

# Relationship between Sleep Duration and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies

Yongyan Gui<sup>1</sup>, Xinshuai Wang<sup>2</sup>, Shegan Gao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan

<sup>2</sup>Clinical Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan  
Email: [gsg112258@163.com](mailto:gsg112258@163.com)

Received: Mar. 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2020; published: Mar. 30<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

**Objective:** To explore the relationship between sleep time and prostatic cancer onset risk, analyze the dose-response relationship between sleep time and prostatic cancer onset risk. **Method:** Prospective cohort study on sleep time and prostatic cancer onset risk by computer retrieval of PubMed and Cochrane library databases as of June 18, 2018, extract relative data after adjusting confounding factors and conduct general Meta analysis and dose response Meta analysis by Stata14.0. **Result:** Meta analysis results showed that prostatic cancer onset risk decreased 11% (RR = 0.89, (95%CI = 0.82, 0.97),  $P < 0.001$ ) in group of shorter sleep time compared with that of control group in five studies. There was no relation with prostatic cancer onset risk in the group with shorter time (RR = 0.95, (95%CI = 0.90, 1.002)). Meta analysis of dose-response indicated that sleep time at 4 - 7.5 h/night had no obvious change in prostatic cancer onset risk; when continuous sleep time was more than 7.5 h/night, prostatic cancer onset risk trended to decrease. **Conclusion:** Effect of sleep time 4 - 7.5 h/night on prostatic cancer onset risk was not obvious; when sleep time was no less than 9 h/night, prostatic cancer onset risk decreased by 11%.

## Keywords

Prostatic Cancer, Sleep Duration, Perspective Study, Meta Analysis

---

## 睡眠时间与前列腺癌发病风险关系前瞻性研究的Meta分析

桂永燕<sup>1</sup>, 王新帅<sup>2</sup>, 高社干<sup>2</sup>

<sup>1</sup>河南科技大学第一附属医院肿瘤医院, 河南 洛阳

<sup>2</sup>河南科技大学临床医学院, 河南 洛阳

Email: gsg112258@163.com

收稿日期: 2020年3月5日; 录用日期: 2020年3月23日; 发布日期: 2020年3月30日

## 摘要

**目的:** 探究睡眠时间与前列腺癌发病风险的关系, 分析睡眠时间与前列腺癌发病风险的剂量反应关系。**方法:** 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆数据库至2018-06-18有关睡眠时间与前列腺癌发病风险的前瞻性队列研究, 提取调整混杂因素后的相关数据, 采用Stata14.0对数据进行常规Meta分析和剂量反应Meta分析。**结果:** 共纳入5个研究, Meta分析结果显示, 与正常组比较, 睡眠时间过长组前列腺癌发病风险下降11% (RR = 0.89, (95%CI = 0.82, 0.97),  $P < 0.001$ ), 睡眠时间过短组与前列腺癌发病风险无关 (RR = 0.95, (95%CI = 0.90, 1.002))。剂量反应Meta分析结果显示, 睡眠时间在4~7.5 h/晚对前列腺癌的风险没有显著变化, 当睡眠持续时间 > 7.5 h/晚时, 前列腺癌的风险呈下降趋势。**结论:** 睡眠时间4~7.5 h/晚对低前列腺癌发病风险的影响不明显, 睡眠时间  $\geq 9$  h/晚, 前列腺癌的发病风险下降11%。

## 关键词

前列腺癌, 睡眠时间, 前瞻性研究, Meta分析

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

前列腺癌在全球男性常见的肿瘤中位于第二位, 在肿瘤相关死亡率中排名第五位。原发性前列腺癌患者的5年相对存活率 > 99%, 而远处转移患者的相对存活率不超过30% [1]。既往的共识表明, 前列腺癌的高危因素包括年龄、种族、家族史、地区、饮食习惯和性活动, 并未涉及睡眠时间及睡眠节律等睡眠相关因素。然而, 在2016年发表的一篇来源于13个国家1,500,000人的研究显示睡眠与多种肿瘤发病率密切相关[2]。随着现代生活节奏的加快, 睡眠不足和睡眠节律的异常已成为人们生活中的常态。一些研究表明, 睡眠不足可能会对健康产生广泛的影响, 不仅和肿瘤风险增加有关, 而且和多系统、多种疾病密切相关, 例如睡眠不足与心血管疾病[3]、肥胖[4] [5]、高血压[6] [7]、糖尿病[8]等风险增加及总的死亡率[9] [10]密切相关。一些研究显示睡眠不足、睡眠节律异常会影响褪黑素分泌, 有证据表明, 长期短睡眠者(<6小时/晚)的血清褪黑素浓度低于长睡眠者(>9小时/晚) [11]。因此, 睡眠持续时间可通过影响褪黑素水平, 从而影响肿瘤风险。然而, 睡眠时间是否与前列腺癌的发病率有关, 尚无统一的结论。鉴于当今社会普遍存在睡眠不足, 睡眠时间与前列腺癌风险之间的关系更为重要, 结果可能具有较大的公共健康价值。

有几项大型前瞻性队列研究是关于睡眠时间与前列腺癌发病率之间的联系[12] [13] [14] [15] [16]。这些研究结果之间存在差异, 一些研究表明睡眠时间与前列腺癌发病率之间没有显著相关性[14] [15] [16]。然而, 另一些研究表明, 前列腺癌的发病率随着睡眠时间的缩短而增加[12] [13]。为了更好地评估睡眠时间与前列腺癌发病率之间的关系, 需要对这些前瞻性队列研究进行全面评估和分析。因此, 我们对来汇

总的所有相关的前瞻性研究数据进行了系统评价和荟萃分析，以评估睡眠时间与前列腺癌风险之间的关系。

## 2. 方法

### 2.1. 数据来源，文献检索和纳入标准

文献检索在 PubMed, Cochrane 图书馆数据库进行，检索词包含医学主题标题和自由语言搜索(“sleep duration”或“sleep”或“sleep, slow-wave”或“sleep, slow wave”或“slow-wave sleep”或“sleep time”或“sleeping time”)和(“prostatic”或“prostate”)和(“cancer”或“carcinoma”或“neoplasm”)，检索文章时间截至 2018-06-18 前。文献检索由两名研究者独立进行。研究者之间的任何不一致都由第三方确定，并以协商一致方式解决。我们将荟萃分析限制在前瞻性队列研究中，这些研究不太可能受到混淆变量和偏倚的影响。前瞻性队列研究符合纳入标准：该研究调查了睡眠持续时间与前列腺癌风险之间的关系，提供了睡眠时间与前列腺癌发病风险的数据信息(RR 或 HR 和 95%CI)；任何纳入的研究其结果均应以英文出版。

### 2.2. 数据提取和质量评估

数据提取包括：研究来源的国家、研究类型、研究人群的性别、样本量、研究结果出版年份、调整的混杂因素、随访持续时间、病例数、人数、NOS 评分、睡眠持续时间及调整混杂因素的效应指标(RR 或 HR 和 95%CI)。纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)是综合性的，已被部分验证用于评估荟萃分析中观察性研究的质量，用于评估方法学质量。NOS 基于三个分量表，选择由四个项目组成，可比性由一个项目组成，结果由三个项目组成。已开发出“星级系统”(范围 0~9)用于评估。评分<7 被指定为低质量，否则是高质量研究。数据提取和质量评估由两位作者独立进行。

### 2.3. 数据分析

常规 Meta 分析应用 stata14.0 软件。由于前列腺癌的发病率较低，文献中的效应指标 RR、HR 值均直接视为 RR 值[17]。睡眠时间与多种疾病发病风险关系的常规 Meta 分析中，分别用睡眠时间较短组和睡眠时间较长组与正常组比较[18] [19] [20]，合并其 RR 值及 95%CI。采用  $Q$  检验和  $I^2$  值对纳入文献进行统计学异质性分析，当  $P < 0.1$  表明研究间存在统计学异质性，当  $I^2 > 50\%$  时，表明异质性较大，无论是否存在统计学异质性均采用随机效应模型。根据每项研究中的效应指标(RR 或 HR 和 95%CI)，分别评估睡眠时间较短组和睡眠时间较长组与前列腺癌风险之间的关系。采用 Egger 检验和 Begg 检验检测发表偏倚，若存在发表偏倚，采用非参数剪补法估计发表偏倚对研究结果的影响。采用敏感性分析检验结果的稳定性。

## 3. 结果

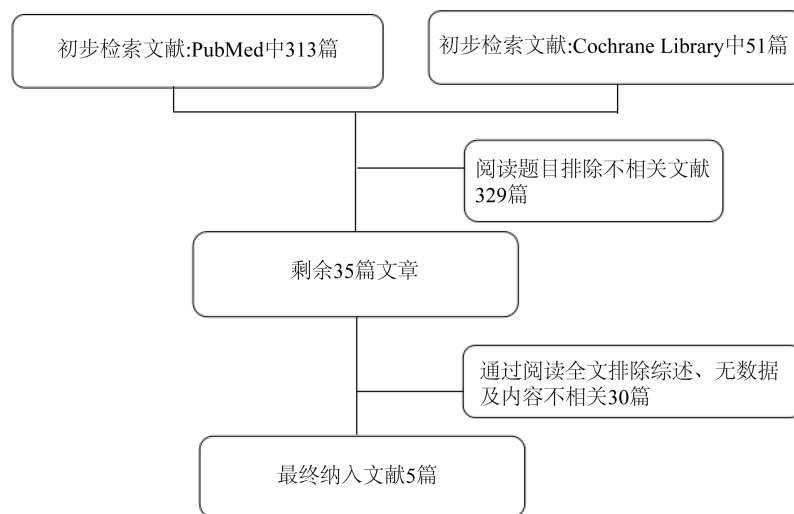
### 3.1. 文献检索及筛选结果

PubMed 检索到 313 篇，Cochrane 图书馆检索到 51 篇，共 364 篇。通过阅读题目因重复或不相关原因排除 329 篇，剩余 35 篇；阅读全文排除综述和数据不全 30 篇，最终纳入 5 篇文献[12] [13] [14] [15] [16]，即共 5 个研究，文献筛选流程图见图 1。

### 3.2. 纳入文献的基本特征

文献发表时间为 2008~2016 年，来自美国的文献 2 篇[12] [13] [14] [15] [16]，日本[13]、芬兰[15]和

瑞典[16]的文献各一篇。所有纳入的研究均为前瞻性的队列研究，纳入研究中总的样本量 382,222 例，总的发病例数 10,704 例；参与者的随访期为 6~30 年。各研究调整的混杂因素多样，但大部分研究对种族、性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟、饮酒、体力状态和前列腺癌家族史进行了调整。使用 NOS 评估研究质量，纳入研究的得分均  $\geq 8$  分。见表 1。



**Figure 1.** Flow chart of literature screening  
**图 1.** 文献筛选流程图

**Table 1.** Basic characteristics of included studies

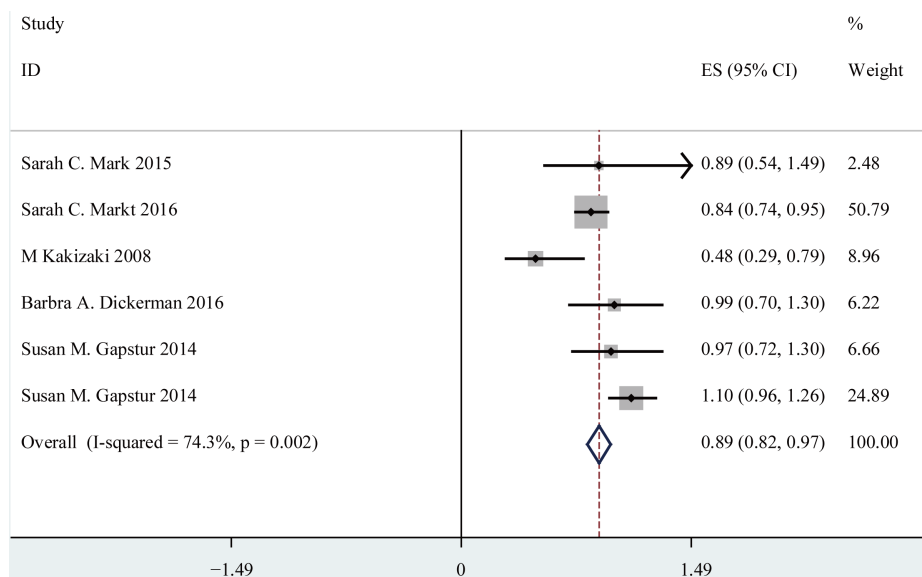
**表 1.** 纳入文献的基本特征

文章来源, 国家, 研究类型	n/N	调整的混杂因素	睡眠时间(h/晚) RR 或 HR 值(95%CI)	Nos 评分 (分)	随访时间 (年)
Kakizaki <i>et al.</i> (2008) 日本 队列研究	127/22320 [1995-2001]	年龄, 婚姻状况, 教育, 工作, 疾病史, 癌症家族史, BMI, 吸烟史, 饮酒史, 运动状况	$\leq 6$ h: HR = 1.34 (0.83 - 2.17) 7 - 8 h: HR = 1.0 $\geq 9$ h: HR = 0.48 (0.29 - 0.79)	8	6
Markt <i>et al.</i> (2015) 瑞典 队列研究	785/14 041 [1997-2010]	年龄, BMI, 就业状况, 打鼾, 吸烟史, 饮酒史, 抑郁症状, 体力活动, 饮用咖啡情况, 糖尿病	$\leq 6$ h: HR = 0.93 (0.76 - 1.14) 7 - 8 h: HR = 1.0 $\geq 9$ h: HR = 0.89 (0.54 - 1.49)	8	13
Gapstur <i>et al.</i> (2014) 美国 队列研究	4929/302 350 [1982-2010]	年龄, 种族, 教育程度, BMI, 吸烟史, 前列腺癌家族史, 尿频或尿痛情况	3 - 5 h: RR = 1.03 (0.87 - 1.21) 6 h: RR = 1.0 (0.93 - 1.10) 7 h: RR = 1.0 8 h: RR = 1.04 (0.98 - 1.11) 9 h: RR = 1.10 (0.96 - 1.26) 10 - 12 h: RR = 0.97 (0.72 - 1.30)	9	28
Dickerman <i>et al.</i> (2016) 芬兰 队列研究	602/11 3 70 [1981-2012]	年龄, 教育, BMI, 身体活动, 社会阶层, 吸烟史, 饮酒史, 打鼾	$\leq 7$ h: HR = 1.0 7 - 8 h: HR = 0.9 (0.7 - 1.2) >9 h: HR = 1.0 (0.7 - 1.3)	8	30
Markt <i>et al.</i> (2016) 美国 队列研究	4261/32 141 [1987-2010]	种族, 烟雾, 糖尿病, 前列腺癌史, 能量和酒精摄入量, PSA 测试史, 打鼾, 咖啡, 婚姻状况, 工作, BMI	$\leq 6$ h: RR = 0.9 (0.83 - 0.97) 7 - 8 h: RR = 1.0 $\geq 9$ h: RR = 0.89 (0.54 - 1.49)	9	23

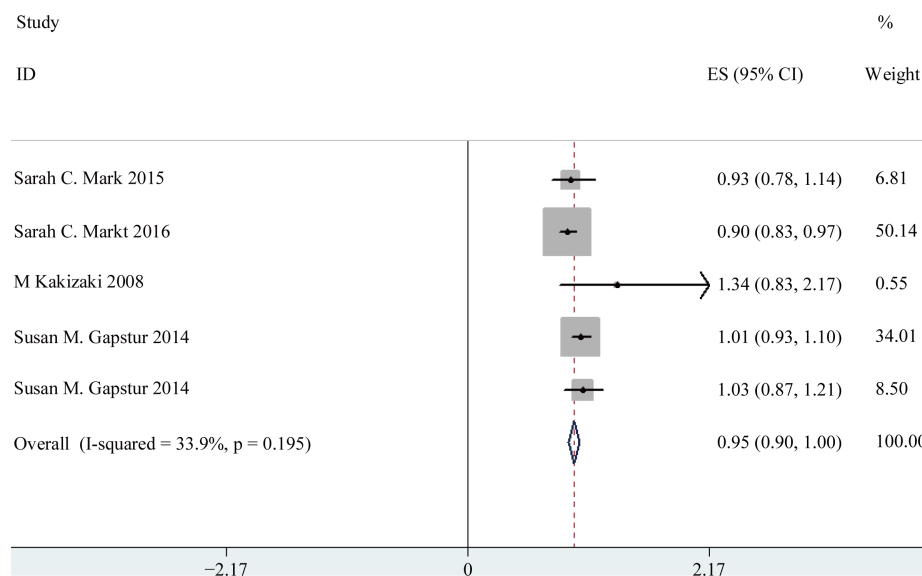
注: n = 发病例数, N = 样本量; NOS = 纽卡斯尔-渥太华量表。

### 3.3. 睡眠时间与前列腺癌的发病风险

睡眠时间作为一个可变因素，其通常表现出与疾病的 U 形关系[21] [22] [23]。人群中的夜间睡眠时间一般为 7~ 8 h，我们将睡眠时间小于 7 h 的为短睡眠时间，睡眠时间大于或等于 9 h 者为长睡眠时间。因此，我们分别探讨了睡眠时间过长与睡眠时间过短对前列腺癌发病风险的影响。睡眠时间过长与前列腺癌的发病风险 共有 5 个研究[12] [13] [14] [15] [16]纳入此分析，总计 382,222 例，研究间存在统计学异质性( $I^2 = 74.3\%$ ,  $P = 0.002$ )，采用随机效应模型进行数据合并，Meta 分析结果显示，与正常组比较，睡眠时间过长组前列腺癌的发病风险降低 11% ( $RR = 0.89$ ,  $95\%CI = 0.82\sim 0.97$ ,  $P < 0.001$ )，见图 2(a)。



(a)



(b)

**Figure 2.** (a) Forest plot of relationship between very long sleep and incidence risk of prostate cancer; (b) Forest plot of relationship between very short sleep and incidence risk of prostate cancer

**图 2.** (a) 睡眠时间过长与前列腺癌发病风险关系森林图; (b) 睡眠时间过短与前列腺癌发病风险关系森林图

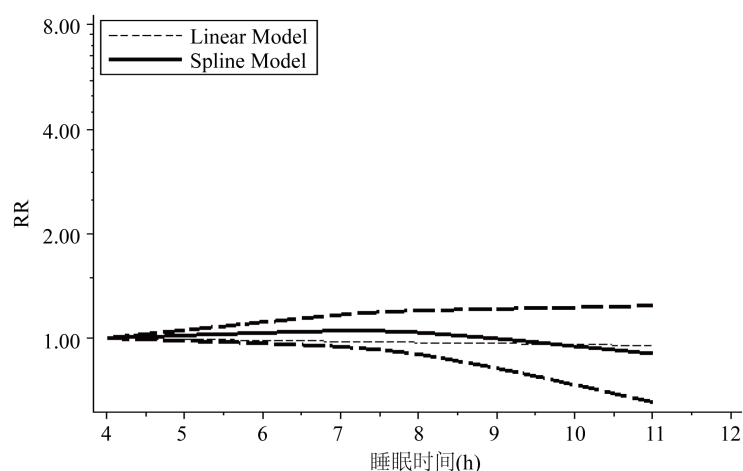
睡眠时间过短与前列腺癌的发病风险共有 4 个研究[12] [13] [14] [16]纳入此分析, 总计 370,852 例, 研究间异质性较低( $I^2 = 33.9\%$ ,  $P = 0.195$ ), 与正常组比较, 睡眠时间过短组与前列腺癌的发病风险无明显相关性( $RR = 0.95$ ,  $95\%CI = 0.90\sim 1.002$ ), 见图 2(b)。

### 3.4. 剂量反应 Meta 分析结果

剂量反应 Meta 分析共有五项队列研究[12] [13] [14] [16]纳入, 探讨睡眠持续时间与前列腺癌风险之间的关系。如图 3 所示。我们没有发现睡眠时间与前列腺癌风险之间存在潜在非线性关系的证据( $P = 0.705$ )。但是, 我们发现睡眠时间在 4~7.5 h 对前列腺癌的风险没有显著变化, 但当睡眠持续时间大于 7.5 h/晚时, 前列腺癌的风险呈下降趋势。

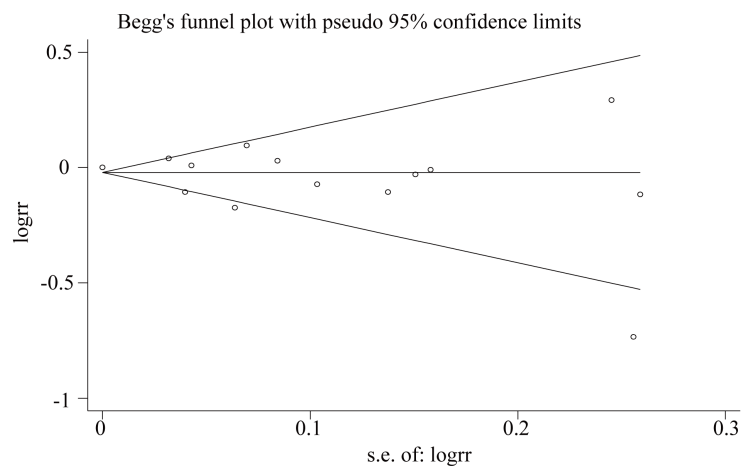
### 3.5. 发表偏倚

在对漏斗图进行目视后, 我们不能排除发表偏倚的可能性(图 4)。



**Figure 3.** Non-linearity dose-response relationship between length of sleep and incidence risk of prostate cancer

**图 3.** 睡眠时间与前列腺癌发病风险的剂量反应分析图



**Figure 4.** Funnel plot of publication bias of group of sleep duration

**图 4.** 睡眠时间文献发表偏倚漏斗图



## 4. 讨论

本荟萃分析的所有研究均为前瞻性队列研究,均探讨了睡眠时间与前列腺癌发病风险之间所有可能的相关性。据以往数据所知,这是第一个评估睡眠时间与前列腺癌发病风险之间相关性的荟萃分析。这项大规模的 meta 分析包括来自 5 项前瞻性研究的 382,222 名样本。这项荟萃分析的结果表明,在睡眠时间大于或者等于 9 h/晚,其前列腺癌发病风险降低 11% ( $P < 0.001$ ),虽然样条函数图中显示睡眠时间与前列腺癌发病风险之间无关( $P = 0.705$ )。虽然,本荟萃分析发现在 4~7.5 h/晚时,前列腺癌发病风险没有显著变化,但当睡眠持续时间大于 7.5 h/晚时,前列腺癌的风险呈下降趋势。

2014 年在美国进行的一项队列研究显示[12],尽管在 28 年的随访期间结束时睡眠时间与前列腺癌发病风险之间没有关系,但在 1982 年至 1990 年的随访期间,睡眠时间与前列腺癌发病风险之间存在负相关的关系。与 7 h/晚的睡眠相比,致死性前列腺癌的风险与 3~5 h/晚相比其风险增加了 64%;与 6 h/晚相比其风险增加 28% ( $P$  值 0.05)。在 1991 年至 2010 年的随访时间内,则没有相关证据表明睡眠时间与前列腺癌死亡率之间存在关联。睡眠时间与随访时间之间相互作用的检测具有临界意义( $P = 0.05$ ) [12]。同时,另一项研究结果与之相似,在日本的一项包括 22,320 名日本男性的队列研究中[13],仅有 127 名患者在随访 6 年内发生前列腺癌,且 RR 在短睡眠时间(4~6 h/晚与 7~8 h/晚相比)之间,总体前列腺癌发病风险为 1.38 (95%CI = 0.77, 2.48),而有远期或转移性疾病的 RR 为 1.82 (95%CI = 0.82, 4.05)。考虑到两篇相关文章的观点,考虑可能有几个因素会导致这样的结果:第一:不能排除短存在与短睡眠时间和前列腺癌发病及死亡率相关的未测量因素的偶然性和混淆。第二:短睡眠时间与致命性前列腺癌风险之间可能存在某种相关联的生物学机制,但其可能很复杂且尚未完全了解。短睡眠时间会影响生物钟,导致许多参与肿瘤抑制的基因失调[24]。一些研究显示睡眠不足和夜间相关的光照可抑制褪黑激素的产生[25],褪黑激素与致癌作用之间的联系至少在 30 年前就被认识到了[26]。抑制褪黑激素可导致诱变和氧化损伤增加,DNA 修复减少,免疫抑制增强,炎症细胞因子的调节转变为更可能促进癌症的因素[27] [28]。对于前列腺癌,褪黑激素在体外抑制雄激素敏感和雄激素不敏感的前列腺癌细胞的细胞增殖和/或诱导细胞分化[29]。在小鼠前列腺(TRAMP)模型的转基因腺癌中,生理剂量的褪黑激素也显示出抗增殖作用[29]。最后,由于上述两个研究中的男性为受雇佣者,并且在长期随访期间许多人可能退休,这可能影响他们的睡眠时间与前列腺癌发病及死亡风险仅在最初的 8 年内较高[12],此因素影响作用需要进一步研究以确定并更好地解释生物学相关性。

本研究具有三个优势。首先,本研究仅包括前瞻性队列研究从而降低选择概率和回忆偏倚。其次,大样本量提供了比任何个体研究更准确的睡眠时间与前列腺癌发病风险之间关系的数据。第三,剂量反应分析包括了广泛的睡眠时间区间,其更准确地评估睡眠时间与前列腺癌发病风险之间的关系。但研究的局限性是不可避免的,因为所有纳入的研究调整后的模型在每个研究中是不同的,并且这些模型中包括的因素可能在前列腺癌发病中起重要作用。

综上所述,长睡眠时间会降低前列腺癌的发病风险,短睡眠时间与前列腺癌的发病风险无关,当睡眠时间大于 7.5 h/晚时,前列腺癌的发病风险呈下降的趋势,因此医疗保健人员和健康教育者应对睡眠的干预引起足够的重视。

## 参考文献

- [1] Czeisler, C.A. (2015) Duration, Timing and Quality of Sleep Are Each Vital for Health, Performance and Safety. *Sleep Health*, 1, 5-8. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.008>
- [2] Erren, T.C., Morfeld, P., Foster, R.G., et al. (2016) Sleep and Cancer: Synthesis of Experimental Data and Meta-Analyses of Cancer Incidence among Some 1,500,000 Study Individuals in 13 Countries. *Chronobiology Interna-*

- tional*, **33**, 325-350. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1149486>
- [3] Peterson, D.F. (2016) The Dangers of Sleep Deprivation. *Firehouse*, **41**, No. 12.
- [4] Chen, X., Beydoun, M.A. and Wang, Y. (2008) Is Sleep Duration Associated with Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*, **16**, 265-274. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.63>
- [5] Cappuccio, F.P., Taggart, F.M., Kandala, N.B., *et al.* (2008) Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep*, **31**, 619-626. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>
- [6] Wang, Q., Xi, B., Liu, M., *et al.* (2012) Short Sleep Duration Is Associated with Hypertension Risk among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension Research*, **35**, 1012-1018. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.91>
- [7] Guo, X., Zheng, L., Wang, J., *et al.* (2013) Epidemiological Evidence for the Link between Sleep Duration and High Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **14**, 324-332. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.12.001>
- [8] Cappuccio, F.P., D'Elia, L., Strazzullo, P., *et al.* (2010) Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **33**, 414-420. <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>
- [9] Cappuccio, F.P., D'Elia, L., Strazzullo, P., *et al.* (2010) Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sleep*, **33**, 585-592. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.585>
- [10] Gallicchio, L. and Kalesan, B. (2009) Sleep Duration and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sleep Research*, **18**, 148-158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x>
- [11] Aeschbach, D., Sher, L., Postolache, T.T., *et al.* (2003) A Longer Biological Night in Long Sleepers than in Short Sleepers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 26-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020827>
- [12] Gapstur, S.M., Diver, W.R., Stevens, V.L., *et al.* (2014) Work Schedule, Sleep Duration, Insomnia, and Risk of Fatal Prostate Cancer. *American Journal of Preventive Medicine*, **46**, S26-S33. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.033>
- [13] Kakizaki, M., Inoue, K., Kuriyama, S., *et al.* (2008) Sleep Duration and the Risk of Prostate Cancer: The Ohsaki Cohort Study. *British Journal of Cancer*, **99**, 176-178. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604425>
- [14] Markt, S.C., Flynn-Evans, E.E., Valdimarsdottir, U.A., *et al.* (2016) Sleep Duration and Disruption and Prostate Cancer Risk: A 23-Year Prospective Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **25**, 302-308. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1274>
- [15] Dickerman, B.A., Markt, S.C., Koskenvuo, M., *et al.* (2016) Sleep Disruption, Chronotype, Shift Work, and Prostate Cancer Risk and Mortality: A 30-Year Prospective Cohort Study of Finnish Twins. *Cancer Causes Control*, **27**, 1361-1370. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0815-5>
- [16] Markt, S.C., Grotta, A., Nyren, O., *et al.* (2015) Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort. *Sleep*, **38**, 1405-1410. <https://doi.org/10.5665/sleep.4978>
- [17] Orsini, N., Li, R., Wolk, A., *et al.* (2012) Meta-Analysis for Linear and Nonlinear Dose-Response Relations: Examples, an Evaluation of Approximations, and Software. *American Journal of Epidemiology*, **175**, 66-73. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr265>
- [18] Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Panjwatanan, P., *et al.* (2016) Short Sleep Duration and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 1802-1807. <https://doi.org/10.1111/jgh.13391>
- [19] Shen, N., Wang, P. and Yan, W. (2016) Sleep Duration and the Risk of Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31956. <https://doi.org/10.1038/srep31956>
- [20] Lu, Y., Tian, N., Yin, J., *et al.* (2013) Association between Sleep Duration and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE*, **8**, e74723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074723>
- [21] Zhai, L., Zhang, H. and Zhang, D. (2015) Sleep Duration and Depression among Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Depress Anxiety*, **32**, 664-670. <https://doi.org/10.1002/da.22386>
- [22] Shan, Z., Ma, H., Xie, M., *et al.* (2015) Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Diabetes Care*, **38**, 529-537. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>
- [23] Cappuccio, F.P., Cooper, D., D'Elia, L., *et al.* (2011) Sleep Duration Predicts Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *European Heart Journal*, **32**, 1484-1492. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr007>
- [24] Fu, L. and Lee, C.C. (2003) The Circadian Clock: Pacemaker and Tumour Suppressor. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 350-361. <https://doi.org/10.1038/nrc1072>
- [25] Borjigin, J., Zhang, L.S. and Calinescu, A.A. (2012) Circadian Regulation of Pineal Gland Rhythmicity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **349**, 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.009>
- [26] Tamarkin, L., Danforth, D., Lichter, A., *et al.* (1982) Decreased Nocturnal Plasma Melatonin Peak in Patients with Es-



- trogen Receptor Positive Breast Cancer. *Science*, **216**, 1003-1005. <https://doi.org/10.1126/science.7079745>
- [27] Costa, G., Haus, E. and Stevens, R. (2010) Shift Work and Cancer: Considerations on Rationale, Mechanisms, and Epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, **36**, 163-179. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2899>
- [28] Blask, D.E. (2009) Melatonin, Sleep Disturbance and Cancer risk. *Sleep Medicine Reviews*, **13**, 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.07.007>
- [29] Jung-Hynes, B., Schmit, T.L., Reagan-Shaw, S.R., *et al.* (2011) Melatonin, a Novel Sirt1 Inhibitor, Imparts Antiproliferative Effects against Prostate Cancer *in Vitro* in Culture and *in Vivo* in TRAMP Model. *Journal of Pineal Research*, **50**, 140-149. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00823.x>