

Trabajo durante la noche y alteraciones en la melatonina en trabajadoras expuestas: revisión de la evidencia reciente

Night shift work and altered melatonin levels in females workers: review of recent evidence

/ Mulheres em trabalhos noturnos e a alteração dos níveis de melatonina: revisão de evidências recentes /

Elsa Maria Vásquez-Trespalcacios¹, Verónica Jaramillo-Palacio², Génesis Gaviria-Gallo²,
Andrea Martínez-Valencia²

¹Epidemióloga, Grupo de investigación en Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Medellín, Colombia. evasquez@ces.edu.co

²Médica cirujana, Grupo de investigación en Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Recibido: Enero 29 de 2015 Revisado: Febrero 24 de 2015 Aceptado: Mayo 26 de 2015

Resumen

Introducción. El trabajo por turnos, con horas nocturnas incluidas, se ha convertido en una modalidad cada vez más frecuente en la sociedad actual. Los efectos en la salud de los trabajadores expuestos al trabajo por turnos se han descrito ampliamente, siendo el potencial carcinogénico que este puede representar para los trabajadores bajo esta modalidad, uno de los efectos de mayor gravedad. Uno de los mecanismos propuestos para explicar esta asociación es la exposición a la luz durante la noche, que entre otros, altera la síntesis de la melatonina, hormona implicada en el desarrollo de ciertos tumores en modelos animales y estudios de cohortes ocupacionalmente expuestas. **Objetivo.** Evaluar la evidencia reciente acerca de la relación entre el trabajo durante el turno de la noche y la desregulación en los niveles de melatonina en trabajadoras que realizan sus labores en esta modalidad y analizar la influencia de la raza y el cronotipo en las diferencias interindividuales. **Materiales y métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos, publicados en los últimos 10 años, en idioma inglés, en las bases de datos Pubmed y Ovid de estudios observacionales que evaluaran la asociación entre el trabajo por turnos y las alteraciones en la síntesis de melatonina en trabajadoras de sexo femenino, expuestas a las horas de trabajo nocturno. **Resultados.** Se seleccionaron nueve estudios que evalúan los niveles de melatonina y el trabajo nocturno en trabajadoras de sexo femenino. En cuatro de los estudios analizados se logró observar una disminución en los niveles de melatonina en las trabajadoras del turno de la noche, en los cinco estudios restantes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, algunos de ellos proveen explicaciones potenciales para la ausencia de relación estadística. **Conclusiones.** No existe un número suficiente de estudios, con tamaños de muestra importantes y que comprendan la gran heterogeneidad de la exposición a la luz durante la noche para establecer una conclusión acerca de los niveles de melatonina en trabajadoras en el turno de la noche.

Palabras clave: Trabajo por turnos, melatonina, mujeres, potencial carcinogénico.

Abstract

Introduction. Shift work, including working night hours, has become an increasingly common form in today's society. The effects on the health of exposed workers to shift work have been widely described; however one of the most serious effects is the carcinogenic potential that this may pose to workers under this modality. One of the proposed mechanisms to explain this association is through the exposure to light at night, which among others, disrupts the synthesis of melatonin, a hormone involved in the development of certain tumors in animal models and occupationally

exposed cohort studies. **Objective.** To assess the recent evidence on the relationship between working during the night shift and the deregulation of melatonin in workers who perform their work in this modality. **Materials and methods.** A literature search of scientific articles published in the last 10 years was conducted in the following databases: PubMed and Ovid, data from observational studies which evaluated the association between night shift work and alterations in melatonin synthesis in female workers were extracted. **Results.** Nine studies evaluating melatonin levels and night shift work for female workers were selected. In four of the analyzed studies, researchers were able to observe a decrease in melatonin levels in women working during the night, in the remaining five studies, the differences were not statistically significant, and some of them provide potential explanations for the absence of statistical relationship. **Conclusions.** There are not sufficient studies, with enough sample sizes, that encompass the great heterogeneity of exposure to light at night, to draw a conclusion about melatonin levels in female workers during the night shift.

Keywords: Shift work, melatonin, women, carcinogen.

Resumo

Introdução. Turno de trabalho, incluindo com horas da noite, tornou-se uma forma cada vez mais comum na sociedade de hoje. Os efeitos sobre a saúde dos trabalhadores expostos ao trabalho por turnos têm sido amplamente descrito, sendo o potencial carcinogénico isso pode significar para os trabalhadores no âmbito deste procedimento, um dos efeitos mais graves. Um dos mecanismos propostos para explicar esta associação é a exposição à luz durante a noite, o que, entre outros, alterando a síntese da melatonina, uma hormona envolvida no desenvolvimento de certos tumores em animais e modelos coorte profissionalmente expostos. **Objetivo.** Avaliar evidências recentes sobre a relação entre o trabalho durante o turno da noite e desregulação dos níveis de melatonina em trabalhadores que executam o seu trabalho neste modo e analisar a influência da raça e cronotipo em diferenças interindividuais.

Materiais e métodos. A pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, em Inglês, no PubMed e Ovidio dados de estudos observacionais que avaliaram a associação entre trabalho por turnos e alterações na síntese de melatonina foi realizada em trabalhadores do sexo feminino, expostos a horas de trabalho nocturno. **Resultados.** Foram seleccionados nove estudos avaliaram os níveis de melatonina e de noite o trabalho em trabalhadores do sexo feminino. Em quatro dos estudos analisados foi possível observar uma diminuição nos níveis de melatonina em trabalhar no turno da noite nos restantes cinco estudos, as diferenças não foram estatisticamente significativas, algumas delas fornecem potenciais explicações para a ausência de relação estatística. **Conclusões.** Há um número suficiente de estudos com amostras de tamanho importante e eles entendem a grande heterogeneidade de exposição à luz durante a noite para chegar a uma conclusão sobre os níveis de melatonina em trabalhadores no turno da noite.

Palavras chave: Turno de Trabalho, melatonina, mulher, carcinógeno.

Introducción

El trabajo por turnos se ha convertido en una modalidad cada vez más común en la sociedad actual. Se estima que en los países industrializados hasta un 20% de los empleos utilizan este perfil horario (1).

De acuerdo con encuestas Norteamericanas y Europeas, se calcula que entre un 15 a 30% de la población adulta se desempeña en algún tipo de trabajo por turnos (2, 3).

Se define como trabajo por turnos aquel en el que varios equipos de trabajadores realizan la misma labor durante diferentes jornadas para lograr una continuidad de las operaciones, lo cual sería imposible de ser realizada por un solo empleado. Esto implica necesariamente que algunos trabajadores laboren por fuera del horario regular, comprendido entre las 7 a.m. y las 7 p.m. Este tipo de itinerario sigue una secuencia alternativa de cambios, y no se debe confundir con el trabajo en horas irregulares, el cual varía de forma caótica, sin seguir un orden determinado (1, 4).

La clasificación de los turnos se realiza de acuerdo con parámetros tales como la rotación del horario, el número de turnos, el tiempo semanal durante el que la empresa se encuentra activa, Kogi (2001) utiliza cuatro características principales para clasificar un sistema de turnos; si las horas programadas de trabajo de una persona cambian o rotan, o están fijas en un horario consistente, si existen o no horas de trabajo nocturno involucradas, si el trabajo cubre las 24 horas del día y si existe o no trabajo durante el fin de semana.(5).

Entre muchos otros efectos deletéreos del trabajo por turnos que se encuentran descritos en la literatura, en el año 2007, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) concluyó que el trabajo por turnos con interrupción del ciclo circadiano era probablemente carcinogénico, derivando esta conclusión de estudios en animales y de cohortes ocupacionales que proporcionaban evidencia limitada. (6). La exposición a la luz durante la noche y la disminución en las horas de sueño se han propuesto como mecanismos explicativos de la relación entre el trabajo por turnos y el desarrollo del cáncer (7) . La mayor cantidad de

evidencia acerca de esta asociación se ha obtenido en estudios de cáncer de mama en mujeres expuestas. (8-11). Un meta-análisis que comprende 28 estudios, sugiere que existe una relación positiva entre la interrupción del ciclo circadiano y el riesgo de cáncer de mama (12)

La melatonina; principal producto de secreción de la glándula pineal, cuya síntesis presenta un patrón rítmico de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad se ha implicado en el desarrollo de cáncer, en condiciones en las que su producción se ve alterada, como en el trabajo por turnos, donde se suprime en forma aguda su generación por la luz eléctrica necesaria para llevar a cabo las labores durante la noche. Existen estudios clínicos y epidemiológicos que apoyan la hipótesis de que las acciones oncostáticas de la melatonina en los tumores mamarios dependientes de hormonas son basadas en acciones antiestrogénicas. (13). Por las razones anteriormente mencionadas, para este estudio se eligió a la población trabajadora de sexo femenino como sujetos de estudio.

El objetivo de la presente revisión es evaluar la evidencia reciente acerca de la relación entre el trabajo durante el turno de la noche y la desregulación de la melatonina en trabajadoras que realizan sus labores en esta modalidad.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos, publicados en los últimos 10 años, en idioma inglés, en las bases de datos Pubmed y Ovid de estudios observacionales que evaluaran la asociación entre el trabajo por turnos y las alteraciones en la síntesis de melatonina en trabajadoras de sexo femenino, expuestas a las horas de trabajo nocturno. Los términos de búsqueda fueron shift work, night, melatonin, circadian cycle, women. Se eligieron estudios observacionales analíticos, que tuvieran

medición cuantitativa del nivel de melatonina y cuya población de estudio fueran mujeres trabajadoras. Posteriormente se procedió a la recuperación en texto completo de los artículos seleccionados, se verificó la existencia de artículos duplicados, se excluyeron los artículos de revisión y finalmente se extrajeron los datos de cada uno de los artículos. Con el fin de lograr una aproximación más precisa a la relación entre el trabajo durante la noche y las alteraciones en los niveles de melatonina, aquellos artículos en donde las condiciones de trabajo nocturno fueron simuladas, no se tuvieron en cuenta para la presente revisión.

Cada artículo fue evaluado independientemente por dos investigadores.

Resultados

Con los criterios de búsqueda definidos se pudieron recuperar 177 artículos en total (38 en Pubmed y 139 en Ovid). Tras una verificación de artículos duplicados y la evaluación de los aspectos definidos en la estrategia de búsqueda, se eliminaron 168 artículos y 9 fueron seleccionados para la revisión.

La disminución en la producción de melatonina debido a la exposición a la luz durante la noche, se ha propuesto como uno de los mecanismos que incrementan el riesgo de cáncer en los trabajadores del turno de la noche. En estudios realizados en animales, existe fuerte evidencia de que durante las horas de completa oscuridad, la melatonina inhibe el crecimiento de tumores pequeños, que podrían nunca llegar a ser clínicamente importantes debido a la acción oncostática de la melatonina. (14, 15). Adicionalmente, la melatonina tiene efectos en la prevención del inicio del cáncer, debido a su potencial antiproliferativo y antioxidante, la capacidad de potenciar la vigilancia del sistema inmune, la modulación de las respuestas humorales y celulares y las alteraciones epigenéticas. (16).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Descriptores	Resultados
Pubmed	Shift work and melatonin	383
	Work at night and melatonin	363
	Shift work and melatonin and women	39
	Night shift work and melatonin and women	38
	6-sulfatoximelatonin and shift work	0
Ovid	Shift work and melatonin	403
	Shift work and melatonin and women	139
	6-sulfatoximelatonin and shift work	131

Los estudios que evalúan el papel del trabajo durante la noche en los niveles de melatonina son relativamente escasos y presentan una gran heterogeneidad en cuanto a la definición de trabajo por turnos y a las variables de confusión analizadas.

En el presente estudio se analizaron nueve artículos que proveen información acerca de los niveles de melatonina en trabajadoras de sexo femenino, durante el turno de la noche. Del total de artículos revisados, cuatro logran detectar diferencias estadísticamente significativas en los niveles de melatonina entre las trabajadoras nocturnas con respecto a las diurnas, evidenciando niveles menores de melatonina en las trabajadoras del turno de la noche, mientras que en los cinco estudios restantes no se observaron tales diferencias.

Todos los estudios seleccionados son de naturaleza transversal, la mayoría se realizaron en enfermeras, y los factores por lo que se ajustaron los niveles de melatonina, en la mayoría de los estudios fueron la edad, el consumo de alcohol y el índice de masa corporal.

El nivel de evidencia de todos los estudios incluidos dentro de la revisión, es 3, de acuerdo con los lineamientos SIGN (17).

Las características de cada uno de los estudios seleccionados se presentan en la Tabla 2.

Diferencias raciales en la síntesis de melatonina en trabajadoras por turnos

Algunos estudios han reportado que existen diferencias individuales en la supresión de la melatonina debida a la exposición a la luz. (18-20) No obstante, con respecto a características como la etnicidad, no se ha producido una cantidad considerable de evidencia, a pesar de que esta pudiera ser uno de los factores de mayor importancia al intentar explicar la ausencia de asociación encontrada en algunos de los estudios analizados.

Pronk et al. Condujeron un estudio que pretendía conocer el incremento en el riesgo de cáncer de mama en trabajadoras por turnos, a través de una gran cohorte prospectiva de base poblacional en mujeres Chinas. (21) Los datos de este estudio no muestran una asociación significativa, sin embargo, posteriormente se propuso como un mecanismo explicativo potencial de estos resultados, la diferencia racial en la supresión de melatonina. (22)

Bhatti et al evaluaron la reducción en los niveles de melatonina entre trabajadoras exclusivamente del

turno de la noche en comparación con trabajadoras exclusivamente del turno de día, realizando un análisis estratificado según el grupo étnico: blancas y asiáticas, concluyendo que tanto las mujeres blancas como las asiáticas que trabajaban exclusivamente durante la noche tenían constitutivamente niveles más bajos de melatonina que las trabajadoras exclusivamente en el turno de día. Sin embargo, cuando se contrastaron con las mujeres blancas, las mujeres asiáticas fueron capaces de mantener sus niveles de melatonina más similares a los de las trabajadoras diurnas en mediciones tomadas en diferentes puntos del día. (23) Esta diferencia racial pudo ser un factor explicativo para los resultados nulos de la cohorte de mujeres chinas saludables.

Una de las características del ciclo circadiano en humanos es su capacidad de sincronizarse tanto por factores exógenos como por factores endógenos. En situaciones en donde las señales externas han sido suprimidas, los reguladores endógenos manifiestan un periodo propio, en esta condición se dice que el ritmo está en curso libre (free-running) y este periodo se designa con la letra griega tau (t). Estos periodos de funcionamiento o curso libre presentan diferencias raciales que deben ser tenidas en cuenta en el análisis de los estudios que evalúen los niveles de melatonina y en general el riesgo de cáncer de mama en mujeres expuestas a la luz durante la noche.

Eastman et al. evaluaron los periodos de funcionamiento libre en hombres y mujeres de diferentes grupos étnicos, encontrando que los sujetos de raza negra tienen periodos de funcionamiento libre más cortos que los sujetos de raza blanca y la diferencia persiste aun en los análisis estratificados por sexo. (24) Estas diferencias ya habían sido observadas en estudios previos del mismo grupo, sin embargo, debido al desbalance de sexos en cada uno de los grupos étnicos, los resultados eran poco concluyentes debido a la posibilidad de un artificio originado por el sexo. (25)

Adicionalmente, Higuchi et al. Compararon sujetos Caucásicos de ojos claros y sujetos Asiáticos de ojos oscuros con respecto al porcentaje de supresión de melatonina por la exposición a la luz durante la noche, encontrando que el porcentaje de reducción de melatonina fue significativamente mayor en los sujetos Caucásicos de ojos claros que en los sujetos asiáticos de ojos oscuros. (26)

Influencia del cronotipo

El cronotipo, o preferencia subjetiva para realizar las actividades durante el día o la noche, ha sido relacionado en estudios previos con la tolerancia al

Tabla 2. Características y resultados principales de los artículos evaluados

Autor	Año de publicación	Muestra	Metabolito medido	Variables de confusión	Resultados		
					Turno día (media geométrica)	Turno noche (media geométrica)	Valor de p
Ji BT et al	2012	Mujeres chinas saludables (n=300)	aMT6s (ng/mg Cr)	Edad, nivel educativo, consumo de alcohol, estado menopáusico (pre y post), nacidos vivos, cortisol	8.36 IC 95% (4.47-15.63)	3.7 IC 95% (1.92-7.11)	0.05
Peplonska et al	2012	Enfermeras (n= 354)	MT6s (ng/ mg Cr)		39.7 ± 2.1	39.9 ± 2.2	0.752
Davis et al	2012	Enfermeras (n= 323)	MT6s (ng/ mg Cr)	Edad, horas de oscuridad, IMC, consumo de alcohol, gravidez, uso de psicoterapéuticos	Media= 35.3	Media = 18.1	0.0001
Nagata et al	2008	Mujeres japonesas postmenopausicas. (n= 206)	aMT6s (ng/mg Cr)	Edad, IMC, consumo de alcohol	30 IC 95% (26.9-33.5)	33.8 IC 95% (20.1-56.7)	0.66
Schernhammer et al	2006	Enfermeras premenopausicas (n=459)	aMT6s (ng/mg Cr)	Edad, IMC, consumo de alcohol, actividad física	17.4 IC 95% (15.3-19.7)	16.2 IC 95% (10.8-24.3)*	0.88
Papantoniou et al	2015	Trabajadoras en diferentes sectores (n=53)	aMT6s (ng/mg Cr)	Edad, IMC, fase del ciclo menstrual	17.9 ± 2.2 ^a	10.4 ± 2.0 ^a	<0.05
Mcpherson et al	2011	Enfermeras (n=118)	MT6s (ng/ mg Cr)	N/A	27.1 ±2.9	25.3 ± 3.3	0.91
Grundy et al	2009	Enfermeras n= 61	MT6s (ng/ mg Cr)	N/A	20.98 ±17.15	7.64 ±12.16 ^b	0.0003
Bracci et al	2014	Enfermeras (n=116)	aMT6s (ng/mg Cr)	N/A	35.2 (28.7-43.6)	42 (34.1 - 54.8)	0.301

* Entre 10 a 15 años de trabajo con turnos en la noche

^aResultados para mujeres premenopausicas^b Medida pareada

trabajo por turnos. Los individuos que reportan tener preferencias para trabajar durante la noche, han reportado una mayor satisfacción laboral y un mejor desempeño que las personas que prefieren trabajar durante el día. (27) De la misma forma, el cronotipo se ha relacionado con los niveles de melatonina; en un estudio realizado por Bhatti et al. Se concluyó que independientemente del cronotipo, todos los trabajadores que realizaban turnos, tenían niveles menores de melatonina, sin embargo, comparados con los trabajadores de preferencias nocturnas, aquellos que preferían el trabajo durante el día, fueron capaces de mantener sus niveles de melatonina en niveles más cercanos a los trabajadores diurnos.

Discusión

El presente estudio evalúa a través de la revisión de literatura reciente, la asociación entre los niveles de melatonina y el trabajo durante la noche en mujeres que realizan sus labores en esta modalidad.

Del total de estudios seleccionados, cuatro de ellos encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de melatonina entre las trabajadoras del turno de día comparadas con las trabajadoras del turno de la noche. (28-31) Dos de ellos fueron realizados en enfermeras, uno en mujeres Chinas saludables y otro en mujeres que trabajaban en diferentes sectores. Estos resultados son consistentes con estudios epidemiológicos previos en donde se ha establecido que existe asociación entre trabajo durante la noche y bajos niveles de melatonina, lo que lleva a que a las personas que laboran en esta modalidad presenten un riesgo aumentado de cáncer. (4, 32, 33)

Seis estudios epidemiológicos han reportado una disminución en los niveles de melatonina en pacientes con cáncer de mama (34-39). En estos estudios, la evaluación de los niveles hormonales se realizó posterior al diagnóstico, impidiendo conocer si la enfermedad por sí misma o su tratamiento afectaron los metabolitos de melatonina entre los casos, sin embargo, debido a la indicación de la Agencia Internacional para la Investigación en cáncer (IARC), sobre el comportamiento posiblemente carcinogénico de la exposición a la luz durante la noche, es de gran relevancia conocer la asociación entre la exposición al trabajo nocturno y los niveles de melatonina, especialmente en trabajadoras de sexo femenino, dadas las interacciones que se pueden presentar en las vías hormonales.

En cinco de los estudios evaluados, las diferencias anteriormente mencionadas no fueron estadísticamente significativas. (31, 40-43). Cuatro de estos estudios

fueron realizados en enfermeras y uno en mujeres postmenopáusicas. Entre otros factores, la ausencia de asociación pudo estar relacionada con aspectos tan diversos como, la hora de recolección de la muestra para la cuantificación de los niveles de melatonina, actividad física o comportamientos sedentarios, tiempo y duración del trabajo por turnos, efecto de la hora de la despertarse, el horario del turno en el que se colecta la muestra y el efecto de tomar o no siestas durante el turno de la noche.

La diferencia racial que se presenta en los tiempos libres de funcionamiento o “free running periods”, puede sugerir también que existe una diferencia según la raza o grupo étnico en el riesgo de enfermedades asociadas con el trabajo por turnos, ya que según lo reportado en diferentes fuentes, existe una mayor probabilidad de que las personas de raza negra tengan trabajos que involucren turnos, que las personas de raza blanca. (44, 45)

El cronotipo o preferencia subjetiva para realizar las labores durante las horas del día o de la noche, se ha visto asociado con los niveles de melatonina en los trabajadores por turnos, sin embargo, muy pocos estudios incluyen este factor dentro de sus modelos multivariados.

El estudio más reciente, conducido por Papantoniou et al(28), reafirma que existe una asociación entre el trabajo por turnos y la cantidad y tiempos de producción de melatonina cuando se comparan trabajadores de diferentes sectores laborales, igualmente observan un incremento en la producción de estrógenos, andrógenos y progestágenos, en una forma independiente de la producción de melatonina. Este aumento en las hormonas sexuales entre los trabajadores nocturnos podría ser el mecanismo biológico plausible para explicar la asociación entre el trabajo por turnos y los cánceres dependientes de hormonas. (46, 47)

La evidencia que aportan los estudios evaluados, aún es insuficiente para elaborar una conclusión al respecto de la asociación entre el trabajo durante la noche y la desregulación en los niveles de melatonina en mujeres. Esta dificultad se basa en lo siguiente; el número de estudios todavía es limitado, existe una gran heterogeneidad en aspectos como la definición de turno, el tiempo en cada turno, el tipo de rotación, las covariables evaluadas y las experiencias laborales pasadas de trabajo por turnos de los participantes.

Conclusiones

Se requiere de un mayor número de estudios que aporten una evidencia superior acerca de la relación entre los niveles de melatonina y el trabajo durante la noche en mujeres expuestas, con tamaños de muestra mayores y con grupos laborales más heterogéneos, en donde adicionalmente, se puedan utilizar medidas individuales de exposición a la luz durante la noche.

Referencias

1. Tripartite Meeting of Experts on Working Time Arrangements ILO, International Labour Office. El tiempo de trabajo en el siglo XXI: informe para el debate de la Reunión Tripartita de Expertos sobre la Ordenación del Tiempo de Trabajo. Ginebra: Organización Internacional del Trabajo, 2011.
2. Eurofound. Fifth European Working Conditions Survey. Luxembourg: 2012.
3. Alterman T, Luckhaupt SE, Dahlhamer JM, Ward BW, Calvert GM. Prevalence rates of work organization characteristics among workers in the U.S.: data from the 2010 National Health Interview Survey. *American journal of industrial medicine*. 2013;56(6):647-59.
4. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occupational medicine*. 2011;61(2):78-89.
5. Kogi K. Shift work. In: Karwowski W, editor. *International encyclopedia of ergonomics and human factors*. London: Taylor and Francis; 2001.
6. International Agency for Research on Cancer. Painting, firefighting, and shiftwork. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Geneva: World Health Organisation, 2010.
7. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(4):273-84.
8. Hansen J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(20):1513-5.
9. Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer causes & control : CCC*. 2006;17(1):39-44.
10. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*. 2005;41(13):2023-32.
11. Fresneda-Moreno F G-SJ, Bascope-Quintanilla H. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno. *Med segur trab*. 2013;59(230):146-58.
12. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*. 2014.
13. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin and mammary pathological growth. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2000;21(2):133-70.
14. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine*. 2005;27(2):179-88.
15. Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *Journal of pineal research*. 2011;51(3):259-69.
16. Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England journal of medicine*. 1997;336(3):186-95.
17. Moss L, Gyftodimos E, Nicolson M, Devereux G. A comparison between clinical decisions made about lung cancer patients and those inherent in the corresponding Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guideline. *Health Informatics Journal*. 2010;16(4):260-73.
18. Higuchi S, Motohashi Y, Maeda T, Ishibashi K. Relationship between individual difference in melatonin suppression by light and habitual bedtime. *Journal of physiological anthropology and applied human science*. 2005;24(4):419-23.
19. Laakso ML, Hatonen T, Stenberg D, Alila A, Smith S. One-hour exposure to moderate illuminance (500 lux) shifts the human melatonin rhythm. *Journal of pineal research*. 1993;15(1):21-6.

20. Lewy AJ, Nurnberger JI, Jr., Wehr TA, Pack D, Becker LE, Powell RL, et al. Supersensitivity to light: possible trait marker for manic-depressive illness. *The American journal of psychiatry*. 1985;142(6):725-7.
21. Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *American journal of epidemiology*. 2010;171(9):953-9.
22. Girschik J, Heyworth J, Fritschi L. Re: "Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women". *American journal of epidemiology*. 2010;172(7):865-6; author reply 7-8.
23. Bhatti P, Mirick DK, Davis S. Racial differences in the association between night shift work and melatonin levels among women. *American journal of epidemiology*. 2013;177(5):388-93.
24. Eastman CI, Molina TA, Dziepak ME, Smith MR. Blacks (African Americans) have shorter free-running circadian periods than whites (Caucasian Americans). *Chronobiology international*. 2012;29(8):1072-7.
25. Smith MR, Burgess HJ, Fogg LF, Eastman CI. Racial differences in the human endogenous circadian period. *PloS one*. 2009;4(6):e6014.
26. Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;292(6):R2352-6.
27. Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(4):221-35.
28. Papantoniou K, Pozo OJ, Espinosa A, Marcos J, Castano-Vinyals G, Basagana X, et al. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(5):854-63.
29. Davis S, Mirick DK, Chen C, Stanczyk FZ. Night shift work and hormone levels in women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(4):609-18.
30. Grundy A, Sanchez M, Richardson H, Tranmer J, Borugian M, Graham CH, et al. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. *Chronobiology international*. 2009;26(7):1443-61.
31. Ji BT, Gao YT, Shu XO, Yang G, Yu K, Xue SZ, et al. Nightshift work job exposure matrices and urinary 6-sulfatoxymelatonin levels among healthy Chinese women. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2012;38(6):553-9.
32. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers--a critical review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2008;34(1):5-22.
33. 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. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68(2):154-62.
34. Bartsch C, Bartsch H. [Significance of melatonin in malignant diseases]. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1997;109(18):722-9.
35. Bartsch C, Bartsch H, Bellmann O, Lippert TH. Depression of serum melatonin in patients with primary breast cancer is not due to an increased peripheral metabolism. *Cancer*. 1991;67(6):1681-4.
36. Bartsch C, Bartsch H, Fuchs U, Lippert TH, Bellmann O, Gupta D. Stage-dependent depression of melatonin in patients with primary breast cancer. Correlation with prolactin, thyroid stimulating hormone, and steroid receptors. *Cancer*. 1989;64(2):426-33.
37. Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *Journal of neural transmission*. 1981;52(4):281-94.
38. Tamarkin L, Danforth D, Lichter A, DeMoss E, Cohen M, Chabner B, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science*. 1982;216(4549):1003-5.

39. Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pevet P, Ravid D, et al. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain research*. 1990;528(1):170-4.
40. Peplonska B, Burdelak W, Krysicka J, Bukowska A, Marcinkiewicz A, Sobala W, et al. Night shift work and modifiable lifestyle factors. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2014.
41. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17(1):108-11.
42. Nagata C, Nagao Y, Yamamoto S, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Light exposure at night, urinary 6-sulfatoxymelatonin, and serum estrogens and androgens in postmenopausal Japanese women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(6):1418-23.
43. McPherson M, Janssen I, Grundy A, Tranmer J, Richardson H, Aronson KJ. Physical activity, sedentary behavior, and melatonin among rotating shift nurses. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2011;53(7):716-21.
44. Presser HB, Ward BW. Nonstandard work schedules over the life course: a first look. *Mon Labor Rev*. 2011;134(7):3-16.
45. United States Department of Labor BoLS. Workers on flexible and shift schedules in May 2004. 2005.
46. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):385-96.
47. Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem*. 2007;106(1-5):24-30.