulare.
<b>Effetto antiproliferativo tramite la soppressione della crescita indotta da estrogeni (effetto SERM)</b>	Colture di cellule cancerose umane	Tramite regolazione dell'attività trascrizionale di ERα inibizione di proteine mitogeniche (es. bcl2) e vie di segnale antiapoptotiche
<b>Inibizione transattivazione di recettori per gli steroidi</b>	Colture di cellule cancerose umane	Riduzione attività trascrizionale di GR e RORα
<b>Inibizione aromatasi (enzima che converte gli androgeni in estrogeni nel periodo post menopausale )</b>	Linee cellulari mammarie cancerose MCF-7	
<b>Regolazione attività dell' enzima telomerasi</b>	Linee cellulari mammarie cancerose MCF-7	Riduce l'allungamento dei telomeri, predisponendo le cellule alla senescenza
<b>Riduzione potenziale invasivo/metastatizzante</b>	Pochi studi su Linee cellulari mammarie cancerose MCF-7 ed in modelli murini "nude" con impianti di MCF-7 xenographs	Riduzione capacità invasiva, aumento espressione di proteine di adesione
<b>Riduzione dell'attività metabolica tumorale</b>	Studi in vivo e in vitro es.su impianti in modelli murini "nude"	Riduzione dell' uptake da parte delle cellule tumorali di acidi grassi polinsaturi, in particolare di acido lineoleico

## Meccanismi fisiopatologici plausibili (2)

### Geni regolatori dei ritmi circadiani



- Geni “circadiani” identificati: **CLOCK**, **CSNK1E**, **CRY1**, **CRY2**, **PER1**, **PER2**, **PER3**, **NPAS2**, **BMAL1**
- Polimorfismi genetici (**NPAS2**) e modificazioni strutturali (**PER3**) associate a aumentato rischio di Ca mammario
- Soppressori tumorali (**PER2**) con modulazione del ciclo cellulare, apoptosi, proliferazione cellulare, risposta a danno del DNA
- Alterazioni epigenetiche nei patterns di metilazione dei geni “circadiani” nei tessuti cancerosi
- Esposizione alla luce ed espressione dei geni “circadiani”

#### Geni clock e tumore al seno:

➤ Evidenze di aberrante metilazione di vari geni clock in cellule mammarie cancerose (es. ipometilazione del promotore di CLOCK, ipermetilazione di quello di CRY2, PER1 e PER2)

#### Evidenze nelle turniste:

- Ipometilazione del gene CLOCK, ipermetilazione di CRY2 (*Zhu et al, 2011*)
- Riduzione metilazione sequenze ripetitive Alu e gene IFN- $\gamma$ , dopo aggiustamento per età, BMI, mattutinità/serotinità (*Bollati et al., 2010*)
- Differenze nei livelli di espressione di BMAL (ARNTL), CLOCK, NPAS, PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, REVERB $\alpha$  (*Bracci et al., 2014*)

Esempi di tipologia di alterazione dei geni clock riscontrate in alcuni tumori di ampia diffusione.  
 Da: Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*. 2012;18:12491260

Cancer type (and effect)	Trigger	Circadian genes/proteins
Sporadic and familiar breast tumors	Decreased expression levels	<i>Per1, Per2</i>
Familiar breast tumors (than sporadic)	Lower expression levels	<i>Per1</i>
Survival of breast cancer cells	Methylation of promoters	<i>Per1, Cry1</i>
Proliferation of breast cancer cells	Methylation of promoters	<i>Per</i>
Higher risk of breast cancer	Polymorphisms	<i>Clock</i>
Inhibits breast cancer cell proliferation and tumor growth	Expression	<i>Per1</i>
Breast cancer cell proliferation and tumor growth	Downregulation	<i>Per2</i>
ER/PR-negative cases of breast cancer	SNPs	<i>Clock</i>
Breast cancer	Histone acetyltransferase activity	CLOCK (protein)
Tumor apoptosis in breast cancer	Increased expression	<i>Per2</i>
Prostate cancer risk and hormone-related breast cancer	SNPs	<i>NPAS2</i>
Non-Hodgkin lymphoma and acute lymphocytic leukemia	Epigenetic inactivation (via CpG hypermethylation)	<i>Bmal1</i>
Non-Hodgkin lymphoma	Genetic variations, functional polymorphism	<i>Cry2, NPAS2</i>
Chronic myeloid leukemia	Methylation	<i>Per3</i>
Prostate cancer	Downregulation	<i>Per1</i>
Prostate cancer	Increased expression level	<i>Per2, Clock</i>
Prostate cancer	Decreased expression levels	<i>Bmal1</i>
Glioma	Lower expression rates	<i>Per1, Per2</i>
Suppression of proliferation in pancreatic cancer	Expression	<i>Per1, Per2</i>
Proliferation of human pancreatic cancer cell line	Knockdown	<i>Per1</i>
Epithelial ovarian cancer	Low expression levels	<i>Cry1, Bmal1</i>
Endometrial cancer	CpG methylation	<i>Per1, Per2, Cry1</i>
Colorectal cancer	Increased expression level	<i>Tim</i>
Colon cancer	Downregulation	<i>Per2</i>
Undifferentiated colorectal tumors	Decreased expression levels	<i>Per1</i>
Chronic myeloid leukemia	Downregulation	<i>Per1, Per2, Per3, CRY1-2, TIM</i>
Intestinal epithelial neoplastic transformation	PER2 protein degradation	<i>Per2</i>

# Meccanismi fisiopatologici plausibili (3)

## Deprivazione di sonno

- Interferenze sul sistema neuroendocrino
  - *Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene*
  - *Asse Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide*
  - *Ormone della crescita*
  - *Prolattina*
  - *Insulina, Grelina, Leptina*
  - *Regolazione simpato/vagale*
- Interferenze sul sistema immunologico
  - *down regulation delle difese immunitarie*
  - *diminuzione dell'attività delle cellule NK*
  - *riduzione di IL-2, IL-12, Interferon  $\gamma$ , TNF  $\gamma$*
  - *alterazioni del rapporto di citochine Th1/Th2*

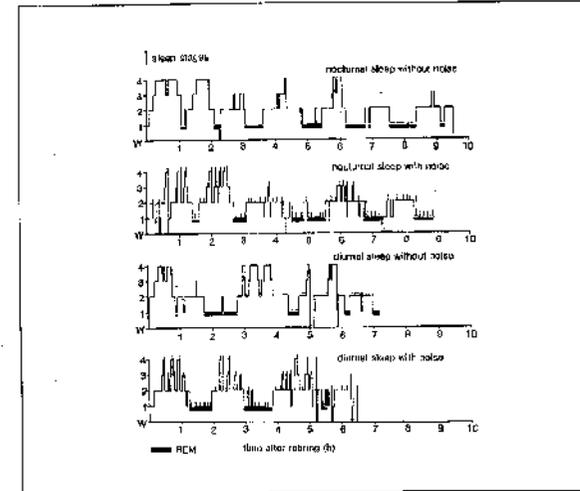
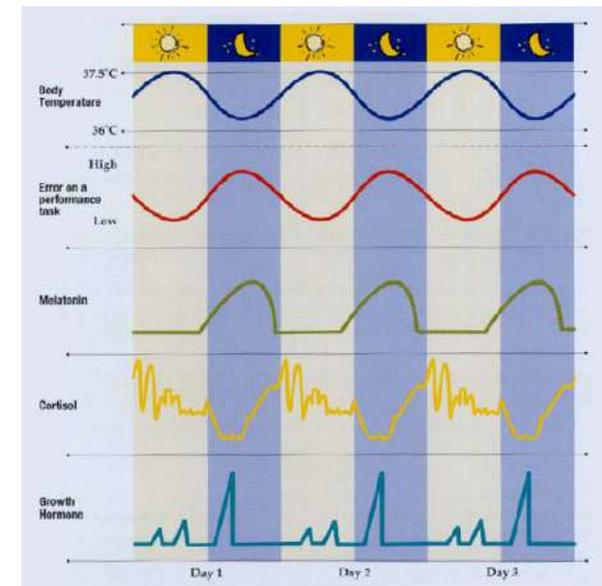
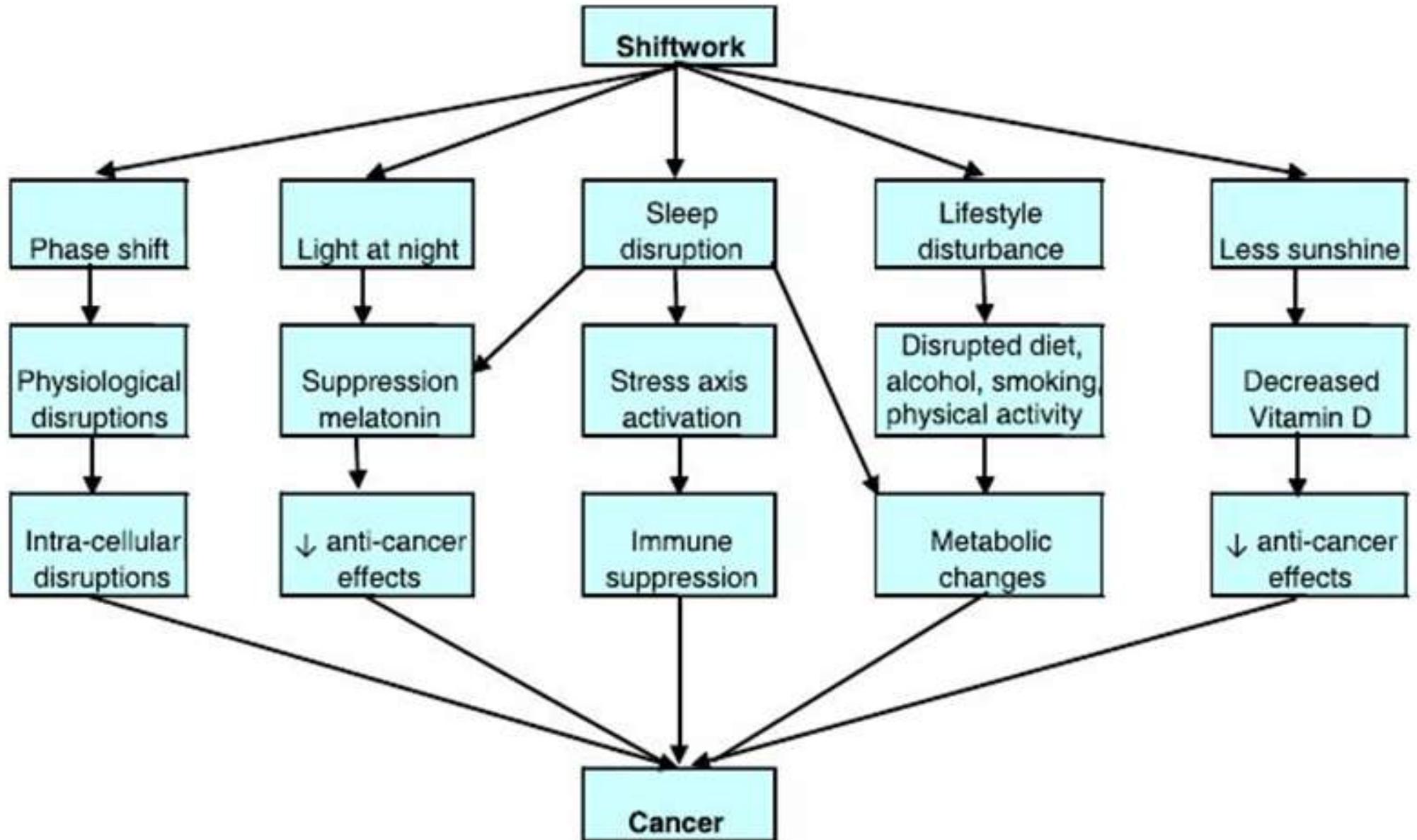


Fig. 2 - EEG sleep changes in a single subject sleeping either in the daytime or at night and with or without noise in the sleeping room. Brief awakenings indicated by upward spikes (from ROUSSEFFRANZ et al.<sup>15</sup>, fig. 1).





Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, Grundy A, Erren TC Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses*. 2011 Sep;77(3):430-6.

**IARC Monograph 98: “*shift-work that involves circadian disruption is probably carcinogenic to humans*” (Group 2A)**

Tipo di cancro	IARC 2007		Agosto 2015	
	No. Studi	Positivi	No. Studi	Positivi
Mammella	8	6	24	12
Prostata	3	2	8	3
Colon-retto	2	1	4	2
Endometrio	1	1	1	1
Tumori in generale	4	1	5	1
Ovaio			4	2
Polmone			5	1
Pancreas			4	1
Linfoma non-Hodgkin			1	1
<b>Totale</b>	<b>17</b>		<b>56</b>	

## Lavoro a turni e Cancro della mammella: Studi epidemiologici

	<b>IARC 2007</b>		<b>Agosto 2017</b>	
<b>Sede</b>	<b>No. studi</b>	<b>Positivi</b>	<b>No. studi</b>	<b>Positivi</b>
<b>Totali</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>15</b>
<b>Caso-controllo</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>11</b>
<b>Coorte</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>4</b>
<b>USA</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>
<b>Danimarca</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Norvegia</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Svezia</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Cina</b>			<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Germania</b>			<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Francia</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Australia</b>			<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Canada</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Spagna</b>			<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Olanda</b>			<b>1</b>	<b>0</b>
<b>FRA,SPA,GER,AUS,CAN</b>			<b>1</b>	<b>1</b>

- Casistiche: banche dati (NHS, WOLF), registri tumori nazionali (DK, SW), coorti lavorative, generali casi clinici ospedalieri
- Numerosità: - Casi controllo 500-6000 casi
- - Coorte fino a 155.000 persone
- Settori: vari, infermiere (7 studi), assistenti volo, militari
- Follow-up: da 5 a oltre 30 anni
- Problemi di definizione e quantificazione della esposizione e di controllo dei fattori di confondimento

## **Selection, information and confounding biases**

that affect many studies and may weaken or mask such association.

- a) inaccurate definition and quantification of exposure (duration, frequency, rotation)
- b) misclassifications of cases and controls,
- c) type of study (cross-sectional, historical and prospective cohorts)
- d) groups and work sectors examined
- e) diagnostic tools and criteria
- f) methods of reporting (self-reported, objective measurements),
- g) confounders and/or modifiers considered/adjusted (e.g. race, socio-economic status, diet, physical activity, job-related stress, smoking, alcohol)
- h) the “healthy worker effect” (aging, recruitment, screening due to periodical medical surveillance)..

## Fattori di rischio di carcinoma della mammella

Età (il rischio aumenta con l'aumentare dell'età)

Menarca precoce

Nulliparità

Mancato allattamento al seno

Prima gravidanza a termine in età più avanzata (> 30 anni)

Menopausa tardiva

Precedenti patologie mammarie (iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ)

Anomalie mammografiche (microcalcificazioni)

Storia familiare di tumore della mammella (madre e/o sorella)

Precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni)

Terapia ormonale sostitutiva

Stile di vita: obesità, scarsa attività fisica, alcool, elevato consumo di carboidrati e grassi saturi

Fattori genetici ereditari (5-7% dei tumori):

Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2 (presenti nei 2/3 dei casi)

Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated ) o del gene CHEK2

Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)

Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)

Altre sindromi: atassia-teleangiectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

## Assistenti di volo (Donne) – Cancro della mammella

Fattori di rischio: radiazioni cosmiche, pesticidi, EMF, fumo passivo, jet-lag

	SIR or SMR
• Pukkala et al. (1995), FIN, 1577 pax, 20 casi, 5-19 anni di lavoro	<b>1.87 (1.15-2.23)</b> <b>3.4 (1.5-6.8)</b>
• Lynge (1996), DN, 915 pax,	1.61 (0.90-2.70)
• Wartenberg & Stapleton (1998), USA, in pensione	<b>2.0 (1.0-4.3)</b>
• Haldorsen et al. (2001), NOR, 3105 pax	1.1 (0.8-1.5)
• Rafsson et al. (2001), IS, 1532 pax	<b>1.5 (1.00-2.10)</b>
• Blettner et al. (2002), GER, 16014 pax	1.28 (0.72-2.20)
• Reynolds et al. (2003), USA, 44021 pax in voli internazionali	<b>1.42 (1.09-1.83)</b> <b>1.79 (1.21-2.54)</b>
• Linnertsjo et al. (2003), SW, 2324 pax	1.30 (0.85-1.74)
• Zeeb et al. (2003), EU, 33.063 pax	1.11 (0.82-1.48)
• Kojo et al. (2005), FIN, 44 casi / 517 non casi	<i>OR = 1.52 (0.49-4.74)</i>

## Rischio in relazione agli anni di esposizione

Autore	Tipo studio	Anni esposizione	RR (95%LC)
Schernhammer et al. (2001)	Coorte	1-14 anni	1.08 (0.99-1.18)
NHS I – USA	78562 infermiere	15-29 anni	1.08 (0.90-1.30)
	2441 casi	<b>30+ anni</b>	<b>1.36 (1.04-1.78)</b>
Schernhammer et al. (2006)	Coorte	1-9 anni	0.97 (0.87-1.09)
NHS II – USA	115022 infermiere	10-19 anni	0.90 (0.71-1.15)
	1352 casi	<b>20+ anni</b>	<b>1.88 (1.12-3.15)</b>
Lie et al. (2006)	Caso-controllo	1-14 anni	0.95 (0.67-1.33)
Norvegia	537 casi	15-29 anni	1.29 (0.82-2.02)
		<b>30+ anni</b>	<b>2.21 (1.10-4.45)</b>
Pesch et al. (2008)	Caso-controllo	1-9 anni	0.97 (0.87-1.09)
Germania	857 casi	10-19 anni	0.90 (0.71-1.15)
		<b>20+ anni</b>	<b>1.88 (1.12-3.15)</b>
Akerstedt et al. (2015)	Coorte di gemelli	<b>&gt;20 aa di turno</b>	<b>1.68 (0.798-2.88)</b>
Svezia	463 casi	<b>Id, &lt;60aa di età</b>	<b>1.77 (1.03-3.04)</b>

## Rischio in relazione al tipo di esposizione

Autore	Tipo studio	Tipo esposizione	RR (95%LC)
Menegaux et al. (2012)	Caso-controllo	Notte	1.35 (1.01-1.80)
Francia	1232 casi	Sera tardi	1.25 (0.79-1.98)
		Mattina presto	0.90 (0.39-2.21)
		<b>≥4.5 anni</b>	<b>1.40 (1.01-1.92)</b>
		<b>≥4.5 anni, &lt;3 notti/sett.</b>	<b>2.09 (1.26-3.45)</b>
Hansen & Stevens (2012)	Caso-controllo	<b>Turni ruotanti</b>	<b>1.8 (1.2-2.8)</b>
Danimarca	infermiere	<b>Notti fisse e ruotanti</b>	<b>2.9 (1.1-8.0)</b>
	267 casi	Turni serali	0.9 (0.4-1.9)
		<b>Turni ruotanti &gt;20 anni</b>	<b>2.1 (1.3-3.2)</b>
		<b>≥1096 turni di notte</b>	<b>2.2. (1.5-3.2)</b>
		≥733 notti su 3 turni (G/P/N)	1.9 (1.1-3-3)
Wang et al. (2015)	Caso-controllo	<b>Lavoro a turni con notte</b>	<b>1.34 (1.05-1.72)</b>
Cina	712 casi	<b>Id, sonno &lt;6h</b>	<b>1.83 (1.03-3.25)</b>
		<b>Id, sonno &gt;9h</b>	<b>3.69 (1.94-7.02)</b>
		Id con siesta	0.57 (0.36-0.70)
Vistisen et al (2017)	Coorte	Lavoro con notte (<= 5 aa)	0.90 (0.80-1.01)
Danimarca	155540 sett pubblico	Id, HE-/HER2+	1.49 (0.93-2.39)
	1245 casi	Id, HE+/HER2+	1.26 (0.84-1.89)
		Id, HE+/HER2-	0.80 (0.68-0.95)
		Id, HE-/HER2-	0.85 (0.59-1.23)
Cordina-Duverger et al. (2017)	Caso-controllo	<b>Pre-menopausa</b>	<b>1,23 (1,03-1,47)</b>
FR,SP,GE,AUS,CAN	6000 casi	<b>- almeno 3 notti/sett</b>	<b>1,75 (1,17-2,62)</b>
		<b>- turno notte =&gt;10 ore</b>	<b>1,33 (1,05-1,70)</b>
		<b>- 3 notti/sett + notte 10+h</b>	<b>2,58 (1,05-6,36)</b>
		Post-menopausa	NS

# Metanalisi degli studi epidemiologici su lavoro a turni e cancro della mammella

Autore	Tipo di studio	No. studi	Esposizione	Meta RR (95% CI)	Eterogeneità (p)
Megdal et al (2005)	Tutti gli studi	8	Lavoro a turni e notturno	<b>1,51 (1,36-1,68)</b>	
Kamdar et al. (2013)	Tutti gli studi	15	Lavoro a turni e notturno - <8 anni - => 8 anni	<b>1,21 (1,00-1,47)</b> 1,13 (0,97-1,32) 1,04 (0,92-1,18)	< 0,001 --
Jia et al. (2013)	Tutti gli studi	13	Tutti gli studi	<b>1,20 (1,08-1,33)</b>	< 0,001
	<i>Studi di coorte</i>	5	- Coorte	1,08 (0,97-1,21)	0,019
	<i>Studi caso-controllo</i>	8	- Caso-controllo	<b>1,32 (1,17-1,50)</b>	0,137
He et al. (2014)	Tutti gli studi	28	Tutti gli studi	<b>1,19 (1,08-1,32)</b>	<0,001
	<i>Studi di coorte</i>	10	- Escluso personale di bordo	<b>1,19 (1,08-1,32)</b>	0,091
	<i>Studi caso-controllo</i>	18	- Solo personale di bordo	<b>1,56 (1,10-2,21)</b>	
Wang et al. (2013)	Tutti gli studi	10	Tutti gli studi	<b>1,19 (1,05-1,35)</b>	
	<i>Studi di coorte</i>	3	Incremento di 5 anni lav notturno	<b>1,03 (1,01-1,05)</b>	< 0,001
	<i>Studi caso-controllo</i>	7	Incremento di 500 notti	<b>1,13 (1,07-1,21)</b>	0,06
Ijaz et al. (2014)	Tutti gli studi	16	Incremento di 5 anni lav notturno	<b>1,05 (1,01-1,10)</b>	I <sup>2</sup> = 55%
	<i>Studi di coorte</i>	4	- Coorte	1,01 (0,97-1,05)	I <sup>2</sup> = 34%
	<i>Studi caso-controllo</i>	12	- Caso-controllo	1,09 (1,02-1,20)	I <sup>2</sup> = 45%
			Incremento di 300 notti	<b>1,04 (1,00-1,10)</b>	I <sup>2</sup> = 58%
			- Coorte - Caso-controllo	1,00 (0,97-1,04) 1,07 (1,00-1,10)	I <sup>2</sup> = 53% I <sup>2</sup> = 37%

<b>Domande</b>	<b>Risposte</b>
<b>Vi è un aumentato rischio di cancro della mammella nelle turniste?</b>	<b>Probabilmente SI</b>
<b>Se SI, puo' esservi una soglia di esposizione?</b>	<b>Probabilmente dopo 15-20 anni di lavoro a turni con notte</b>
<b>Qual'è il meccanismo patogenetico</b>	<b>Verosimilmente molteplici in associazione / interazione</b>
<b>Vi sono sistemi di turnazione più pericolosi?</b>	<b>Quelli con più notti di fila</b>
<b>Vi è un numero di notti/anno critico?</b>	<b>No</b>
<b>Se SI, il rischio è legato al lavoro a turni per sè o anche a fattori associati ad esso</b>	<b>?</b>
<b>Vi sono fattori individuali predisponenti?</b>	<b>?</b>
<b>...</b>	

***... in ogni caso EVITARE IL PIU' POSSIBILE LA  
PERTURBAZIONE DEI RITMI CIRCADIANI !!!***

# Fattori che influenzano il rischio del lavoro a turni

## Fattori connessi con il tipo di turno



- **Continuo, discontinuo**
- **Direzione/velocità di rotazione**
- **No. di Notti /ciclo e notti/anno**
- **No. di Notti consecutive**
- **Collocazione dei giorni di riposo**
- **Durata del turno**
- **Orari di inizio/fine turno**
- **Week-ends liberi**
- **Lunghezza/Regolarità del ciclo**

<b>DOMAIN</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>CIRCADIAN IMPACT</b>
<i>Direction of rotation</i>	<b>Forward (morning →afternoon →night) Backward (afternoon →morning →night)</b>	<b><i>Forward rotating shift schedules are less disruptive than backward ones</i></b>
<i>Speed of shift rotation</i>	<b>daily change, 2-3-4 day change, weekly, fortnightly change, etc.</b>	<b><i>The slower the speed rotation the higher the impact on circadian phase disruption</i></b>
<i>Number of consecutive night shifts</i>	<b>1 to 5 or more</b>	<b><i>Fewer nights in a row have less impact on circadian disruption</i></b>
<i>Morning shift</i>	<b>Hour of beginning of morning shifts (before 6 am)</b>	<b><i>The earlier the morning shift starts, the most disruptive it is on sleep</i></b>
<i>Rest periods after night work</i>	<b>Number of rest-days after night shifts</b>	<b><i>The shorter the rest period the shorter the sleep recovery and circadian re-adjustment</i></b>
<i>Jet-lag</i>	<b>No of time zones crossed eastward vs. westward</b>	<b><i>Different impact on phase adjustment. Important in cohort studies of frequent trans-meridian travelers (e.g. air crews)</i></b>
<i>Sleep quantity and quality</i>	<b>sleep duration; napping; sleep quality; sleepiness; sleeping problems; possibility to sleep on duty</b>	<b><i>Sleep/wake cycle and timing of sleep are important in phase shift and resetting, but they may also act as independent risk factors</i></b>
<i>Light at night</i>	<b>During sleep period, during night shift, at leisure time</b>	<b><i>Both timing and intensity are important on circadian phase shift</i></b>
<i>Individual characteristics</i>	<b>Morningness/eveningness Rigidity/Flexibility of sleep habits Intervening illnesses</b>	<b><i>They influences differently adjustment and tolerance to night and shift work</i></b>

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;68:154- 62

## *Criteria ergonomici per l'organizzazione dei turni*

- *Limitare il più possibile il turno notturno*
- *Poche notti di seguito (2-3 max)*
- *Preferire turni ruotanti al turno fisso notturno*
- *La rotazione veloce è migliore di quella lenta*
- *La rotazione in senso orario (M-P-N) è meglio della anti-oraria*
- *Durata del turno in base al carico di lavoro*
- *Evitare l'inizio troppo anticipato del turno del mattino*
- *Turni prolungati (9-12 h) solo quando il carico di lavoro è basso*
- *Cicli di turno il più possibile regolari*
- *Giorni di riposo preferibilmente dopo i turni notturni*
- *Consentire flessibilità negli orari*

TEMPO PIENO							
Operatore/ Settimana	Lun	Mar	Mer	Gio	Ven	Sab	Dom
1	M		M	M		M	P3
2		M	M	P3	P3	P2	
3	M	P1	N	N			M
4	M	M	M	P1			M
5	M			M	M	M	M
6	P1			M	P1	P3	P2
7		F	F	F	F	F	
8		M	P2	P2	N	N	
9		M	P1		M	P1	P1
10	N	N			M	M	M
11		N	N			M	M
12	M	M			P1	P2	P2
13		F	F	F	F	F	
14	J	M	P2	P2	N		
15	M	M	M	P1			M
16	N			M	M	M	M
17	P1		M	M	M	M	
18	M	P1	P1	N	N		
19	P2	P2	P3	N			M
TEMPO PARZIALE							
1*	P3	P3				N	N
2*			M	M	M	M	
3*	P2	P2	P3	P2			
4*	M	N	N				P3
5*	P3	P3				N	N
6*				M	M	M	P1
7*		M	M	P3	P3		
8*	N			M	M	P1	N
9*			M	M	P2	P3	

Schema di turnazione a ciclo continuo con personale a tempo pieno (36 ore) e tempo parziale\* (28 ore) in una casa di riposo.

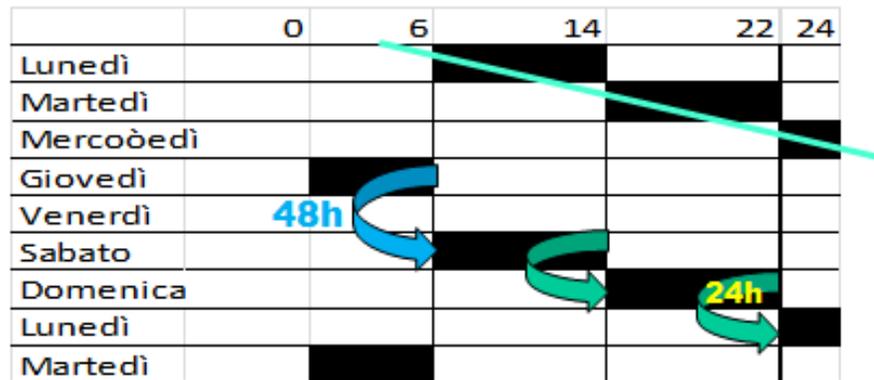
M = Turno del Mattino (06.00-13.12)  
 P1 = Turno del Pomeriggio (13.00-20.12)  
 P2 = Turno del Pomeriggio (14.00-21.12)  
 P3 = Turno del Pomeriggio (15.48-23.00)  
 N = Turno di Notte (22.48-07.00)  
 F = Ferie  
 J = A disposizione per sostituzioni (Jolly)

Operatore	Lun	Mar	Mer	Gio	Ven	Sab	Dom
1	M	P	P	N			M
2	P	P	N			M	P
3	P	N			M	P	P
4	N			M	P	P	N
5			M	P	P	N	
6		M	P	P	N		
7	M	M	M	M	M		
8	F	F	F	F	F		
9	M	P	P	N			M
10	P	P	N			M	P
11	P	N			M	P	P
12	N			M	P	P	N
13			M	P	P	N	
14		M	P	P	N		
15	M	M	M	M	M		
16	F	F	F	F	F		
17	M	M	P	N			M
18	M	P	N			M	M
19	P	N			M	M	P
20	N			M	M	P	N
21			M	M	P	N	
22		M	M	P	N		
23	M	M	M	M	M		
24	J	J	J	J	J	J	J

Schema di turno in reparto di medicina interna in ospedale.

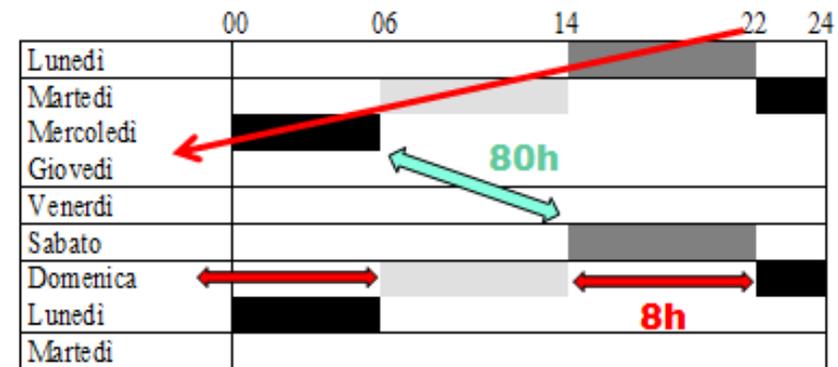
M = Turno del Mattino (07-14):  
 7 infermieri richiesti  
 P = Turno del Pomeriggio (14-22):  
 5 infermieri  
 N = Turno di Notte (22-07):  
 3 infermieri  
 F = Ferie  
 J = A disposizione per sostituzioni (Jolly)

Schema di turno a rotazione rapida "1/1/1" in «ritardo di fase» (in senso orario)



24 ore di intervallo tra fine di un turno ed inizio del successivo  
 3 turni di lavoro in 72 ore (3 giorni completi)  
 48 ore di intervallo tra un ciclo di turno e il successivo

Schema di turno a rotazione rapida "1/1/1" in «anticipo di fase» (in senso antiorario)



8 ore di intervallo tra fine di un turno ed inizio del successivo  
 3 turni di lavoro in 40 ore  
 80 ore di intervallo tra un ciclo di turno e il successivo

## The PATTY steps

- 1) Planning a general project, taking into consideration legal and contractual constraints, production requirements, working conditions, commuting times, etc.;
- 2) Analysis of the characteristics of the working groups, in particular as concerns job demands, risk factors, particular conditions and needs, etc.;
- 3) Thinking and design of the shift systems taking into consideration psycho-physiological criteria;
- 4) Testing the new schedule on small groups and for a fixed period of time, recording subjective evaluation and other indicators (e.g. working behaviours, absenteeism)
- 5) Implementation of the new schedule, if necessary adjusted to take into account the indications coming from phase 4.

# Azioni compensative

## CONTRAPPESI

- > *retribuzione*
- > *igiene del lavoro*
- < *carichi di lavoro*
- *Job enrichment*

## CONTROMISURE

- < *turni notturni*
- < *orario di lavoro*
- > *riposi e ferie*
- > *pause per pasti e pisolini*
- > *servizi sociali*
- > *sorveglianza sanitaria*
- *passaggio al lavoro diurno*

**Condizioni familiari e sociali**

*Stato coniugale  
No ed età dei figli  
Atteggiamenti della famiglia  
Lavoro del partner  
Entrate economiche  
Abitazione*

**Condizioni di lavoro**

*Misure compensative  
Indennizzo monetario  
Organizzazione del lavoro  
Soddisfazione  
Carichi di lavoro  
Counselling*

**Caratteristiche individuali**

*Età  
Sesso  
Struttura circadiana  
Personalità / comportamenti  
Strategie di sonno  
Stato di salute*

**Condizioni sociali**

*Supporto sociale  
Pendolarismo  
Servizi sociali  
Coinvolgimento sociale  
Tradizione di lavoro a turni  
Organizzazione della comunità*

**Orari di lavoro**

*Schemi di turno  
Orari dei turni  
Lavoro straordinario  
Quantità di lavoro notturno  
Orari flessibili  
Partecipazione all'organizzazione*

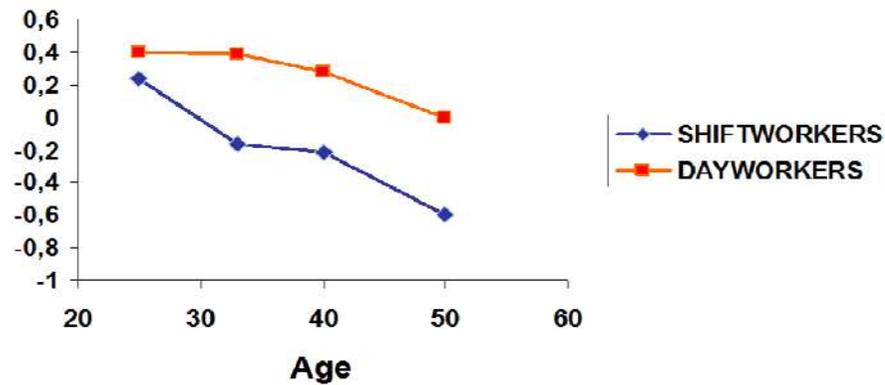
***Fattori che influenzano la tolleranza del lavoro a turni***

## *Soggetti più vulnerabili: **LAVORATORI ANZIANI***

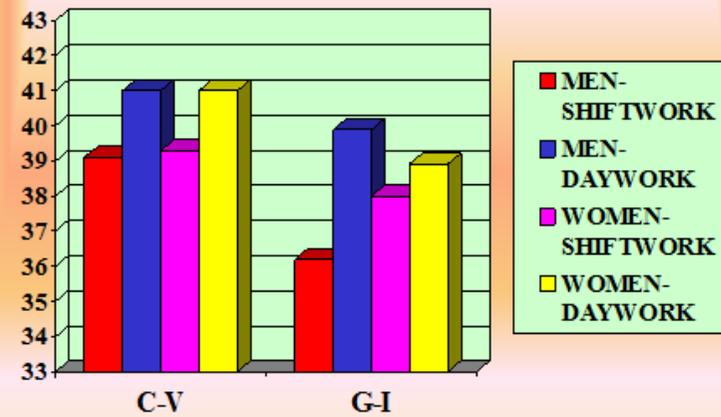
- *Riduzione della durata del sonno: risveglio precoce, > risvegli*
- *< Propensione al sonno al mattino presto (mattutinità)*
- *> Propensione al sonno durante il giorno*
- *Riduzione della qualità del sonno: < sonno profondo (SWS)*
- *Più disturbi del sonno in generale*
- *Sonno diurno: > stadio 1; < SWS; > diuresi; > risvegli;*  
*> escrezione di noradrenalina*
- *Minore ampiezza dei ritmi biologici e più lento aggiustamento di fase nei successivi turni di notte*
- *Maggiore importanza del processo omeostatico sul livello di sonnolenza e di fatica*
- *Ridotta efficienza psico-fisica*
- *Maggiore fatica*
- *Salute compromessa*



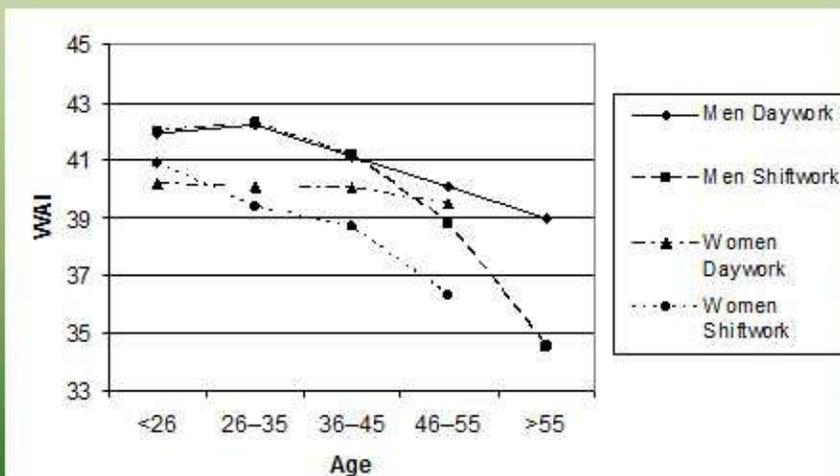
**Mean Health Score in day and shift workers (Koller, 1983)**



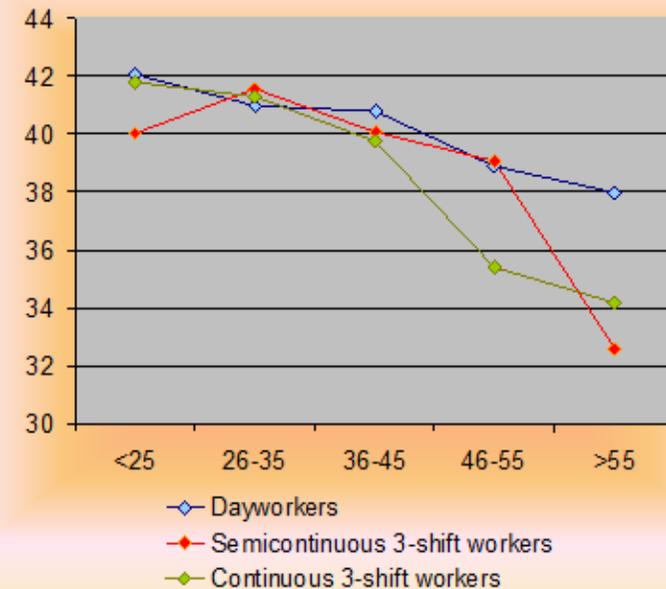
**Mean WAI scores of people suffering from cardiovascular or gastrointestinal diseases**



**Mean WAI scores in different age groups according to day and shift work**



**Mean WAI scores according to age and working hours in railway male construction workers**



# *Costi connessi con la vita familiare e sociale*

*Relazioni coniugali*

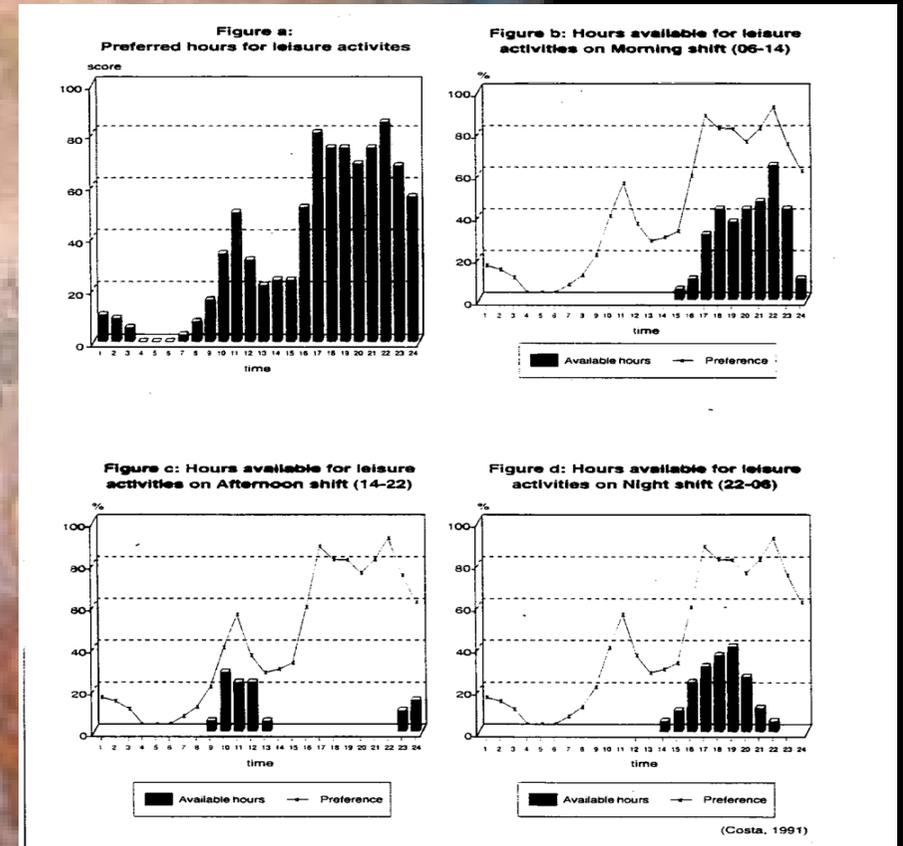
*Ruoli parentali*

*Educazione dei figli*

*Tempi di vita*

*Relazioni sociali*

*Marginalizzazione sociale*

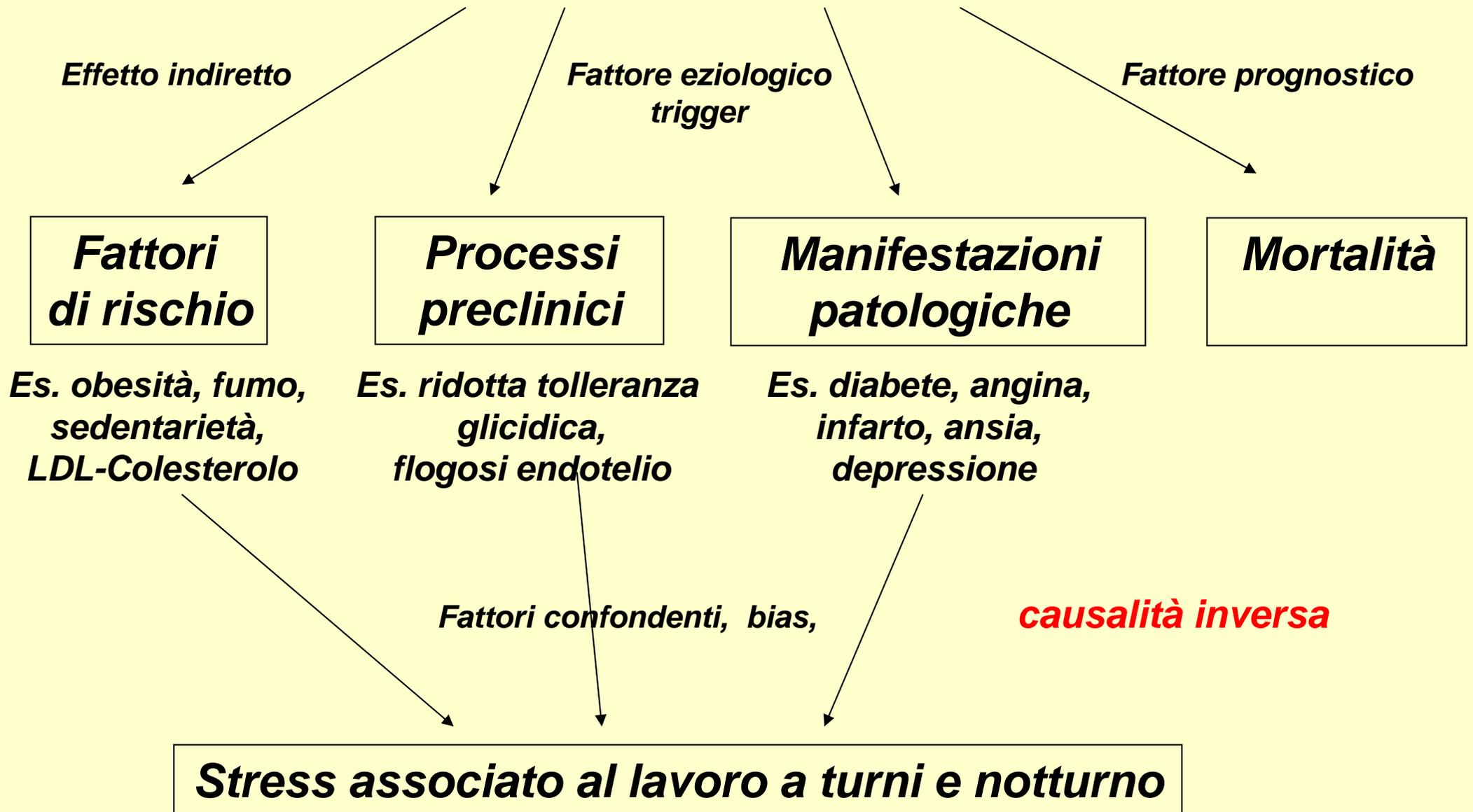


## ***Possibili effetti combinati***



- ***Maggiore stress (lavorativo e sociale)***
  - ***Più sfavorevoli condizioni di vita***
    - ***Conciliazione casa/lavoro, Relazioni parentali e sociali***
  - ***Più disagiate condizioni di lavoro***
    - ***Orari di lavoro prolungati, Straordinario***
    - ***Tempi di pendolarismo (sonno, incidenti in itinere)***
- ***Secondo lavoro***
- ***Stili di vita a rischio (alimentazione, fumo, alcool)***

# Stress associato al lavoro a turni e notturno



# Principali implicazioni pratiche per il Medico del Lavoro

- **Conseguenze**
  - *Efficienza della performance (errori, incidenti)*
  - *Salute*
  - *Benessere sociale*
- **Interazioni**
  - *Caratteristiche personali*
  - *Condizioni di lavoro*
  - *Interessi sociali*
  - *Condizioni generali di salute*
- **Interventi**
  - *Organizzazione degli orari di lavoro*
  - *Informazione e formazione*
  - *Sorveglianza sanitaria*
  - *Contromisure / terapia*

# *Informazione e formazione*

## **MANAGEMENT**

- *Problemi di salute*
- *Rischio sicurezza*
- *Criteri ergonomici*
- *Strategie organizzative*
- *Effetti su produttività*

## **LAVORATORI**

- *Problemi di salute*
- *Rischio infortuni*
- *Criteri ergonomici*
- *Relazioni sociali*
- *Coping strategies*

## **Controindicazioni**

- **Patologie del sonno**
- **Gravi patologie digestive**
- **Cardiopatía ischemica, ipertensione grave**
- **Epilessia**
- **Ansia e depressione cronica**
- **Diabete insulino-dipendente**
- **Patologie ormonali (tiroide, surrene)**
- **Insufficienza renale cronica**
- **Tumori**

## ***Attenzione per***

- ***Disturbi del sonno***
- ***Disturbi digestivi***
- ***Asma e BPCO***
- ***Emeralopia***
- ***Età > 45 anni***
- ***Personalità (ansia e nevroticismo)***
- ***Donne con bambini piccoli***
- ***Lungo pendolarismo***

## *Raccomandazioni per i turnisti anziani*

- *Limitare il lavoro notturno dopo i 45-50 anni*
- *Lavoro notturno fisso solo su base volontaria*
- *Priorità al trasferimento ai turni diurni*
- *Più scelte per gli schemi di turno*
- *Ridurre il carico di lavoro fisico*
- *Aumentare le pause*
- *Più possibilità di pisolini*

*Effects of naps on alertness and performance in sleep-deprived subjects*

Bonnet, 1991	2, 4 h naps 	Improvement in alertness (MSLT) over 48h continuous operation, linearly related to the length of nap
Naitoh et al., 1994	20' naps 	Preserve baseline performance level over 64h continuous operation, while performance declines in control group
Gillberg Keklund, Axelsson, Akerstedt 1996	30' naps 	The Nap brought performance to baseline levels. The short nap had a clear positive effect on alertness.
Takahashi & Arito, 2000	15' nap 	Under prior sleep loss, lower sleepiness and higher accuracy in logical reasoning in nap group than in wake control group
Brooks & Lack, 2006	30', 15', 10', 5' naps 	Under sleep restriction, 10' was overall the most effective duration, in terms of latency and of duration of postnap restorative effects

© Costa - UniMI

- *Maggiore sorveglianza sanitaria (periodicità)*

# Sorveglianza sanitaria

- **Anamnesi accurata**
  - Orari e disturbi del sonno
  - Dieta e disturbi digestivi
  - Disturbi comportamentali
  - Patologie attuali o pregresse significative
  - Terapie in atto
- **Esami di laboratorio e/o strumentali (su indicazione specifica)**
  - Studio del sonno
  - Funzionalità cardiovascolare (Holter ECG e PA)
  - Assetto metabolico, curva da carico glicemico, Hb glicosilata
  - Dosaggi ormonali (cortisolo, tiroidei, melatonina)
  - Autoritmometria (sonno, fatica, temperatura, PA, vigilanza)
- **Counselling**
  - **Sonno (tempi e durata, pisolini, modi di facilitazione)**
  - **Alimentazione (orari dei pasti, qualità dei cibi, snaks, bevande stimolanti)**
  - **Farmaci (uso e abuso)**
  - **Fitness (stile di vita, esercizio fisico, controlli sanitari)**
  - **Ridefinizione del compito lavorativo**
  - **Relazioni familiari e sociali, attività di tempo libero**

# *Differenti implicazioni in termini di analisi, valutazione del rischio*

- **DIMENSIONE INDIVIDUALE**

- *Ritmi biologici*
- *Sonno*
- *Stili di vita*
- *Comportamenti*
- *Disturbi e malattie*

- **FISIOLOGIA**

- **PSICOLOGIA**

- **MEDICINA CLINICA**

- **DIMENSIONE DI GRUPPO**

- *Organizzazione del lavoro*
- *Organizzazione degli orari*
- *Problemi familiari*
- *Relazioni sociali*
- *Organizzazione sociale*

- **EPIDEMIOLOGIA**

- **SOCIOLOGIA**

- **MEDICINA PUBBLICA**

# *Differenti implicazioni in termini di gestione del rischio e conseguenze sulla salute*

## **DIMENSIONE INDIVIDUALE**

- *Diagnosi probabilistica*
- *Livello di trattamento*
- *Valore prognostico*
  
- *Diagnosi di malattia professionale o job-related*
- *Selezione/Compensazioni*
- *Strategie di coping*
  
- **RISCHIO/ BENEFICIO**

## **DIMENSIONE DI GRUPPO**

- *Rilevanza epidemiologica*
- *Frazione eziologica*
- *Implicazioni sociali*
  
- *Sorveglianza sanitaria*
- *Ergonomia degli orari*
- *Strategie di prevenzione primaria*
  
- **COSTO / EFFICACIA**

## DEFINIZIONI

(art. 1 del D. Lgs. 66 del 8/4/2003)

### «*lavoro a turni*»

qualsiasi metodo di organizzazione del lavoro anche a squadre in base al quale dei lavoratori siano successivamente occupati negli stessi posti di lavoro, secondo un determinato ritmo, compreso il ritmo rotativo, che può essere di tipo continuo o discontinuo, e il quale comporti la necessità per i lavoratori di compiere un lavoro a ore differenti su un periodo determinato di giorni o di settimane;

### «*lavoratore a turni*»

qualsiasi lavoratore il cui orario di lavoro sia inserito nel quadro del lavoro a turni;

### «*periodo notturno*»

periodo di almeno sette ore consecutive comprendenti l'intervallo tra la mezzanotte e le cinque del mattino;

### «*lavoratore notturno*»

1) qualsiasi lavoratore che durante il periodo notturno svolga almeno tre ore del suo tempo di lavoro giornaliero impiegato in modo normale;

2) qualsiasi lavoratore che svolga durante il periodo notturno almeno una parte del suo orario di lavoro secondo le norme definite dai contratti collettivi di lavoro. In difetto di disciplina collettiva è considerato lavoratore notturno qualsiasi lavoratore che svolga lavoro notturno per un minimo di ottanta giorni lavorativi all'anno; il suddetto limite minimo è riproporzionato in caso di lavoro a tempo parziale;

## NORMATIVA

### DIRETTIVA 2003/88/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 4 novembre 2003 «concernente taluni aspetti dell'organizzazione dell'orario di lavoro»

#### Capo 1: Campo d'applicazione e definizioni

##### 4) «lavoratore notturno»:

- a) qualsiasi lavoratore che durante il periodo notturno svolga almeno 3 ore del suo tempo di lavoro giornaliero, impiegate in modo normale; e
- b) qualsiasi lavoratore che possa svolgere durante il periodo notturno una certa parte del suo orario di lavoro annuale, definita a scelta dello Stato membro interessato:
  - i) dalla legislazione nazionale, previa consultazione delle parti sociali; o
  - ii) da contratti collettivi o accordi conclusi fra le parti sociali a livello nazionale o regionale.

### Decreto Legislativo n. 66 del 8 aprile 2003 "Attuazione delle direttive 93/104/CE e 2000/34/CE concernenti taluni aspetti dell'organizzazione dell'orario di lavoro"

#### art. 1: Finalità e definizioni

##### «lavoratore notturno»

- 1) qualsiasi lavoratore che durante il periodo notturno svolga almeno tre ore del suo tempo di lavoro giornaliero impiegato in modo normale;
- 2) qualsiasi lavoratore che svolga durante il periodo notturno almeno una parte del suo orario di lavoro secondo le norme definite dai contratti collettivi di lavoro.

In difetto di disciplina collettiva è considerato lavoratore notturno qualsiasi lavoratore che svolga per almeno 3 ore lavoro notturno per un minimo di 80 giorni lavorativi all'anno; il suddetto limite minimo è riproporzionato in caso di lavoro a tempo parziale.

#### D.Lgs. 67/2011, lavori usuranti: Obblighi per lavori in orario notturno o "a catena"

##### *Art. 1: Lavoratori addetti a lavorazioni particolarmente faticose e pesanti*

- 1) lavoratori a turni (art.1, c.2, l.g) del D. Lgs. 66/2003, che prestano la loro **attività nel periodo notturno** per almeno 6 ore per un **numero minimo di giorni lavorativi all'anno non inferiore a 78** per coloro che maturano i requisiti per l'accesso anticipato nel periodo 1.7.2008 e 30.6.2009 e **non inferiore a 64** per coloro che maturano i requisiti per l'accesso anticipato dal 1° luglio 2009

## *Decreto Legislativo n° 66 del 8.4.2003*

- *"orario normale di lavoro": 40 ore settimanali o meno*
- *"durata massima dell'orario di lavoro": non più di 48 ore settimanali compreso lo straordinario*
- *"lavoro straordinario": che dev'essere contenuto, regolamentato da contratti collettivi, e non superiore alle 250 ore annuali*
- *"riposo giornaliero": di almeno 11 ore consecutive ogni 24 ore*
- *"pause": necessarie se il turno dura più di 6 ore, di durata stabilita dai contratti, comunque non inferiore a 10 minuti*
- *"riposo settimanale": almeno 24 ore consecutive, di regola in coincidenza con la Domenica, e da aggiungere alle 11 ore di riposo giornaliero (ma con eccezioni e deroghe per chi lavora a turni e per servizi e attività particolari)*

# *Implications for Shiftworkers' HEALTH*

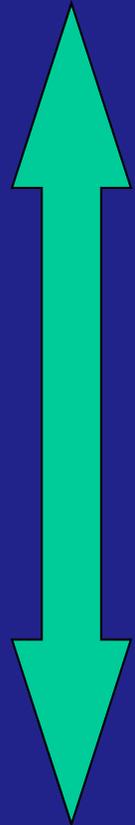
## **• HEALTH PROTECTION**

- *Medical surveillance*
- *Diagnostic tools*
- *Fitness to work*
- *Work disability*
- *Insurance/therapy/rehabilitation costs*

## **• HEALTH PROMOTION**

- *Ergonomics*
- *Work organisation*
- *Work ability*
- *Preventive tools*
- *Community costs/benefits*

Community



Individual





*G. De Chirico  
Le muse inquietanti*

## *Homo semper vigilans ? ...nella Società delle 24 ore*

***“The subject of sleepiness is once more under public discussion. The hurry and excitement of modern life is quite correctly held to be responsible for much of the insomnia of which we hear and most of the letters and articles are full of good advice to live more quietly and of platitudes concerning the harmfulness of rush and worry. The pity is that so many people are unable to follow this good advice.”***

***British Medical Journal '94***