



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów
Śląskich, Zakład Dietetyki.

ROZPRAWA DOKTORSKA

**WPLYW SUPLEMENTACJI MELATONINĄ U OSÓB
WYKONUJĄCYCH PRACĘ ZMIANOWĄ NA JAKOŚĆ
SNU, ŻYCIA I POZIOM MARKERÓW STANU
ZAPALNEGO**

Paweł Szewczyk

Promotor:

Prof. dr hab. Elżbieta Poniewierka

Wrocław, 2022

Najbliższym, oby nigdy Was nie zabrakło,

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojej Promotor - Profesor Elżbiecie Poniewierce za nieopisaną pomoc, zaangażowanie i konstruktywną krytykę, a także niewyczerpalną cierpliwość okazaną podczas przygotowywania mojej rozprawy doktorskiej.

Dr. n. med. Adamowi Smerece, dr n. med. Marii Jasińskiej, dr n. med. Idze Gromny oraz dr hab. Katarzynie Neubauer za pomoc w wykonywaniu badań.

Mojej Rodzinie pragnę podziękować za nieustające wsparcie i pomoc w dążeniu do osiągnięcia celu.

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w pracy	6
1. Wprowadzenie	9
Melatonina.....	9
Rytm okołodobowy i zegar biologiczny.....	9
Metabolizm melatoniny w ustroju.....	11
Wpływ melatoniny na organizm człowieka	15
Wpływ snu na organizm człowieka.....	18
Praca zmianowa.....	19
Wpływ pracy zmianowej na organizm człowieka.....	21
Specyfika pracy pielęgniarek i innych przedstawicieli zawodów medycznych	22
Wpływ melatoniny zawartej w żywności na organizm człowieka.....	23
Wskazania do suplementacji melatoniny	24
2. Cel pracy	25
3. Materiał i metody	26
Charakterystyka badanych grup	26
Materiał	28
Wykorzystane skale i kwestionariusze	30
Skala Senności Epworth.....	30
Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh	30
Ateńska Skala Bezsenności	30
Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36	31
Metody statystyczne	32
4. Wyniki	33
Analiza zmiany wybranych parametrów u pracowników zmianowych w zależności od suplementacji melatoniną	33
Analiza zmiany stężenia melatoniny, stężenia interleukiny 6 (IL-6) oraz wartości wskaźników opisujących senność/bezsenność w czasie, w zależności od suplementacji melatoniną	38
Analiza wybranych parametrów w zależności od trybu wykonywanej pracy.....	41

Analiza wartości badanych parametrów uzyskanych na końcu badania	44
Analiza wartości wybranych parametrów w zależności od wskaźnika masy ciała BMI.....	49
Analiza korelacji wybranych parametrów	53
Podsumowanie wyników badań	63
5. Ograniczenia w realizacji badania.....	64
6. Dyskusja	65
Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS)..	70
Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Oceny Jakości Snu Pittsburgh (PSQI)	72
Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Skali Senności Epworth (ESS)	75
Wpływ suplementacji melatoniną na jakość życia	77
Wpływ melatoniny na funkcję wątroby	78
Wpływ melatoniny na wskaźniki procesu zapalnego.....	79
Białko C-reaktywne (CRP).....	79
Interleukina-6 (Il-6).....	81
7. Ocena bezpieczeństwa stosowania melatoniny w świetle doniesień literaturowych i badań własnych	82
8. Wnioski.....	85
9. Podsumowanie i rekomendacje dotyczące stosowania melatoniny u pracowników zmianowych.....	86
10. Streszczenie	88
11. Summary	91
12. Spis tabel	94
13. Spis rycin.....	96
14. Piśmiennictwo	97

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

- 5-HT - 5-hydrokсыtryptamina
- 5-HTP - 5-hydrokсыtryptofan
- AIH - ang. autoimmune hepatitis - autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- AIS- ang. *Athens insomnia scale* – Ateńska Skala Bezsenności
- ALP – ang. *alkaline phosphatase* – fosfataza zasadowa
- ALT – ang. *alanine amino transferase* – aminotransferaza alaninowa
- AST – ang. *aspartate amino transferase* – aminotransferaza asparaginowa
- BMI – ang. *body mass index* – wskaźnik masy ciała
- BP - ang. *bodily pain* – ból
- Chol - cholesterol
- COX-2 - cyklooksygenaza 2
- CU - łac. *collitis ulcerosa* – wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- CRP – ang. *C reactive protein* – białko C-reaktywne
- ESS – ang. *Epworth sleepiness scale* – Skala Senności Epworth
- GABA – ang. *gamma-aminobutyric acid* – kwas gamma aminomasłowy
- GGTP – ang. *gamma glutamyl transferase* - gamma-glutamylotranspeptydaza
- GH - ang. *general health* – ogólne postrzeganie zdrowia
- HbA1C – hemoglobina glikowana
- HIOMT – ang. *hydroxyindole-O-methyltransferase* - transferaza hydrokсыindolo-O-metylowa
- HDL – ang. *high density cholesterol* – lipoproteiny o dużej gęstości
- IFN- γ – interferon gamma
- IGF-1 – ang. *insulin like growth factor 1* – insulinopodobny czynnik wzrostu 1
- IL-1 - interleukina 1
- IL-2 - interleukina 2
- IL-4 - interleukina 4
- IL-6 – interleukina 6
- IL-10 - interleukina 10
- IL-12 - interleukina 12
- IL-24 - interleukina 24

- iNOS – ang. *inducible nitric oxide synthase* - indukowalna syntaza tlenu azotu
- ISI - ang. *insomnia severity index* - skala nasilenia bezsenności
- LED – ang. *light emitting diode* – dioda emitująca światło
- LDL – ang. *low density cholesterol* – lipoproteiny o małej gęstości
- Mel – melatonina
- MH - ang. *mental health* - zdrowie psychiczne
- mtNOS – ang. *mitochondrial nitric oxide synthase* - mitochondrialna syntaza tlenu azotu
- MT1 - receptor melatoniny z rodziny receptorów związanych z białkiem G - 1
- MT2 - receptor melatoniny z rodziny receptorów związanych z białkiem G - 2
- NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease - niealkoholowa, tłuszczowa choroba wątroby
- NAT – ang. *serotonin N-acetyltransferase* - N-acetylotransferaza serotoninowa
- nNOS – ang. *neuronal nitric oxide synthase* - neuronalna syntaza tlenu azotu
- NO – ang. *nitric oxide* - tlenek azotu
- NREM – ang. *non-rapid-eye-movement* - faza snu wolnego ruchu gałek ocznych
- OSA - ang. *obstructive sleep apnea* – obturacyjny bezdech senny
- PF – ang. *physical functioning* - funkcjonowanie fizyczne
- PSG – polisomnografia
- PSQI – ang. *Pittsburgh sleep quality index* – Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh
- QOL – ang. *quality of life* – jakość życia
- REM – ang. *rapid-eye-movement* - faza snu szybkiego ruchu gałek ocznych
- RCT – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
- RP - ang. *role physical* - wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne
- RE - ang. *role emotional* - wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne
- SCN – łac. *suprachiasmatici nuclei* – jądra nadskrzyżowaniowe
- SF - ang. *social functioning* - funkcjonowanie społeczne
- SM - ang. *sclerosis multiplex* – stwardnienie rozsiane
- TBI – ang. *traumatic brain injury* – urazowe uszkodzenie mózgu
- TNF- α – ang. *tumor necrosis factor alpha* - czynnik martwicy nowotworu alfa
- TG – ang. *triglycerides* - trójglicerydy
- Trp – tryptofan
- VT – ang. *vitality* – witalność

- WASO - ang. *wakening after sleep onset* – czuwanie wtrącone

1. Wprowadzenie

Melatonina

Melatonina, czyli 5-metylo-N-acetylotryptamina jest substancją, która została odkryta i wyizolowana przez Aarona Lenera wraz z zespołem dermatologów w 1958r [1]. Hormon ten wytwarzany jest głównie w szyszynce, stanowiącej część nadwzgorza. Niewielkie jego ilości powstają również w siatkówce oka, komórkach szpiku kostnego, komórkach skóry oraz w świetle przewodu pokarmowego kręgowców [2-5].

Istnieją silne dowody naukowe by twierdzić, że melatonina jest wytwarzana w każdej komórce posiadającej mitochondria [6, 7].

Rytm okołodobowy i zegar biologiczny

Mianem zegara biologicznego określa się mechanizm wewnątrzustrojowy warunkujący większość procesów przebiegających w organizmie ludzkim. Ma on za zadanie synchronizowanie funkcji ustrojowych i umożliwienie występowania procesów całkowicie przeciwnych, naprzemiennie. Procesy warunkowane zegarem biologicznym określane są mianem rytmów dobowych oraz cykliów sezonowych – w odniesieniu do krótszej i dłuższej perspektywy czasowej [8-11].

Zegar biologiczny odpowiada m.in. za nasilenie potrzeby udania się na spoczynek w godzinach wieczornych, ale także wzmoczenie porannej gotowości do aktywności fizycznej i umysłowej, zmiany temperatury ciała na przestrzeni doby (wczesnym porankiem ciepłota ciała jest niższa niż w godzinach popołudniowych), jak również występujące naprzemiennie okresy wzmoczonej i ograniczonej czujności i sprawności umysłowej człowieka [12].

Rytmu dobowe oraz cykle sezonowe umożliwiają utrzymanie cykliczności i powtarzalności przebiegu procesów fizjologicznych zależnie od potrzeb organizmu. Określenie „okołodobowy” wynika z faktu iż wewnętrzny ”zegar człowieka” nie powtarza pełni procesów z dokładnością dobową – szacuje się, że „naturalna doba” trwa paręnaście lub parędziesiąt minut dłużej aniżeli zegarowe 24 godziny [13]. Synchronizację zbliżoną lub równą 24

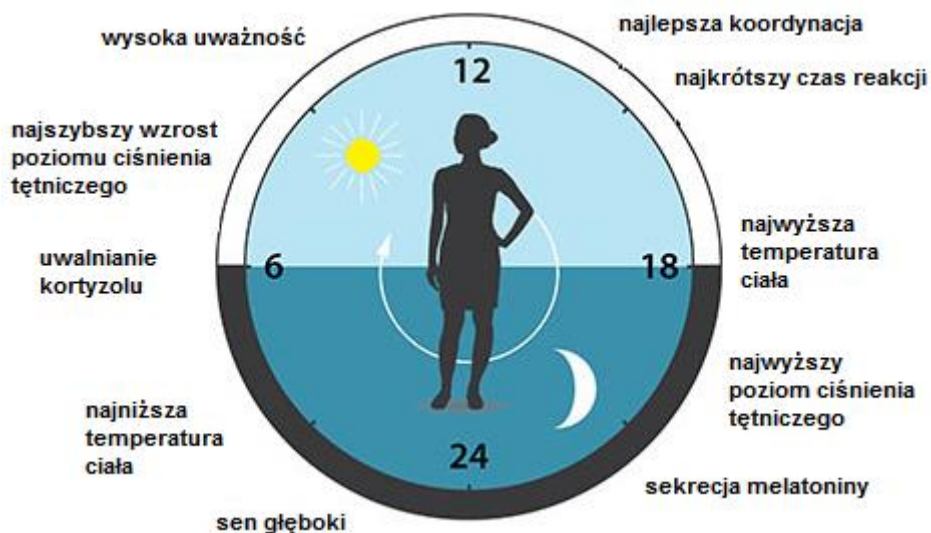
godzinom umożliwiają tzw. „zeitgeberzy” (dawcy czasu) – środowiskowe synchronizatory zewnętrzne [14].

Centralny zegar biologiczny w organizmie człowieka zlokalizowany jest w podwzgórzowej części mózgu – jądrach nadskrzyżowaniowych (SCN – łac. *suprachiasmatici nuclei*), w pobliżu trzeciej komory mózgu [9, 12]. Główny mechanizm funkcjonowania zegara opiera się o jego wpływ na transkrypcję tzw. genów zegarowych, wywierających wpływ na przebieg procesów przez nie kontrolowanych (na przestrzeni doby) [15], m. in: pory snu i czuwania, poziomu ciepłoty ciała, tempa przemian metabolicznych, rytmu pracy serca, poziomu cytokin pro- i przeciwzapalnych, a także hormonów w ustroju [14]. Zegar centralny modyfikuje na przestrzeni doby aktywność elektryczną neuronów, prowadząc do zmian w poziomach syntezy i sekrecji neuroprzekaźników. Postuluje się, że ten neuro-hormonalny wpływ zegara centralnego skutkuje regulacją wszystkich czynności życiowych [12].

Zegary peryferyczne to dodatkowe regulatory rytmów okołodobowych. Zaobserwowano ich występowanie w niemal wszystkich narządach, ze szczególnym zagęszczeniem w komórkach przewodu pokarmowego, wątroby oraz tkanki tłuszczowej. Pozostają one pod kontrolą zegara centralnego, a poprzez wpływ neuro-hormonalny powodują pośrednio jego organizację oraz nasilenie procesów organizmu, m.in. prawidłowy przebieg procesów metabolicznych [10, 12, 16].

Do synchronizatorów zegarów peryferycznych zalicza się m.in. spożywanie posiłków (pora i skład), kontakty międzyludzkie, narażenie na hałas, a głównym modulatorem funkcji zegara centralnego jest działanie promieni świetlnych (występowanie dnia i nocy, narażenie na działanie sztucznego oświetlenia i urządzeń ekranowych) [14]. W literaturze podkreśla się, że już narażenie na 10-40 luksów lub mniej (a więc ilość światła istotnie mniejsza niż używana do oświetlenia domowego) w porze naturalnej ciemności wpływa na deregulacje naturalnego rytmu zegara [17].

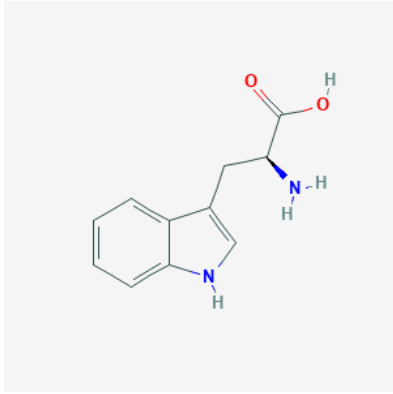
Na Ryc. 1 przedstawiono organizację dobową wybranych czynności życiowych



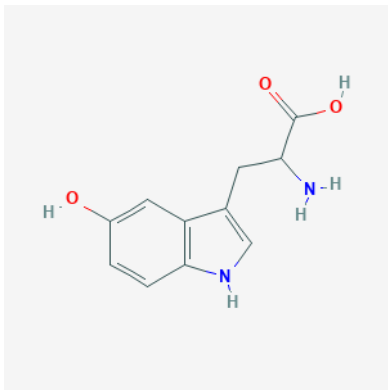
Ryc. 1: Organizacja dobowa wybranych czynności życiowych
modyfikacja własna na podstawie [18]

Metabolizm melatoniny w ustroju

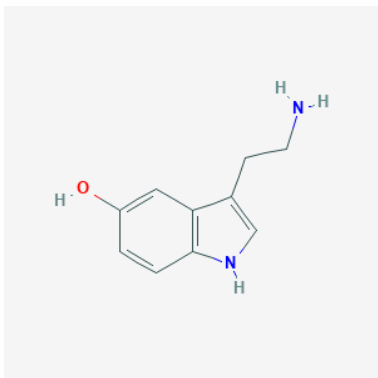
Substratem do produkcji melatoniny jest tryptofan (Trp). Podczas 4-etapowego cyklu przemian w który zaangażowane są głównie N-acetylotransferaza serotoninowa (NAT) i transferaza hydroksyindolo-O-metylowa (HIOMT) powstaje również m.in. serotonina [19]. Komórki szyszynki, zwane również pinealocytami, pobierają tryptofan (Ryc. 2) z krwi wbrew gradientowi stężeń. W pierwszym etapie przemian jest on hydroksylowany z udziałem 5-hydroksylazy tryptofanowej, czego efektem jest powstanie 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) (Ryc. 3). Następnie, w procesie dekarboksylacji z udziałem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, wytwarzana jest 5-hydroksytryptamina (in. serotonina, 5-HT) (Ryc. 4). Trzeci etap obejmuje acetylację przy udziale NAT, czego efektem jest powstanie N-acetyloserotoniny (Ryc. 5). W końcowej fazie przemian, podczas metylacji przy obecności HIOMT, powstaje melatonina (Ryc. 6) [20-22].



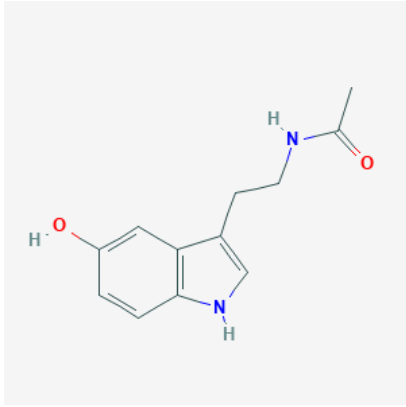
Ryc. 2: Tryptofan – wzór chemiczny cząsteczki [23]



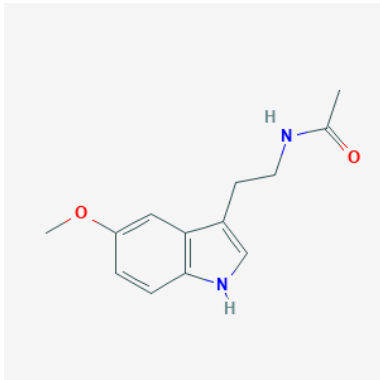
Ryc. 3: 5-hydroksytryptofan – wzór chemiczny cząsteczki [24]



Ryc. 4: Serotonina – wzór chemiczny cząsteczki [25]

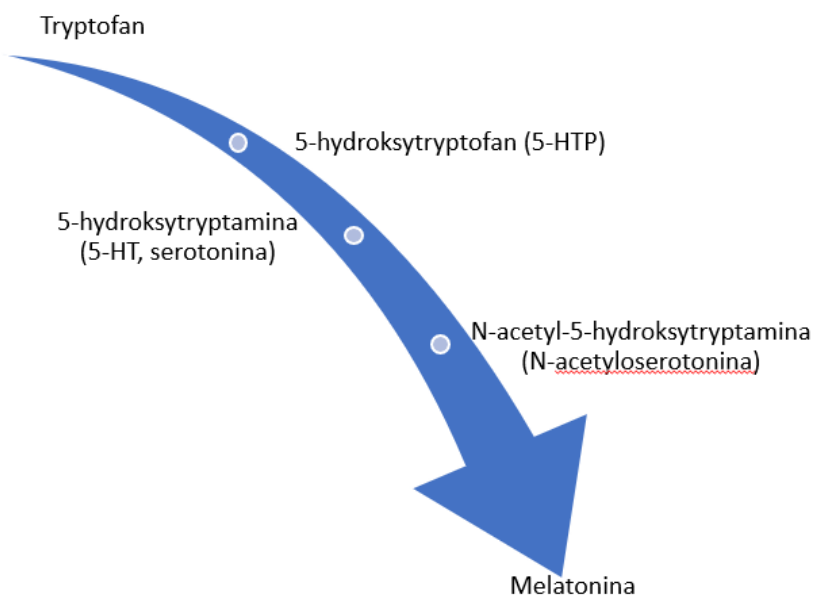


Ryc. 5: N-acetyloserotonina – wzór chemiczny cząsteczki [26]



Ryc. 6: Melatonina – wzór chemiczny cząsteczki [27]

Na rycinie 7 przedstawiono schemat powstawania melatoniny z tryptofanu.



Ryc. 7: Schemat powstawania melatoniny z tryptofanu

Produkcja melatoniny w szyszynce uzależniona jest głównie od warunków oświetlenia (regulacja wydzielania endogennej melatoniny poprzez cykl światła i ciemności). Bodźce świetlne, po dotarciu do SCN, dzięki neuronom zwojowym siatkówki pozwalają na przekazanie informacji do ośrodków odpowiedzialnych za regulację cyklu dobowego. SCN pod wpływem promieni świetlnych za pośrednictwem jądra przykomorowego, pęczka przyśrodkowego przodomózgowia, pokrywy międzymózgowia, jądra pośrednio-bocznego rdzenia kręgowego a w końcowej fazie zwoju szyjnego górnego unerwiającego szyszynkę prowadzi do ograniczenia lub zatrzymania produkcji i uwalniania melatoniny z jej struktur [28]. Poziom melatoniny wzrasta po zapadnięciu ciemności ze względu na supresyjny wpływ światła na proces jej powstawania [29]. Struktury pozaszyszynkowe wydają się wydzielać melatoninę niezależnie od warunków oświetlenia [28].

Stężenie melatoniny w osoczu wzrasta późnym wieczorem, a najwyższe stężenie 5-metylo-N-acetylotryptaminy obserwowane jest w godzinach nocnych między godziną 24:00-3:00, z pikiem stężenia w okolicy 2:00 [30]. Stężenie nocne melatoniny wynosi ok. 80-150pg/ml, w ciągu dnia obserwuje się stężenia na poziomie 10-20pg/ml [31]. Jednocześnie obserwuje się istotne rozbieżności, wynikające z różnic osobniczych [21, 32].

Inne czynniki wywierające duży wpływ na produkcję melatoniny to pora roku oraz wiek. U płodu melatonina nie jest produkowana i pochodzi z organizmu matki. U niemowląt i małych dzieci jej poziomy są niskie, rytmika produkcji zaczyna pojawiać się w 5-12 tygodniu życia, a u dzieci urodzonych przedwcześnie znacznie później [21]. Najwyższe stężenia melatoniny występują w wieku 3-5 lat, a wraz z wiekiem nocny poziom tego hormonu stopniowo spada, nawet o ok. 80%, do momentu osiągnięcia dorosłości [33]. Stabilizacja poziomu melatoniny ma miejsce między 35-40 rokiem życia. Po ukończeniu 40 roku życia stężenie hormonu szyszynki spada, osiągając najniższe wartości po 70 r.ż. [33, 34].

Za młodzieńcze ograniczenie nocnego szczytu poziomu melatoniny uznaje się niezmienny ilościowo poziom produkcji melatoniny w czasie wzrostu struktur organizmu [33]. W przypadku osób starszych najczęściej podawanym powodem spadku poziomu hormonu jest wapnienie struktur szyszynki [33, 34], a także nieodpowiednie dostosowanie oświetlenia za dnia (niedostateczne nasłonecznienie, w efekcie zmniejszenie kontrastu pomiędzy dniem a nocą, skutkujące ograniczeniem nocnej produkcji hormonu szyszynki) [34, 35].

Zmienność na przestrzeni życia wykazują także rytmy okołodobowe. Noworodki charakteryzuje kilkugodzinny czas trwania rytmu snu i czuwania, wraz z wiekiem dochodzi do

skrócenia rytmu okołodobowego oraz zmiany amplitudy następujących po sobie rytmów. W niektórych przypadkach dochodzi do utraty rytmiki okołodobowej np. u osób w wieku podeszłym [11].

Organizm człowieka nie posiada zdolności do magazynowania melatoniny. Po zsyntezowaniu związku jest on szybko uwalniany i dystrybuowany poprzez układ sercowo-naczyniowy do tkanek obwodowych [30].

Katabolizm melatoniny odbywa się poprzez jej rozkład w wątrobie oraz pod wpływem wolnych rodników tlenowych. Jej unieczynnione metabolity wydalone są w głównej mierze z moczem, i w niewielkiej ilości z kałem [36, 37]. Melatonina pochodzenia siatkówkowego nie przechodzi do płynów ustrojowych, a jej rozkład do kwasu 5-metoksyindolooctowego i 5-metoksytryptofolu pozwala jej funkcjonować m.in. jako immunomodulator [20-22, 38]. Zaobserwowano, że podaż 5-metoksytryptofolu zdrowym ludziom, przyczyniło się do wzrostu stężenia interleukiny 2 (IL-2) i spadku 6 (IL-6) [38].

Wpływ melatoniny na organizm człowieka

Działanie melatoniny często określa się w literaturze jako „otwieranie drzwi do snu” [39]. Nasenne działanie melatoniny (promowanie snu) uznane jest za najlepiej poznany mechanizm działania tego hormonu. Poprzez wpływ na procesy snu i czuwania jest on opisywany jako główny regulator cykli okołodobowych – cykli snu i czuwania, a także jako „zegar i kalendarz” organizmu [12]. Integralna współpraca melatoniny z jądrem nadskrzyżowaniowym podwzgórza i siatkówki umożliwia melatoninie jednoczesny wpływ na wzmożenie odczuwania senności oraz supresję sygnałów pobudzających ustrój [40].

W mózgu efekty fizjologiczne działania melatoniny mają miejsce najpewniej poprzez aktywację błonowych receptorów melatoniny z rodziny receptorów związanych z białkiem G (GPCR) – MT1 oraz MT2. Ich lokalizacja nie ogranicza się do centralnego układu nerwowego, obecne są także w tkankach obwodowych. Ich zadaniem jest odbieranie, za pośrednictwem melatoniny, informacji o zapadnięciu ciemności/ustaniu jasności [12]. W niedawnych doniesieniach, prowadzonych z udziałem modeli zwierzęcych, wykazano, że aktywacja odmiennych typów receptorów może skutkować różnymi skutkami biologicznymi. Aktywacja receptorów MT1 moduluje fazy snu szybkiego ruchu gałek ocznych (REM), MT2 natomiast

fazy snu wolnego ruchu gałek ocznych (NREM) [41]. Wydaje się, że receptory MT1 uczestniczą w procesie regulacji rytmów snu i czuwania, natomiast receptory MT2 – nie [12].

Inne zaobserwowane funkcje biologiczne melatoniny to [42-44]:

- Wpływ na proces kościotworzenia
- Wpływ antyoksydacyjny
- Wpływ przeciwzapalny
- Wpływ na przebieg procesów metabolicznych – metabolizm glukozy i lipidów
- Wpływ przeciwłękowy
- Wpływ przeciwbólowy
- Wpływ redukujący nefrotoksyczność
- Wpływ sedatywny
- Wpływ synchronizujący rytmy biologiczne
- Wpływ immunomodulacyjny

Poniżej zaprezentowano sugerowane mechanizmy działania melatoniny w różnych stanach klinicznych wraz z zaobserwowanymi skutkami, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu antyoksydacyjnego, przeciwzapalnego, immunomodelującego oraz regulującego cykle snu i czuwania:

- U chorych cierpiących na zaburzenia metaboliczne i choroby sercowo naczyniowe zaobserwowano istotny wpływ przeciwzapalny i antyoksydacyjny. Proponowanym mechanizmem działania jest minimalizacja poziomu wolnych rodników tlenowych oraz mediatorów stanu zapalnego – ograniczenie aktywności indukowalnej syntazy tlenu azotu – iNOS, mitochondrialnej syntazy tlenu azotu (mtNOS) oraz czynnika transkrypcyjnego NF-κB oraz optymalizacja poziomu neuronalnej syntazy tlenu azotu (nNOS) przy wzroście aktywności enzymów przeciwutleniających (katalazy) [45-51].

- W chorobach układu pokarmowego udokumentowano przeciwzapalny i antyoksydacyjny wpływ melatoniny a za proponowany mechanizm działania uważa się minimalizację poziomu cytokin prozapalnych, ograniczenie produkcji tlenu azotu (NO), spadek ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz ograniczenie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-Kb i modulację aktywności makrofagów [52-55].

- Wśród osób z chorobą nowotworową zaobserwowano modulację statusu red - oks komórki oraz wpływ immunomodelujący melatoniny, tłumacząc to stymulacją produkcji glutationu,

pobudzaniem limfocytów T i B, monocytów, granulocytów, makrofagów, trombocytów i aktywności komórek NK. Wykazano wpływ na wytwarzanie cytokin pro- i przeciwzapalnych: interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 4 (IL-4), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 10 (IL-10), interleukiny 12 (IL-12), interleukiny 24 (IL-24), interferonu gamma (IFN- γ), czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) [56-66].

- W przypadku urazowych uszkodzeń mózgu i rdzenia kręgowego oraz u osób ze współwystępującą chorobą neurodegeneracyjną zaobserwowano ograniczenie neurodegeneracji i neuroprotekcję wynikającą z antyoksydacyjnego działania melatoniny poprzez ograniczenie produkcji mitochondrialnej iNOS, wzrost ekspresji i aktywności enzymów przeciwutleniających oraz redukcję poziomów czynników NF- κ B i TNF, maksymalizację ekspresji enzymów przeciwutleniających (reduktazy glutationu, peroksydazy glutationu, dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i glutationu) [45, 47, 67-79].

- Modulacja produkcji cytokin komórek immunokompetentnych oraz spadek poziomu cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF- α) i obniżanie poziomu wolnych rodników zostały odnotowane też u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi [80-87].

- Badania z udziałem osób cierpiących na zespoły bólowe udokumentowały przeciwbólowy wpływ melatoniny oraz jej potencjał w regulacji rytmów biologicznych m.in. poprzez wpływ na aktywację receptorów melatoninergicznych MT1 i MT2, wzrost uwalniania β -endorfin – peptydów opioidowych, interakcję z kwasem gamma-aminomasłowym (GABA), opioidami, szlakiem metabolicznym arginina-tlenek azotu oraz działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne [88-91].

- Wpływ przeciwzapalny oraz antyoksydacyjny był wykazywany także u pacjentów pediatrycznych. Również w tym przypadku za mechanizm działania uznaje się możliwości minimalizacji poziomu białka C-reaktywnego (CRP), obniżenia poziomu cytokin prozapalnych (IL-6, IL-8, TNF- α), redukcji poziomów azotanów i azotynów, ograniczenia aktywacji fosfolipazy A1, lipooksygenazy i cyklooksygenazy oraz maksymalizacji aktywności peroksydazy glutationowej za pośrednictwem melatoniny. Odnotowano także istotny wpływ nasenny. [92-95].

Najobszerniejsze badania dotyczą zastosowania melatoniny w zaburzeniach snu. Zaobserwowano między innymi, że jej egzogenna podaż poprawia jakość i długość snu,

wpływa na regulację rytmów okołodobowych, a także minimalizuje czasu trwania syndromu *jet lag*, występującego szczególnie dotkliwie u osób podróżujących na wschód [75, 81, 96-109].

Wpływ snu na organizm człowieka

Sen jest procesem fizjologicznym, charakteryzującym się cyklicznością, spontanicznością i okresowością. Ograniczona zostaje świadomość, odbiór bodźców ulega ograniczeniu, a sama czynność przebiega w charakterystycznej spoczynkowej pozycji. Jednocześnie, w odróżnieniu do innych stanów zniesienia świadomości, po wybudzeniu ze snu powrót do stanu czuwania i pełnej sprawności psychofizycznej następuje szybko po zastosowaniu wystarczająco silnego bodźca stymulującego [110, 111].

Podstawową rolą snu jest zapewnienie możliwości regeneracji wszystkich układów organizmu. Sen składa się z 2-5 cykli następujących po sobie, złożonych ze snu REM oraz NREM. Sen REM dzieli się dodatkowo na trzy fazy: tzw. stadium oczekiwania na sen (N1), sen płytki (N2) oraz sen głęboki (N3), podczas którego procesy odnowy są najbardziej nasilone. W czasie snu REM występują marzenia sennie [111].

Średnie zapotrzebowanie na sen u dorosłego człowieka wynosi około 8 godzin, jednak może być ono różne w zależności od wieku, płci i predyspozycji genetycznych [111]. Indywidualne różnice występują także w kontekście preferowanych pór udania się na spoczynek i wybudzania – elementy te określa się jako najistotniejsze kryterium chronotypu. Osoby preferujące funkcjonowanie do późnych godzin wieczornych/nocnych oraz późne wybudzanie klasyfikowane są jako „sowy”, natomiast wstający wcześniej i udający się spać wczesnym wieczorem jako „skowronki”. Badania polisomnograficzne prowadzone przez Kerkhof i wsp. w latach 90’tych pozwoliły udokumentować, że „skowronki” charakteryzuje dłuższy całkowity czas snu, krótsza jego latencja oraz subiektywna lepsza jakość [112, 113].

Doniesienia Ciarkowskiej pozwoliły stwierdzić, że chronotyp poranny charakteryzuje się także stabilniejszymi nawykami związanymi ze snem – porą udania się na spoczynek w dni robocze i wolne [114].

Badania prowadzone przez Reilly i wsp. pozwoliły zaobserwować, że niewystarczająca ilość godzin snu przyczynia się do zmian w metabolizmie węglowodanów, syntezie endogennych

białek, powodując jednocześnie występowanie efektu przewlekłego zmęczenia oraz zaburzenia apetytu i obniżenia wydolności [115].

Taheri i wsp badając studentów wychowania fizycznego zaobserwowali, że już jednodniowy brak snu istotnie pogarszał czas reakcji badanych [116].

W literaturze naukowej podkreśla się znaczenie snu dla plastyczności i funkcjonowania mózgu – niedobory tego istotnego czynnika wpływają na znaczące pogorszenie funkcji poznawczych, m.in. upośledzenie procesów uczenia się i zapamiętywania. Długotrwałe upośledzenie przewodnictwa nerwowego w mózgu może wynikać z nadmiernego przyrostu poziomu adenozyiny powodowanego niedoborami snu. Związek ten, poprzez wpływ na receptory A1 może zapoczątkowywać kaskadę reakcji, wpływających na zaburzenie ekspresji genów i upośledzenie morfologii kolców dendrytycznych [117].

W czasie snu obserwuje się wzmożoną aktywność układu glimfatycznego – mózgowego odpowiednika układu limfatycznego, którego funkcją jest m.in. odprowadzanie ze środowiska centralnego układu nerwowego metabolitów jak np. β -amyloid. Wydajna praca układu glimfatycznego warunkowana jest zarówno ilością, jak również jakością snu (prawidłowa architektonika) – charakteryzującą się odpowiednią długością poszczególnych jego faz, w szczególności snu NREM, przede wszystkim faz snu wolnofalowego. Sprawne funkcjonowanie układu glimfatycznego może przyczyniać się do zapobiegania i/lub łagodzenia przebiegu chorób neurodegeneracyjnych i innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. Aktualnie uważa się, że sen w pozycji bocznej pozwala na najefektywniejsze oczyszczenie środowiska mózgu z metabolitów [118].

Praca zmianowa

W przeszłości możliwości podejmowania pracy determinowane były dostępnością światła słonecznego. Za dnia ludzie pracowali by w nocy odpoczywać i zażywać snu. Stan ten pokrywa się z naturalnymi rytmemi biologicznymi człowieka. Elektryfikacja i rozwój przemysłu pozwolił, a wręcz zmusił ludzi do podjęcia pracy w porze nocnej, wprowadzenia pracy w systemie zmianowym [119]. Rewolucja rozpoczęła się w roku 1879, kiedy w Nowym Jorku rozbłysła pierwsza żarówka elektryczna, minimalizując lub wręcz wykluczając ograniczenia powodowane niedostępnością oświetlenia w różnych sektorach życia. Przemodelowaniu uległ zarówno czas, jak i rodzaj pracy, życie rodzinne oraz kontakty

społeczne [12]. Aktualnie szacuje się, że nawet ok. 20-25% aktywnych członków populacji Europy i Ameryki Północnej pracuje w systemie zmianowym. Według danych na rok 2018, podanych przez Główny Urząd Statystyczny, w Polsce 1 144 078 pracowników wykonywało obowiązki w porze nocnej, co stanowiło ok. 7,2% osób czynnych zawodowo. Drugą co do liczności grupę pracowników nocnych, po sektorze przetwórstwa przemysłowego, stanowili pracownicy ochrony zdrowia i pomocy społecznej – 14,6% wszystkich pracujących w porze nocnej [120].

Na przestrzeni lat modyfikacji ulegały także źródła światła – poczynając od płomienia świecy poprzez bardziej współczesne lampy sodowe, po najnowocześniejsze, wspierające efektywność pracy oświetlenie diodowe, LED (ang. *light emitting diode*) o tzw. zimnej barwie światła, energooszczędnych jednak potencjalnie niekorzystnie wpływających na zdrowie ludzi m.in. poprzez deregulację naturalnych rytmów produkcji melatoniny [17]. Zgodnie z definicją – skażenie światłem oznacza występowanie światła w nadmiarze i/ lub o niewłaściwych porach.

Nadmierne narażenie człowieka na działanie promieni świetlnych, szczególnie barwy zimnej (powyżej 3000K) określane jest mianem fototoksyczności [17].

Odmienne wpływać może światło czerwone, wykorzystywane w światłoterapii, m.in. u osób dotkniętych problemami ze snem. Zhao i wsp. badając koszykarki udokumentowali wzrost poziomu melatoniny w osoczu oraz poprawę jakości snu po 14 dni terapii światłem czerwonym [121].

Wg opublikowanych badań problemem jest utrzymywanie stosunkowo niewielkiej różnicy w natężeniu światła docierającego do organizmu człowieka za dnia i w nocy. Zacieranie się różnic pomiędzy oświetleniem za dnia i w nocy może prowadzić do upośledzenia funkcji światła jako nadrzędnego „dawcy czasu”. W ciągu dnia, podczas wykonywania czynności w pomieszczeniach, najczęściej stosuje się oświetlenie nie przekraczające wartości 500 lux, podczas gdy w słoneczny dzień przebywanie na otwartej przestrzeni może skutkować wystawieniem na działanie setek tysięcy lux [12].

W ciągu nocy „zanieczyszczenie” światłem, zarówno podczas wykonywania pracy w porze nocnej, jak również poprzez wpływ innych źródeł światła, jak np. latarnie uliczne, oświetlenie parkingów i innych, często przekracza intensywność i jasność naturalnego światła księżyca w pełni [122, 123]. Jest to skomentowane w artykule, którego autor podkreśla wagę problemu związanego z postępem technologicznym i współlistniejącym narażeniem na działanie

sztucznego światła w godzinach nocnych, a w efekcie – modyfikacji pory przyjmowania posiłków, podejmowania aktywności fizycznej i innych aktywności na przestrzeni doby [124].

Wpływ pracy zmianowej na organizm człowieka

Od ponad 50 lat prowadzone są badania, których celem jest ocena wpływu pracy zmianowej na zdrowie człowieka. Praca w porze nocnej wiąże się nieodwralnie z narażeniem na działanie światła, a więc z występowaniem zjawiska fototoksyczności/skażenia światłem – organizm człowieka zostaje wystawiony na działanie światła w nienaturalnej dla niego porze – w godzinach nocnych [119].

Trudno jest odnaleźć specyficzne schorzenia spowodowane bezpośrednio wykonywaniem pracy o charakterze zmianowym. Większość skutków wydaje się być pośrednia, wynikająca ze zmian trybu życia, sposobu odżywiania i innych na które ten rodzaj pracy może wykazywać wpływ. Typowym negatywnym następstwem pracy w godzinach nocnych może być tzw. syndrom nietolerancji pracy nocnej, objawiający się m.in. zaburzeniami procesu snu, zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego oraz układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia te mogą wynikać z deregulacji pór przyjmowania pokarmu i zmian jego składu, a także być związane z istotnym narażeniem na stres podczas pracy w godzinach nocnych [119].

Brytyjskie badania, obejmujące ponad sto tysięcy kobiet w różnym wieku (16-103 r.ż., średnia wieku 47,2 lata) pozwoliły zaobserwować, że już narażenie na niewielkie ilości światła w nocy np. sypianie w pomieszczeniu gdzie ilość dopływających promieni świetlnych pozwalała na czytanie lub rozróżnianie poszczególnych przedmiotów, po wykluczeniu czynników zakłócających, wiąże się w istotny sposób z występowaniem nadmiernej masy ciała (nadwagą lub otyłością) [125].

Polskie badania, przeprowadzone w pięciu przedsiębiorstwach przez Kielbasę, Szatkowskiego i Wejmana z udziałem 66 pracowników (32 z sektora produkcji i 34 z sektora usług) wykazały najczęstsze negatywne skutki pracy w systemie zmianowym [119]. Są to:

- Zaburzenia snu
- Obniżenie koncentracji
- Ograniczenie aktywności na polu towarzyskim i pozazawodowym

- Utrudnienie/ograniczenie kontaktów społecznych i rodzinnych
- Pogorszenie stanu zdrowia i zwiększoną podatność na choroby
- Wzrost ilości stosowanych używek – nasilenie nikotynizmu, wzrost konsumpcji alkoholu i farmaceutyków

W analizowanych kwestionariuszach respondenci podkreślili, iż głównym determinantem problemów były zaburzenia snu, prowadzące wtórnie do ograniczeń aktywności życiowych.

Specyfika pracy pielęgniarek i innych przedstawicieli zawodów medycznych

Pielęgniarki są grupą zawodową często wykonującą pracę w trybie zmianowym, w tym w porze nocnej. Zmianowość pracy jest określana jako jeden z głównych elementów wpływających na zagrożenia związane z wykonywaniem prac pielęgniarskich oraz jeden z podstawowych czynników stanowiących obciążenie w tym zawodzie [126].

Gugała w 2003 przedstawiła sześć grup cech, których występowanie nadaje pracy na stanowisku pielęgniarki charakter stresogenny. Jedną ze wspomnianych cech jest praca zmianowa, klasyfikowana jako cecha pracy, która wywołuje zaburzenia w relacjach dom-praca [127]. Siemiginowska i wsp. badając 178 pielęgniarek pracujących w trybie dziennym lub zmianowym udokumentowali, że grupa wykonująca obowiązki w porze dziennej charakteryzuje wyższy poziom zadowolenia z pracy i rzadsze występowanie konfliktów na tle praca/dom rodzina [128]. Kucharska i wsp. udokumentowały dodatkowo, iż pielęgniarki pracujące za dnia charakteryzuje zdrowszy styl życia pod względem odżywiania i podejmowanej aktywności fizycznej [129].

Badania pilotażowe Bilskiego, przeprowadzone na grupie 171 pielęgniarek pracujących zmianowo i 70 pracujących w porze dziennej udokumentowały istotne różnice w sposobie odżywiania się i regularności wypróżnień pomiędzy badanymi grupami. Pracownice zmianowe rzadko spożywały w czasie pracy ciepły posiłek (9,9%), często charakteryzując go jako ciężkostrawny oraz przypadkowy lub nie spożywały posiłków w ogóle (7,6%). 9,9% badanych pielęgniarek pracujących w nocy w czasie trwania zmiany piło jedynie kawę [130].

Przegląd badań dotyczących pracy zmianowej i zdrowia wśród pielęgniarek i położnych, przeprowadzony przez Burdelak i Pepłońską pozwolił zaobserwować, że wykonywanie pracy na zmianach nocnych, w systemie rotacyjnym istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nadmiernej

masy ciała. W każdym z analizowanym przez autorki eksperymentów zaobserwowano istotną zależność pomiędzy nadwagą i/lub otyłością, a wykonywaniem pracy zmianowej. Wyniki sugerują także wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń cyklu menstruacyjnego [131].

Wpływ melatoniny zawartej w żywności na organizm człowieka

Średnią biodostępność melatoniny przyjmowanej drogą doustną przyjmuje się na ok. 15% (wyższą u kobiet, wynoszącą 16,8+-12,7%, niższą u mężczyzn 8,6+-3,9%) [132, 133].

Wyniki dotychczasowych eksperymentów, oceniających wpływ żywności naturalnie obfitującej w melatoninę na sen nie dają jednoznacznych rezultatów [134].

Zidentyfikowano występowanie melatoniny w wielu produktach spożywczych, obserwując wyższe jej stężenie w jajach i rybach w porównaniu do mięsa. Wśród produktów roślinnych natomiast za najbardziej skoncentrowane jej źródło podaje się orzechy, zboża, nasiona roślin strączkowych i inne nasiona, a także grzyby. Spożycie melatoniny z żywnością przekłada się na wzrost jej stężenia w osoczu. [135].

Zabiegi modyfikacji stylu życia, oparte o włączenie żywności z wysoką zawartością melatoniny są w literaturze określane jako mogące stanowić kluczowy krok do modulacji koncentracji melatoniny w osoczu, a w konsekwencji – poprawy stanu zdrowia (136). W literaturze obserwowano zauważalny wzrost stężenia melatoniny m.in. po spożyciu: 2 porcji (po 195g) śliwek japońskich dziennie, przez okres 5 dni [137], 200ml soku winogronowego dziennie przez 5 okres dni (138), opatentowanego produktu na bazie wiśni – będącego odpowiednikiem 141g świeżych owoców w porcji – dwa razy dziennie przez okres 5 dni [139]. Przegląd systematyczny Pereira i wsp. opublikowany w 2020, obejmujący prace z lat 2005-2019, włączający 8 eksperymentów badających wpływ mleka (4 prace) i wiśni (4 prace) na sen, przyniósł informacje, że spożycie mleka oraz słodkich wiśni może wpłynąć na jakość snu u ludzi. Autorzy podkreślają, że regularna konsumpcja wiśni wydaje się istotnie wpływać na produkcję endogennej melatoniny, a w efekcie – podnosić jakość snu [140]. W roku 2018 Kelley i wsp. opublikowali pracę będącą podsumowaniem doniesień dotyczących walorów zdrowotnych wiśni. Jedną z podkreślanych właściwości jest ich wpływ na jakość snu – we wszystkich czterech pracach podejmujących tą tematykę zaobserwowano korzyści płynące ze spożycia wiśni [141].

Wskazania do suplementacji melatoniny

W roku 2017 opublikowano „Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego”. Zgodnie z treścią drugiej części dokumentu, obejmującej diagnozę i leczenie, podaż melatoniny warto rozważyć u osób cierpiących na deprivację snu z różnych przyczyn. Najczęstsze powody to zaburzenia związane z pracą zmianową, zespół nagłej zmiany stref czasowych (tzw. jet-lag), zaburzenia z opóźnioną lub przyspieszoną fazą snu i czuwania, zaburzenia z innym niż 24-godzinnym rytmem okołodobowym [142]. Meta-analizy eksperymentów prowadzonych z użyciem melatoniny pozwoliły zaobserwować, że jej podaż może przyczynić się do skrócenia latencji snu o ok. 4-11,7 minut oraz wydłużenia całkowitego czasu snu o ok. 8,25-12,8min i poprawę jego jakości oraz efektywności do ok. 2,2% [143-145]. Przegląd systematyczny i meta-analiza Li i wsp. z 2019 dokumentuje skrócenie latencji snu o średnio 2,48 min i wydłużenie całkowitego czasu snu o średnio 29,27min [146].

2. Cel pracy

Brak udokumentowanych badań klinicznych, pozwalających ocenić zastosowanie suplementacji melatoniną na stan zdrowia i jakość snu pracowników zmianowych był powodem wyboru tematu badania. Dla jego realizacji założono następujące cele pracy:

1. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na jakość życia.
2. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na jakość snu, odczuwaną senność, występowanie bezsenności.
3. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na poziom markerów stanu zapalnego oraz wybrane parametry biochemiczne krwi.

Uzyskane wyniki projektu pozwolą potwierdzić lub nie, zasadność suplementacji melatoniną u pracowników zmianowych, w celu uzyskania spadku aktywności zapalnej organizmu oraz poprawy jakości snu i życia.

3. Materiał i metody

Charakterystyka badanych grup

Uczestnicy rekrutowani do badania to pracownicy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Do badania zakwalifikowano 29 kobiet - 19 wykonywało pracę o charakterze zmianowym, 10 – niezmiannym.

11 badanych osób posiadało wykształcenie średnie a 18 wyższe. Średnia wieku badanych wynosiła 43,8lat.

Wśród badanych 20 osób posiadało prawidłową masę ciała, 9 natomiast – nadmierną (nadwaga lub otyłość), średni wskaźnik masy ciała (ang. body mass index – BMI) wynosiło 25,6kg/m². Swój stan zdrowia jako bardzo dobry oceniło 7 uczestniczek, jako dobry – 18, a przeciętny – 4. Dane te przedstawiono w tabeli 1.

		Liczba osób badanych	Odsetek osób badanych n=29 (100%)
Płeć	Kobiety	29	100
Wykształcenie	Średnie	11	37,93
	Wyższe	18	62,07
BMI	Prawidłowe	20	69
	Nieprawidłowe	9	31
Samoocena stanu zdrowia	Bardzo dobry	7	24
	Dobry	18	62
	Przeciętny	4	14

Tab. 1: Podstawowe dane osób biorących udział w badaniu

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu otrzymały wyczerpującą informację na temat celu badania, jego przebiegu, procedur badawczych i wyraziły pisemną zgodę na udział w nim. Osoby zainteresowane otrzymały dodatkowo kompleksową informację dotyczącą snu i jego wpływu na organizm.

Przeprowadzono wywiad w celu oceny stanu zdrowia i stosowanych przewlekle leków. U żadnej z uczestniczek nie odnotowano schorzeń ani farmakoterapii mogącej w sposób istotny wpływać na procesy snu i czuwania.

Badanie otrzymało 22 listopada 2018r., uchwałą nr KB-638/2018, zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu. Środki na badanie pochodziły z Projektu Dla Młodych Naukowców nr SIMPLE STM. C130.18.024.

Material

Ocenę stanu osób badanych, jakości i ilości snu, jakości życia oraz poziomu markerów stanu zapalnego przeprowadzono dzięki analizie różnych parametrów, skal i kwestionariuszy.

Zebrano i oceniono następujące dane:

1. Badania krwi w celu oznaczenia poziomów/stopnia aktywności:
 - a. melatoniny (Mel)
 - b. białka C-reaktywnego (CRP)
 - c. interleukiny-6 (IL-6)
 - d. lipidów (cholesterol całkowity, frakcja cholesterolu LDL, frakcja cholesterolu HDL, trójglicerydy)
 - e. aminotransferaz: alaninowej i asparaginowej (ALT, AST)
 - f. glukozy
 - g. insuliny
 - h. gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP)
 - i. fosfatazy zasadowej (ALP)
2. Autorski kwestionariusz stanu zdrowia i przyjmowanych leków
3. Ateńską Skalę Bezsenności - AIS
4. Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh - PSQI
5. Skalę Senności Epworth – ESS
6. Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36v.2

Uczestników badania podzielono na dwie grupy – przyjmującą oraz nie przyjmującą melatoniny.

Badanie miało charakter interwencyjny, przebiegało z randomizacją. W grupie suplementowanej melatoniną oznaczenia laboratoryjne oraz kwestionariusze użyte w badaniu przeprowadzone zostały przed rozpoczęciem suplementacji oraz 8 tygodniu po jej wdrożeniu. W grupie bez suplementacji przeprowadzono te procedury na początku trwania badania i po upływie 8 tygodni.

Badania laboratoryjne krwi wykonywano w laboratorium naukowym Katedry Gastroenterologii i Hepatologii UMW.

Melatonina podawana była w postaci tabletek przyjmowanych doustnie, w dawkach proponowanych w Standardach leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania [142].

Kryteria kwalifikujące do włączenia do badania

Do badania włączone zostały jedynie osoby, które nie doświadczyły silnie emocjonującej/traumatycznej sytuacji życiowej ani nie przechodziły zabiegów chirurgicznych na przestrzeni 3 miesięcy poprzedzających przystąpienie do badania oraz nie przyjmowały leków i/lub suplementów zawierających w swoim składzie tryptofan i/lub melatoninę ani innych substancji mogących wykazywać znamienne wpływy na procesy snu.

Kryteria wykluczające możliwość uczestnictwa w badaniu

Do projektu nie mogły zostać włączone osoby nie spełniające kryteriów włączenia zawartych powyżej.

Wykorzystane skale i kwestionariusze

Skala Senności Epworth

Skala Senności Epworth (ang. Epworth Sleepiness Scale, ESS) jest skalą stosowaną do oceny zaburzeń snu. Polega na samoocenie wg skali punktowej (0-3) prawdopodobieństwa zaśnięcia w 8 podstawowych sytuacjach życia codziennego osoby badanej – siedząc i czytając; oglądając telewizję; biernie siedząc w miejscu publicznym (na zebraniu, w kinie) podczas godzinnej, nieprzerwanej jazdy bez odpoczynku, jako pasażer w samochodzie; po południu, leżąc i odpoczywając (w sprzyjających okolicznościach); podczas rozmowy, siedząc; po obiedzie, bez spożywania alkoholu, siedząc; prowadząc samochód, podczas kilkuminutowego oczekiwania w korku lub na czerwonym świetle. Punkty 0-3 respondent przydziela samodzielnie, gdzie 0 oznacza zerowe prawdopodobieństwo zaśnięcia, natomiast 3 – duże prawdopodobieństwo zaśnięcia [147].

Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh

Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh (ang. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) jest kwestionariuszem stosowanym do samooceny jakości snu. Obejmuje pytania obejmujące okres do miesiąca wstecz, składa się z 19 punktów zgrupowanych w 9 pytań (7 komponentów), pozwalających na globalną ocenę jakości snu. W kwestionariuszu zawarte są dane dotyczące szeregu parametrów związanych z jakością snu: informacje o występowaniu trudności z zasypianiem, utrzymaniem ciągłości snu, dotyczące funkcjonowania za dnia oraz przyczyn najczęściej prowadzących do zaburzeń snu [148].

Ateńska Skala Bezsenności

Ateńska Skala Bezsenności (ang. Athens Insomnia Scale, AIS) to pierwsze z narzędzi umożliwiających ocenę bezsenności, posiadające polską walidację [149].

Jest to kwestionariusz samooceny składający się z 8 pytań pozwalających na ocenę komponentów dotyczących snu nocnego (5) oraz funkcjonowania za dnia (3), obejmujących: latencję snu, budzenie się w nocy, budzenie się rano wcześniej niż planowano, całkowity czas snu, jakość snu, samopoczucie następnego dnia, sprawność psychiczną i fizyczną następnego dnia oraz senność w ciągu dnia. Każda pozycja oceniana jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak

trudności, natomiast 3 – poważne trudności. Globalna interpretacja AIS pozwala na ocenę występowania lub braku występowania bezsenności u respondenta. AIS jest najczęściej używaną skalą do diagnozy występowania bezsenności [149, 150].

Za wartość progową sugerującą występowanie bezsenności uznaje się wartość punktową 8, co pozwala na prawidłowe sklasyfikowanie 89% osób poddanych badaniu – 94% cierpiących z powodu bezsenności i 84% zdrowych [149].

Uznaje się także interpretację wyniku w 4-stopniowej skali – brak występowania bezsenności (0-5 punktów), łagodna bezsenność (6-9 punktów), umiarkowana bezsenność (10-15 punktów) oraz ciężka bezsenność (16-24 punkty) [151].

Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36

Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36 wersja 2 (SF-36v.2) jest narzędziem samooceny, służącym do oceny jakości życia (ang. Quality of life, QOL) osób dorosłych na przestrzeni minionego miesiąca. Złożony jest z 8 kategorii (komponentów), obejmujących 36 pytań: funkcjonowanie fizyczne – ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego (ang. physical functioning, PF), wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (ang. role physical, RP), ból (ang. bodily pain, BP), ogólne postrzeganie zdrowia (ang. general health, GH), wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (ang. role emotional, RE), funkcjonowanie społeczne – ograniczenia powodowane problemami emocjonalnymi lub ze zdrowiem fizycznym (ang. social functioning, SF), zdrowie psychiczne (ang. mental health, MH), witalność (ang. vitality, VT). Wyniki poszczególnych komponentów przelicza się w szczególny sposób i przedstawia końcowo w skali 0 do 100, gdzie 0 to najniższy wynik w danej kategorii, a 100 – wynik najwyższy. Im wyższy uzyskany wynik tym wyższa jakość życia pacjenta [152, 153].

W celu interpretacji uzyskanych wyników posłużono się przewodnikiem i instrukcją autorstwa Ware i wsp. [154].

Metody statystyczne

Analizę danych wykonano w środowisku pakietu STATISTICA 13.3 (StatSoft Polska), na licencji Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. W procesie testowania hipotez statystycznych założono $\alpha = 0,05$. Normalność rozkładu badano z użyciem testu Shapiro-Wilka. Wartości odstające/ekstremalne identyfikowano na podstawie kryterium Tukeya (poza przedziałem $\text{mediana} \pm 1,5$ -krotność zakresu między pierwszym, a trzecim kwartylem). Z powodu rozbieżności obserwowanych cech analizowanych danych, z kluczowymi założeniami leżącymi u podstaw metod parametrycznych (dotyczącymi pochodzenia wartości zmiennych z rozkładu normalnego oraz braku występowania wartości odstających/ekstremalnych), zdecydowano się na zastosowanie testów nieparametrycznych. Istotność różnic między dwoma porównywanymi grupami badano: testem U Manna-Whitneya (w przypadku prób niezależnych) lub testem kolejności par Wilcoxon (w przypadku prób zależnych). Korelacje monotoniczne badano w oparciu o współczynnik korelacji Spearmana (ρ). W celu przedstawienia (na jednym wykresie) wartości wielu zmiennych o różnych odchyleniach standardowych (wynikających z różnych wartości liczbowych tych parametrów¹), niektóre parametry standaryzowano – takie przypadki są zaznaczone w tekście.

¹ Przykładem mogą być rozkłady o średnich wartościach 10 i 1000. W przypadku braku standaryzacji, wykresy nie dostarczałyby odpowiednich informacji Odbiorcy, z powodu dostosowania skali na osi Y (wartości parametrów) do rozkładu o większych wartościach.

4. Wyniki

Analiza zmiany wybranych parametrów u pracowników zmianowych w zależności od suplementacji melatoniną

Dokonano analizy danych zebranych od osób pracujących zmianowo (n = 19). Czynnikiem grupującym w tej analizie była suplementacja melatoniną, wstępnie ustalona dla 9 osób. Wszystkie pozostałe osoby zostały przypisane do grupy niesuplementowanej.

Wykazano że wiek, wartości BMI oraz jakość snu i poziom senności/bezsenności mierzone w trzech różnych skalach (ESS, PSQI, AIS) nie różniły się pomiędzy obiema porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w tabeli 2. Stężenie melatoniny oraz wartości mierzonych parametrów klinicznych oceniane na początku badania nie różniły się pomiędzy osobami suplementującymi melatoniną, a osobami nią niesuplementowanymi.

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)	Suplementacja (n = 9)	p
wiek [lata]	{35.0; 47.0; 55.0}	{43.00; 50.00; 54.00}	0.7802
BMI	{20.57; 23.21; 29.94}	{22.14; 23.50; 26.06}	0.8421
ESS	{6; 12; 15}	{3; 7; 10}	0.2110
PSQI	{6; 6; 8}	{5; 8; 10}	0.2428
AIS	{5; 8; 10}	{5; 9; 12}	0.4967
melatonina [pg/ml]	{12.20; 40.55; 57.00}	{22.60; 55.50; 61.20}	0.6038
IL-6 [pg/ml]	{3.15; 3.45; 3.81}	{3.24; 3.37; 3.54}	0.7197
CRP [mg/l]	{0.42; 0.94; 1.86}	{0.75; 1.83; 4.16}	0.3823
glukoza [mg/dl]	{90.50; 92.50; 95.00}	{90.00; 91.50; 92.50}	0.5054
insulina [μ U/ml]	{4.00; 5.90; 7.55}	{3.40; 5.45; 11.35}	0.6454
TG [mg/dl]	{57.50; 94.50; 130.00}	{60.50; 82.00; 118.50}	0.7984
TChol [mg/dl]	{181.50; 186.00; 265.50}	{195.00; 236.00; 254.50}	0.5054
LDL-Chol [mg/dl]	{94.00; 108.00; 173.00}	{119.50; 146.50; 164.00}	0.1206
HDL-Chol [mg/dl]	{55.50; 60.00; 65.50}	{58.00; 63.50; 71.00}	0.5054
GGTP [U/l]	{12.50; 13.00; 14.00}	{12.50; 19.00; 26.50}	0.4418
ALP [U/l]	{42.50; 52.50; 77.50}	{51.50; 72.00; 88.00}	0.2786
AST [U/l]	{16.50; 24.00; 28.00}	{18.50; 21.50; 25.00}	0.5737
ALT [U/l]	{11.50; 18.00; 25.00}	{13.50; 17.00; 21.50}	1.0000

Tab. 2: Wartości wybranych parametrów, z początku badania, w zależności od suplementacji melatoniną, przeprowadzanej u osób pracujących zmianowo.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył};

W tabeli 3 przedstawiono porównanie badanych parametrów między grupami po zakończeniu obserwacji oraz wyniki uzyskane na początku i na końcu 8 tygodniowej obserwacji. Stwierdzono, że osoby suplementowane melatoniną wykazywały istotnie większy spadek stopnia bezsenności (mierzony na podstawie kwestionariusza AIS) w odniesieniu do osób niesuplementowanych melatoniną ($p \approx 0.0315$). Natomiast zmiana stopnia bezsenności mierzona przy użyciu kwestionariusza ESS była praktycznie identyczna w obu porównywanych grupach ($p = 1.000$). Różnice w zmianie jakości snu mierzonej przy pomocy kwestionariusza PSQI były na poziomie tendencji statystycznej ($0,05 < p < 0,1$, $p \approx 0.0503$). U osób suplementujących melatoninę jakość snu uległa poprawie. W grupie suplementowanej melatoniną zaobserwowano istotny wzrost aktywności GGTP po okresie objętym badaniem ($p \approx 0.0401$). Jednak uzyskane wartości nie przekraczały przyjętych norm laboratoryjnych.

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)	Suplementacja (n = 9)	p
ESS {k}	{6; 12; 14}	{4; 6; 8}	0.1903
ESS {k - p}	{-5; 0; 3}	{-4; -1; 2}	1.0000
PSQI {k}	{4; 5; 9}	{3; 4; 6}	0.4894
PSQI {k - p}	{-1; 1; 1}	{-5; -2; -1}	0.0503
AIS - {k}	{4; 8; 9}	{3; 6; 6}	0.0939
AIS {k - p}	{-2; -1; 3}	{-6; -5; -2}	0.0315
melatonina [pg/ml] {k}	{26.33; 49.95; 66.50}	{28.40; 51.00; 68.80}	0.8884
melatonina [pg/ml] {k - p}	{10.40; 16.35; 19.70}	{0.02; 5.80; 9.60}	0.0745
IL-6 [pg/ml] {k}	{1.85; 2.40; 4.00}	{1.50; 2.10; 2.50}	0.3704
IL-6 [pg/ml] {k - p}	{-1.67; -0.91; 0.68}	{-1.84; -1.04; -0.88}	0.8148
CRP [mg/l] {k}	{0.31; 0.85; 1.22}	{0.90; 1.80; 3.90}	0.1893
CRP [mg/l] {k - p}	{-0.24; 0.06; 0.35}	{-0.34; -0.23; 0.01}	0.2810
glukoza [mg/dl] {k}	{92.00; 93.00; 97.00}	{83.50; 96.50; 99.00}	0.7789
glukoza [mg/dl] {k - p}	{-2.00; 2.00; 7.00}	{-7.50; 1.00; 7.00}	0.6126
insulina [μ U/ml] {k}	{4.60; 6.00; 7.00}	{3.00; 4.80; 9.55}	0.7789
insulina [μ U/ml] {k - p}	{-0.90; 0.10; 2.10}	{-2.55; -0.35; 0.65}	0.7789
TG [mg/dl] {k}	{58.00; 69.00; 122.00}	{61.50; 82.00; 107.50}	0.9551
TG [mg/dl] {k - p}	{-27.00; 5.00; 12.00}	{-19.50; 0.50; 3.00}	0.4634
TChol [mg/dl] {k}	{177.00; 179.00; 207.00}	{179.50; 209.00; 245.50}	0.4634
TChol [mg/dl] {k - p}	{-39.00; -7.00; 9.00}	{-28.00; -13.50; -2.50}	0.6126
LDL-Chol [mg/dl] {k}	{86.00; 96.00; 136.00}	{103.50; 131.00; 152.00}	0.1893
LDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-21.00; -12.00; 16.00}	{-25.50; -15.00; -8.00}	0.4634
HDL-Chol [mg/dl] {k}	{54.00; 59.00; 69.00}	{55.00; 60.50; 73.50}	0.7789
HDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-6.00; -3.00; 4.00}	{-5.50; 2.00; 4.00}	0.6943
GGTP [U/l] {k}	{11.00; 11.00; 15.00}	{15.00; 18.00; 27.00}	0.0401
GGTP [U/l] {k - p}	{-2.00; 0.00; 2.00}	{-2.00; 0.50; 2.00}	0.6943
ALP [U/l] {k}	{37.00; 48.00; 71.00}	{52.50; 72.00; 79.50}	0.0721
ALP [U/l] {k - p}	{-6.00; 0.00; 2.00}	{-12.50; -4.00; 4.50}	0.8665
AST [U/l] {k}	{17.00; 24.00; 29.00}	{16.50; 21.00; 25.00}	0.3357

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)	Suplementacja (n = 9)	p
AST [U/l] {k - p}	{-2.00; 1.00; 3.00}	{-2.50; -1.00; -0.50}	0.3969
ALT [U/l] {k}	{11.00; 17.00; 35.00}	{13.00; 15.50; 22.50}	0.6943
ALT [U/l] {k - p}	{-6.00; -1.00; 17.00}	{-2.00; -1.00; 0.00}	0.8665

Tab. 3: Wartości wybranych parametrów, z końca badania lub w odniesieniu do wartości początkowych, w zależności od suplementacji melatoniną, przeprowadzanej u osób pracujących zmianowo.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Wszystkie komponenty badania SF-36, przeprowadzonego na początku i końcu badania, nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy osobami pracującymi zmianowo suplementowanymi melatoniną, a osobami pracującymi zmianowo niesuplementowanymi melatoniną. W tabeli 4 przedstawiono szczegółowe informacje o wartościach poszczególnych komponent, zaobserwowane w obu porównywanych grupach.

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)	Suplementacja (n = 9)	p
SF-36 poziom aktywności fizycznej {p}	{57.50; 73.63; 84.75}	{58.00; 69.25; 81.00}	1.0000
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k}	{70.50; 75.50; 81.75}	{73.00; 80.50; 88.50}	0.3865
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k - p}	{-5.00; 2.50; 3.75}	{-1.50; 9.25; 13.75}	0.6048
SF-36 poziom aktywności umysłowej {p}	{59.25; 68.94; 74.25}	{45.83; 77.88; 86.00}	0.4470
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k}	{64.41; 69.36; 71.25}	{52.58; 78.75; 84.00}	0.3865
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k - p}	{-4.89; 1.25; 2.62}	{-4.00; -1.00; 6.12}	0.7962
SF-36 PF {p}	{75.00; 97.50; 100.00}	{80.00; 85.00; 95.00}	0.6607
SF-36 PF {k}	{75.00; 95.00; 95.00}	{80.00; 95.00; 95.00}	0.9314
SF-36 PF {k - p}	{-5.00; 0.00; 0.00}	{0.00; 0.00; 10.00}	0.3401
SF-36 RP {p}	{75.00; 100.00; 100.00}	{50.00; 75.00; 100.00}	0.4002
SF-36 RP {k}	{100.00; 100.00; 100.00}	{100.00; 100.00; 100.00}	0.8633
SF-36 RP {k - p}	{0.00; 0.00; 25.00}	{0.00; 0.00; 25.00}	0.8633
SF-36 BP {p}	{52.00; 57.00; 84.00}	{62.00; 72.00; 84.00}	0.7197
SF-36 BP {k}	{52.00; 72.00; 84.00}	{62.00; 74.00; 84.00}	0.6048
SF-36 BP {k - p}	{0.00; 0.00; 0.00}	{-10.00; 10.00; 12.00}	0.6048
SF-36 GH {p}	{27.00; 47.00; 57.00}	{52.00; 72.00; 72.00}	0.1128
SF-36 GH {k}	{37.00; 42.00; 57.00}	{42.00; 52.00; 67.00}	0.3401
SF-36 GH {k - p}	{-12.00; -10.00; 5.00}	{-12.00; -10.00; -5.00}	0.5457
SF-36 VT {p}	{50.00; 55.00; 60.00}	{50.00; 60.00; 60.00}	0.6607
SF-36 VT {k}	{45.00; 50.00; 55.00}	{50.00; 55.00; 70.00}	0.4363
SF-36 VT {k - p}	{-10.00; -5.00; 15.00}	{0.00; 5.00; 10.00}	0.2581
SF-36 SF {p}	{50.00; 62.50; 75.00}	{50.00; 75.00; 100.00}	0.5490
SF-36 SF {k}	{50.00; 75.00; 87.50}	{75.00; 75.00; 87.50}	0.4363
SF-36 SF {k - p}	{0.00; 0.00; 12.50}	{-12.50; 0.00; 12.50}	0.8633
SF-36 RE {p}	{66.67; 100.00; 100.00}	{33.33; 100.00; 100.00}	0.7802
SF-36 RE {k}	{66.67; 100.00; 100.00}	{33.33; 100.00; 100.00}	0.8633
SF-36 RE {k - p}	{-33.33; 0.00; 0.00}	{0.00; 0.00; 0.00}	0.6665
SF-36 MH {p}	{56.00; 64.00; 72.00}	{52.00; 72.00; 72.00}	0.5490

SF-36 MH {k}	{68.00; 68.00; 76.00}	{52.00; 80.00; 84.00}	0.7304
SF-36 MH {k - p}	{-12.00; 4.00; 12.00}	{-4.00; 4.00; 12.00}	0.7304

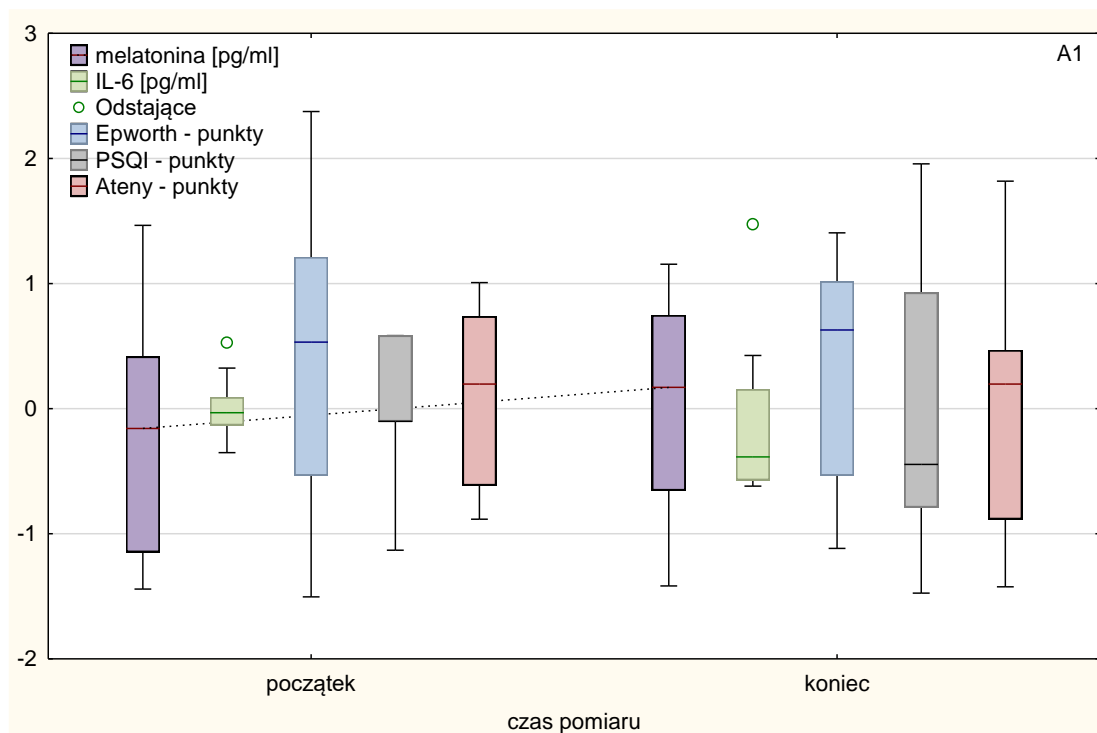
Tab. 4: Wartości komponent badania SF-36 zmierzone u osób pracujących zmianowo, w kontekście suplementacji melatoniną.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl}; {p} – wartości związane z początkiem badania; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Analiza zmiany stężenia melatoniny, stężenia interleukiny 6 (IL-6) oraz wartości wskaźników opisujących senność/bezsenność w czasie, w zależności od suplementacji melatoniną

Analizie poddano zmienności wewnątrzsobnicze stężenia melatoniny i badanych parametrów. W tej części badania starano się odpowiedzieć na pytanie : „czy suplementacja melatoniną wpływała na zmianę wartości ocenianych parametrów?”.

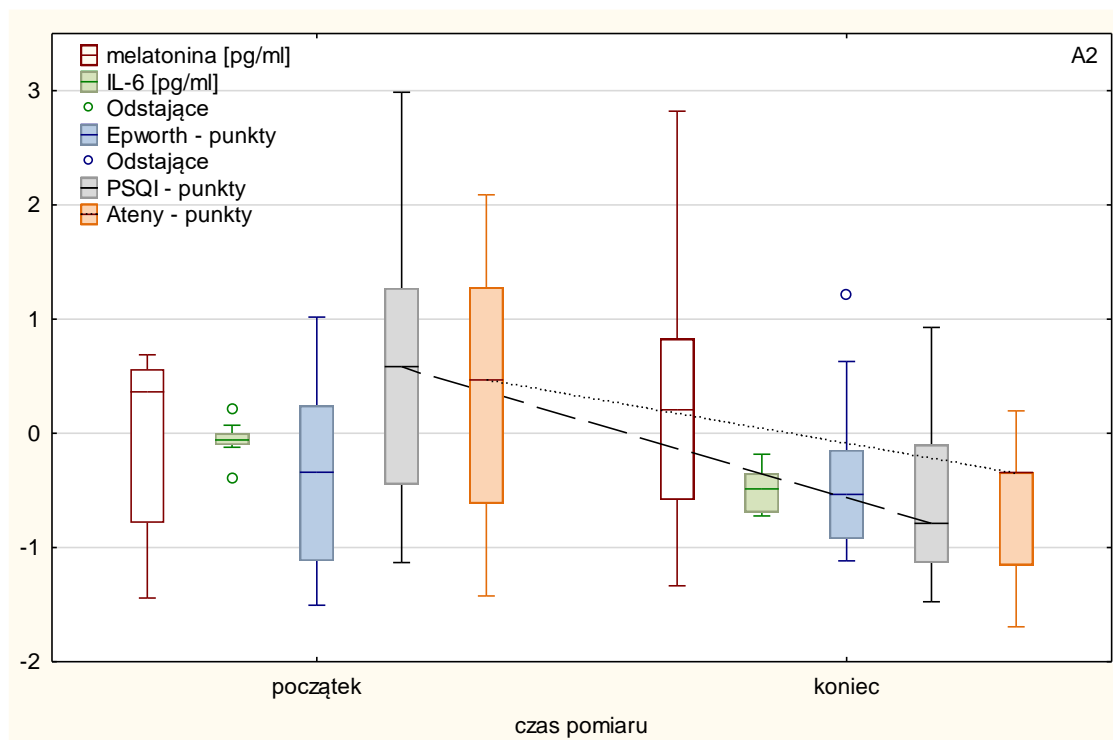
Osoby pracujące zmianowo, suplementowane melatoniną wykazywały istotną ($p \approx 0.0117$) wewnątrzsobniczą zmienność stężenia melatoniny, stopnia bezsenności, mierzonego przy pomocy AIS, jak również jakości snu, mierzonego za pomocą skali PSQI. Istotna różnica w stężeniu melatoniny została zaobserwowana tylko w grupie niesuplementowanej melatoniną. U osób tych stężenie melatoniny było istotnie wyższe na końcu badania, w porównaniu do wartości z początku badania. Analizy te przedstawiono na rycinie 8.



Ryc. 8: Standaryzowane wartości (mediana, kwartyle, 1,5-krotność rozstępu kwartylowego) wybranych parametrów, w zależności od czasu pomiaru, zmierzone u osób pracujących zmianowo niesuplementowanych melatoniną (n=10).

Liniami połączono mediany różniące się istotnie statystycznie

U osób suplementowanych melatoniną różnica wartości stężenia melatoniny uzyskana na początku i końcu badania była nieistotna statystycznie, Zaobserwowano jednak w tej grupie istotne różnice w stopniu bezsenności (Ryc. 9). Wartości mierzone przy pomocy PSQI oraz AIS były niższe pod koniec badania, w odniesieniu do początku badania ($p \approx 0.0152$; $p \approx 0.0077$, odpowiednio dla wartości mierzonych w skalach: PSQI, AIS).



Ryc. 9: Standaryzowane wartości (mediana, kwartyle, 1,5-krotność rozstępu kwartyłowego) wybranych parametrów, w zależności od czasu pomiaru, zmierzone u osób pracujących zmianowo suplementowanych melatoniną (n=9).

Liniami połączono mediany różniące się w sposób istotny statystycznie

Statystyki opisowe, wraz z odpowiadającymi im wartościami p dotyczącymi analizy różnic rozkładów badanych wartości, zebrano w tabeli 5.

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)		p	Suplementacja (n = 9)		p
	początek badania	koniec badania		początek badania	koniec badania	
melatonina [pg/ml]	{12.20; 40.55; 57.00}	{26.33; 49.95; 66.50}	0.0117	{22.60; 55.50; 61.20}	{28.40; 51.00; 68.80}	0.1386
IL-6 [pg/ml]	{3.15; 3.45; 3.81}	{1.85; 2.40; 4.00}	0.4838	{3.24; 3.37; 3.54}	{1.50; 2.10; 2.50}	0.1097
ESS {p}	{6.0; 11.5; 15.0}	{6.0; 12.0; 14.0}	0.9442	{3.0; 7.0; 10.0}	{4.0; 6.0; 8.0}	0.5536
PSQI {p}	{6.0; 6.0; 8.0}	{4.0; 5.0; 9.0}	1.0000	{5.0; 8.0; 10.0}	{3.0; 4.0; 6.0}	0.0152
AIS {p}	{5.0; 8.0; 10.0}	{4.0; 8.0; 9.0}	0.8886	{5.0; 9.0; 12.0}	{3.0; 6.0; 6.0}	0.0077

Tab. 5: Zmienność wewnątrzsobnicza wartości stężenia melatoniny, IL-6 oraz oceny jakości snu, senności i bezsenności, w kontekście suplementacji melatoniną.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}

Analiza wybranych parametrów w zależności od trybu wykonywanej pracy

Grupy, między którymi dokonano porównań wyznaczone były przez zmienność trybu pracy. Wyznaczono dwie grupy: osoby pracujące zmianowo oraz osoby pracujące niezmiannowo. Z powodu charakterystyki zmiennych, których wartości były porównywane (występowanie wartości odstających, porządkowa skala pomiarowa niektórych parametrów, odrzucenie hipotezy dotyczącej pochodzenia danych z rozkładu normalnego), zastosowano metody statystyczne nieparametryczne.

Grupy porównywane były między sobą pod względem wartości parametrów związanych z początkiem badania w poszukiwaniu różnic wartości tych samych parametrów podczas trwania badania (obserwacje pod koniec badania odnoszono do obserwacji dokonanych na jego początku).

Nie odnotowano istotnych różnic w wartościach początkowych wśród osób wykonujących pracę o charakterze zmianowym pomiędzy osobami suplementowanymi i niesuplementowanymi, co pozwoliło na włączenie ich do analizy. Dla porównania – przeprowadzono taką samą analizę, z wyłączeniem osób suplementujących melatoninę.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie wieku, BMI oraz stopnia bezsenności podawanego w trzech skalach: ESS PSQI, AIS (Tabela 5).

Mimo wykazania ponad dwukrotnie większej mediany stężenia melatoniny u osób pracujących zmianowo, nie można przyjąć hipotezy o istotnej różnicy w jej wartościach pomiędzy obiema grupami ($p \approx 0.5421$). Pozostałe badane parametry kliniczne (Tabela 6) nie różniły się w sposób statystycznie istotny. Podobny wynik uzyskano dokonując takiej samej analizy, przeprowadzonej z wyłączeniem osób suplementujących melatoninę (Tabela 7).

Zmienna	Pracujący niezmiannowo (n=10)	Pracujący zmianowo (n=19)	p
wiek [lata]	{27.0; 43.5; 51.0}	{36.0; 49.0; 55.0}	0.2661
BMI	{22.04; 22.67; 24.91}	{20.76; 23.50; 29.74}	0.8747
ESS	{8; 11; 12}	{3; 10; 13}	0.5421
PSQI	{3; 5; 7}	{5; 7; 8}	0.1946
AIS	{4; 7; 8}	{5; 8; 11}	0.0944
melatonina [pg/ml]	{6.26; 20.05; 56.30}	{12.20; 52.50; 61.20}	0.5421
IL-6 [pg/ml]	{1.70; 3.52; 4.62}	{3.18; 3.39; 3.75}	0.8042
CRP [mg/l]	{0.45; 2.78; 3.85}	{0.59; 1.27; 2.37}	0.5476
glukoza [mg/dl]	{95.00; 103.00; 106.00}	{90.50; 92.00; 93.50}	0.1530
insulina [μ U/ml]	{4.60; 5.30; 5.30}	{3.45; 5.75; 7.55}	0.6026
TG [mg/dl]	{91.00; 112.00; 115.00}	{58.50; 84.50; 123.00}	0.5476
TChol [mg/dl]	{205.00; 209.00; 239.00}	{184.50; 212.50; 255.50}	0.7190
LDL-Chol [mg/dl]	{114.00; 125.00; 150.00}	{108.00; 128.00; 170.00}	1.0000
HDL-Chol [mg/dl]	{59.00; 61.00; 66.00}	{56.00; 62.00; 67.00}	0.7798
GGTP [U/l]	{16.00; 20.00; 28.00}	{12.50; 13.50; 21.50}	0.4451
ALP [U/l]	{65.00; 65.00; 77.00}	{45.00; 62.50; 83.50}	0.7190
AST [U/l]	{15.00; 18.00; 27.00}	{17.00; 22.00; 27.00}	0.5476
ALT [U/l]	{18.00; 18.00; 20.00}	{12.50; 18.00; 21.50}	0.5476

Tab. 6: Wartości początkowe wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmiannowy), bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl};

Zmienna	praca niezmianowa (n=10)	praca zmianowa (n=10)	p
wiek [lata]	{27.0; 43.5; 51.0}	{35.0; 47.0; 55.0}	0.4359
BMI	{22.04; 22.67; 24.91}	{20.57; 23.21; 29.94}	0.7394
ESS	{8; 11; 12}	{6; 12; 15}	0.7394
PSQI	{3; 5; 7}	{6; 6; 8}	0.4359
AIS	{4; 7; 8}	{5; 8; 10}	0.1655
melatonina [pg/ml]	{6.26; 20.05; 56.30}	{12.20; 40.55; 57.00}	0.6842
IL-6 [pg/ml]	{1.70; 3.52; 4.62}	{3.15; 3.45; 3.81}	1.0000
CRP [mg/l]	{0.45; 2.78; 3.85}	{0.42; 0.94; 1.86}	0.4351
glukoza [mg/dl]	{95.00; 103.00; 106.00}	{90.50; 92.50; 95.00}	0.2844
insulina [μ U/ml]	{4.60; 5.30; 5.30}	{4.00; 5.90; 7.55}	0.5237
TG [mg/dl]	{91.00; 112.00; 115.00}	{57.50; 94.50; 130.00}	0.7242
TChol [mg/dl]	{205.00; 209.00; 239.00}	{181.50; 186.00; 265.50}	0.9433
LDL-Chol [mg/dl]	{114.00; 125.00; 150.00}	{94.00; 108.00; 173.00}	0.2677
HDL-Chol [mg/dl]	{59.00; 61.00; 66.00}	{55.50; 60.00; 65.50}	0.4351
GGTP [U/l]	{16.00; 20.00; 28.00}	{12.50; 13.00; 14.00}	0.2222
ALP [U/l]	{65.00; 65.00; 77.00}	{42.50; 52.50; 77.50}	0.4351
AST [U/l]	{15.00; 18.00; 27.00}	{16.50; 24.00; 28.00}	0.5237
ALT [U/l]	{18.00; 18.00; 20.00}	{11.50; 18.00; 25.00}	0.7242

Tab. 7: Wartości początkowe wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy); z analizy wyłączono osoby suplementujące melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl}; {p} – wartości związane z początkiem badania.

Analiza wartości badanych parametrów uzyskanych na końcu badania

Nie wykazano istotnych różnic w końcowych wartościach analizowanych parametrów pomiędzy osobami pracującymi zmianowo, a osobami pracującymi niezmiannowo (Tabela 8, Tabela 9), niezależnie od suplementacji melatoniną.

Porównując wartości dotyczące jakości snu uzyskane na końcu badania do wartości początkowych wykazano istotne różnice pomiędzy obiema grupami – w zmianach wartości stopnia bezsenności i (w zależności od włączenia osób suplementujących melatoninę) stężeniu melatoniny po wykonaniu badania.

Wśród osób niesuplementowanych melatoniną mediana wzrostu stężenia melatoniny była ponad siedmiokrotnie wyższa u osób pracujących zmianowo ($p \approx 0.0152$).

U osób pracujących zmianowo wykazano większą różnicę stopnia bezsenności między końcem a początkiem badania niż u pracujących niezmiannowo ($p \approx 0.0452$) (niewykluczając osób stosujących melatoninę).

U osób pracujących zmianowo wartość medialna wskazywała spadek bezsenności, podczas gdy w grupie wykonującej pracę niezmiannową zaobserwowano brak różnic między początkiem a końcem badania.

Zmienna	praca niezmiannowa (n=10)	praca zmianowa (n=19)	p
ESS {k}	{4; 8; 10}	{4; 8; 13}	0.9799
ESS {k - p}	{-3; -2; -1}	{-4; -1; 3}	0.6314
PSQI {k}	{3; 6; 7}	{3; 5; 8}	0.7239
PSQI {k - p}	{-1; 0; 1}	{-4; -1; 1}	0.1909
AIS {k}	{4; 7; 8}	{3; 6; 8}	0.7956
AIS {k - p}	{-1; 0; 2}	{-5; -2; -1}	0.0452
melatonina [pg/ml] {k}	{6.10; 45.40; 66.90}	{28.40; 51.00; 68.80}	0.4910
melatonina [pg/ml] {k - p}	{-0.51; 2.10; 11.90}	{4.18; 9.60; 17.60}	0.1642
IL-6 [pg/ml] {k}	{2.00; 3.20; 5.10}	{1.80; 2.10; 3.00}	0.3388
IL-6 [pg/ml] {k - p}	{-1.42; -0.30; 0.50}	{-1.84; -1.04; -0.49}	0.4910
CRP [mg/l] {k}	{0.75; 1.94; 4.14}	{0.57; 1.12; 2.21}	0.6646
CRP [mg/l] {k - p}	{-0.01; 0.37; 1.18}	{-0.28; -0.18; 0.06}	0.1244
glukoza [mg/dl] {k}	{91.00; 98.00; 108.00}	{89.00; 94.00; 99.00}	0.2621
glukoza [mg/dl] {k - p}	{-6.50; -3.50; 5.00}	{-3.00; 2.00; 7.00}	0.5304
insulina [μ U/ml] {k}	{2.75; 2.95; 7.75}	{3.40; 5.90; 7.20}	0.3571
insulina [μ U/ml] {k - p}	{-2.00; -1.05; -0.15}	{-0.90; -0.30; 1.10}	0.3571
TG [mg/dl] {k}	{91.00; 107.50; 126.50}	{59.00; 78.00; 121.00}	0.2621

Zmienna	praca niezmiennowa (n=10)	praca zmianowa (n=19)	p
TG [mg/dl] {k - p}	{-21.00; -6.00; 20.00}	{-27.00; 2.00; 10.00}	0.9613
TChol [mg/dl] {k}	{177.50; 206.50; 225.50}	{177.00; 190.00; 245.00}	0.9613
TChol [mg/dl] {k - p}	{-18.50; -16.00; -12.50}	{-37.00; -8.00; 9.00}	0.4690
LDL-Chol [mg/dl] {k}	{100.00; 121.50; 137.50}	{96.00; 113.00; 151.00}	0.9613
LDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-17.50; -16.00; -13.00}	{-21.00; -15.00; 2.00}	0.8854
HDL-Chol [mg/dl] {k}	{57.00; 59.50; 65.00}	{55.00; 59.00; 69.00}	0.9613
HDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-3.00; 0.00; 2.50}	{-6.00; 1.00; 4.00}	1.0000
GGTP [U/l] {k}	{11.00; 16.00; 23.50}	{11.00; 15.00; 19.00}	0.9613
GGTP [U/l] {k - p}	{-2.50; -1.50; -0.50}	{-2.00; 0.00; 2.00}	0.3070
ALP [U/l] {k}	{48.50; 65.00; 69.00}	{46.00; 58.00; 78.00}	0.8096
ALP [U/l] {k - p}	{-12.50; -6.00; 1.00}	{-11.00; -1.00; 3.00}	0.6646
AST [U/l] {k}	{13.00; 18.00; 24.50}	{17.00; 21.00; 27.00}	0.3571
AST [U/l] {k - p}	{-4.50; -2.50; -1.00}	{-2.00; -1.00; 2.00}	0.2208
ALT [U/l] {k}	{14.50; 17.00; 28.50}	{13.00; 17.00; 25.00}	0.5965
ALT [U/l] {k - p}	{-5.50; -3.50; -2.00}	{-3.00; -1.00; 1.00}	0.1001

Tab. 8: Wartości końcowe oraz zmiany wartości wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmiennowy), bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Zmienna	praca niezmiannowa (n=10)	praca zmianowa (n=10)	p
ESS {k}	{4; 8; 10}	{6; 12; 14}	0.4894
ESS{k - p}	{-3; -2; -1}	{-5; 0; 3}	0.5457
PSQI {k}	{3; 6; 7}	{4; 5; 9}	0.9682
PSQI {k - p}	{-1; 0; 1}	{-1; 1; 1}	0.9682
AIS {k}	{4; 7; 8}	{4; 8; 9}	0.4967
AIS {k - p}	{-1; 0; 2}	{-2; -1; 3}	0.6607
melatonina [pg/ml] {k}	{6.10; 45.40; 66.90}	{26.33; 49.95; 66.50}	0.7430
melatonina [pg/ml] {k - p}	{-0.51; 2.10; 11.90}	{10.40; 16.35; 19.70}	0.0152
IL-6 [pg/ml] {k}	{2.00; 3.20; 5.10}	{1.85; 2.40; 4.00}	0.6730
IL-6 [pg/ml] {k - p}	{-1.42; -0.30; 0.50}	{-1.67; -0.91; 0.68}	0.7430
CRP [mg/l] {k}	{0.75; 1.94; 4.14}	{0.31; 0.85; 1.22}	0.3152
CRP [mg/l] {k - p}	{-0.01; 0.37; 1.18}	{-0.24; 0.06; 0.35}	0.4121
glukoza [mg/dl] {k}	{91.00; 98.00; 108.00}	{92.00; 93.00; 97.00}	0.4121
glukoza [mg/dl] {k - p}	{-6.50; -3.50; 5.00}	{-2.00; 2.00; 7.00}	0.2303
insulina [μU/ml] {k}	{2.75; 2.95; 7.75}	{4.60; 6.00; 7.00}	0.2303
insulina [μU/ml] {k - p}	{-2.00; -1.05; -0.15}	{-0.90; 0.10; 2.10}	0.1636
TG [mg/dl] {k}	{91.00; 107.50; 126.50}	{58.00; 69.00; 122.00}	0.5273
TG [mg/dl] {k - p}	{-21.00; -6.00; 20.00}	{-27.00; 5.00; 12.00}	0.9273
TChol [mg/dl] {k}	{177.50; 206.50; 225.50}	{177.00; 179.00; 207.00}	0.6485
TChol [mg/dl] {k - p}	{-18.50; -16.00; -12.50}	{-39.00; -7.00; 9.00}	0.3152
LDL-Chol [mg/dl] {k}	{100.00; 121.50; 137.50}	{86.00; 96.00; 136.00}	0.5273
LDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-17.50; -16.00; -13.00}	{-21.00; -12.00; 16.00}	0.9273
HDL-Chol [mg/dl] {k}	{57.00; 59.50; 65.00}	{54.00; 59.00; 69.00}	0.9273
HDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-3.00; 0.00; 2.50}	{-6.00; -3.00; 4.00}	0.7879
GGTP [U/l] {k}	{11.00; 16.00; 23.50}	{11.00; 11.00; 15.00}	0.4121
GGTP [U/l] {k - p}	{-2.50; -1.50; -0.50}	{-2.00; 0.00; 2.00}	0.4121
ALP [U/l] {k}	{48.50; 65.00; 69.00}	{37.00; 48.00; 71.00}	0.7879
ALP [U/l] {k - p}	{-12.50; -6.00; 1.00}	{-6.00; 0.00; 2.00}	0.6485
AST [U/l] {k}	{13.00; 18.00; 24.50}	{17.00; 24.00; 29.00}	0.2303
AST [U/l] {k - p}	{-4.50; -2.50; -1.00}	{-2.00; 1.00; 3.00}	0.2303
ALT [U/l] {k}	{14.50; 17.00; 28.50}	{11.00; 17.00; 35.00}	0.7879
ALT [U/l] {k - p}	{-5.50; -3.50; -2.00}	{-6.00; -1.00; 17.00}	0.3152

Tab. 9: Wartości końcowe oraz zmiany wartości wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmiannowy) - z analizy wyłączono osoby suplementujące melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Niezależnie od wcześniej opisanego doboru próby populacji (włączenie osób suplementowanych melatoniną do analizy lub ich wykluczenie), wykazano brak istotności statystycznej w wartościach związanych z badaniem SF-36 w zależności od trybu pracy. Mimo widocznych różnic w wartościach niektórych komponent tego badania (np. komponenty „poziom aktywności fizycznej”, zauważalnie niższej u osób pracujących zmianowo), analiza

wyników badania nie daje podstaw do stwierdzenia występowania tych różnic na poziomie populacyjnym. Statystyki opisowe zebrano w tabelach: 10 oraz 11.

Zmienna	Pracujący niezmianowo (n=10)	Pracujący zmianowo (n=19)	p
SF-36 poziom aktywności fizycznej {p}	{72.50; 81.50; 84.25}	{57.50; 69.25; 84.75}	0.1041
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k}	{72.25; 77.00; 81.00}	{70.50; 79.75; 83.50}	0.8691
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k - p}	{-7.75; -4.25; 5.00}	{-5.00; 2.75; 13.75}	0.2449
SF-36 poziom aktywności umysłowej {p}	{56.20; 78.82; 86.00}	{49.91; 69.13; 80.50}	0.3532
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k}	{57.08; 74.88; 82.75}	{60.50; 71.07; 80.50}	0.8691
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k - p}	{-6.00; -2.80; 3.22}	{-4.89; 0.13; 4.13}	0.5876
SF-36 PF {p}	{85.00; 95.00; 100.00}	{75.00; 95.00; 100.00}	0.5125
SF-36 PF {k}	{85.00; 95.00; 100.00}	{80.00; 95.00; 95.00}	0.5554
SF-36 PF {k - p}	{-5.00; 0.00; 5.00}	{-5.00; 0.00; 5.00}	0.8691
SF-36 RP {p}	{75.00; 100.00; 100.00}	{50.00; 100.00; 100.00}	0.5726
SF-36 RP {k}	{50.00; 100.00; 100.00}	{100.00; 100.00; 100.00}	0.5554
SF-36 RP {k - p}	{-25.00; 0.00; 25.00}	{0.00; 0.00; 25.00}	0.3816
SF-36 BP {p}	{62.00; 78.00; 100.00}	{52.00; 62.00; 84.00}	0.1644
SF-36 BP {k}	{62.00; 74.00; 84.00}	{52.00; 73.00; 84.00}	0.7956
SF-36 BP {k - p}	{-22.00; -13.00; 0.00}	{-10.00; 0.00; 12.00}	0.0987
SF-36 GH {p}	{52.00; 57.00; 72.00}	{35.00; 52.00; 72.00}	0.4026
SF-36 GH {k}	{47.00; 54.50; 67.00}	{40.00; 52.00; 67.00}	0.5554
SF-36 GH {k - p}	{-5.00; -5.00; -5.00}	{-12.00; -10.00; 0.00}	0.4081
SF-36 VT {p}	{55.00; 62.50; 70.00}	{50.00; 55.00; 60.00}	0.0624
SF-36 VT {k}	{50.00; 60.00; 65.00}	{45.00; 50.00; 70.00}	0.5554
SF-36 VT {k - p}	{-15.00; 0.00; 5.00}	{-5.00; 0.00; 10.00}	0.4357
SF-36 SF {p}	{62.50; 93.75; 100.00}	{50.00; 62.50; 87.50}	0.2661
SF-36 SF {k}	{50.00; 87.50; 100.00}	{62.50; 75.00; 87.50}	0.3085
SF-36 SF {k - p}	{-12.50; 0.00; 12.50}	{-12.50; 0.00; 12.50}	0.7956
SF-36 RE {p}	{66.67; 100.00; 100.00}	{33.33; 100.00; 100.00}	0.7695
SF-36 RE {k}	{33.33; 100.00; 100.00}	{66.67; 100.00; 100.00}	0.9063
SF-36 RE {k - p}	{0.00; 0.00; 0.00}	{0.00; 0.00; 0.00}	0.8322
SF-36 MH {p}	{72.00; 72.00; 72.00}	{52.00; 68.00; 72.00}	0.1258
SF-36 MH {k}	{64.00; 66.00; 72.00}	{52.00; 70.00; 84.00}	0.6888
SF-36 MH {k - p}	{-8.00; -6.00; 0.00}	{-8.00; 4.00; 12.00}	0.1458

Tab. 10: Wartości komponent kwestionariusza SF-36, w kontekście odmiennego trybu pracy; do analizy włączono całość opisywanej próby populacji.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {p} – wartości związane z początkiem badania; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Zmienna	Pracujący niezmianowo (n=10)	Pracujący zmianowo (n=10)	p
SF-36 poziom aktywności fizycznej {p}	{72.50; 81.50; 84.25}	{57.50; 73.63; 84.75}	0.1041
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k}	{72.25; 77.00; 81.00}	{70.50; 75.50; 81.75}	0.8691
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k - p}	{-7.75; -4.25; 5.00}	{-5.00; 2.50; 3.75}	0.2449
SF-36 poziom aktywności umysłowej {p}	{56.20; 78.82; 86.00}	{59.25; 68.94; 74.25}	0.3532
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k}	{57.08; 74.88; 82.75}	{64.41; 69.36; 71.25}	0.8691
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k - p}	{-6.00; -2.80; 3.22}	{-4.89; 1.25; 2.62}	0.5876
SF-36 PF {p}	{85.00; 95.00; 100.00}	{75.00; 97.50; 100.00}	0.5125
SF-36 PF {k}	{85.00; 95.00; 100.00}	{75.00; 95.00; 95.00}	0.5554
SF-36 PF {k - p}	{-5.00; 0.00; 5.00}	{-5.00; 0.00; 0.00}	0.8691
SF-36 RP {p}	{75.00; 100.00; 100.00}	{75.00; 100.00; 100.00}	0.5726
SF-36 RP {k}	{50.00; 100.00; 100.00}	{100.00; 100.00; 100.00}	0.5554
SF-36 RP {k - p}	{-25.00; 0.00; 25.00}	{0.00; 0.00; 25.00}	0.3816
SF-36 BP {p}	{62.00; 78.00; 100.00}	{52.00; 57.00; 84.00}	0.1644
SF-36 BP {k}	{62.00; 74.00; 84.00}	{52.00; 72.00; 84.00}	0.7956
SF-36 BP {k - p}	{-22.00; -13.00; 0.00}	{0.00; 0.00; 0.00}	0.0987
SF-36 GH {p}	{52.00; 57.00; 72.00}	{27.00; 47.00; 57.00}	0.4026
SF-36 GH {k}	{47.00; 54.50; 67.00}	{37.00; 42.00; 57.00}	0.5554
SF-36 GH {k - p}	{-5.00; -5.00; -5.00}	{-12.00; -10.00; 5.00}	0.4081
SF-36 VT {p}	{55.00; 62.50; 70.00}	{50.00; 55.00; 60.00}	0.0624
SF-36 VT {k}	{50.00; 60.00; 65.00}	{45.00; 50.00; 55.00}	0.5554
SF-36 VT {k - p}	{-15.00; 0.00; 5.00}	{-10.00; -5.00; 15.00}	0.4357
SF-36 SF {p}	{62.50; 93.75; 100.00}	{50.00; 62.50; 75.00}	0.2661
SF-36 SF {k}	{50.00; 87.50; 100.00}	{50.00; 75.00; 87.50}	0.3085
SF-36 SF {k - p}	{-12.50; 0.00; 12.50}	{0.00; 0.00; 12.50}	0.7956
SF-36 RE {p}	{66.67; 100.00; 100.00}	{66.67; 100.00; 100.00}	0.7695
SF-36 RE {k}	{33.33; 100.00; 100.00}	{66.67; 100.00; 100.00}	0.9063
SF-36 RE {k - p}	{0.00; 0.00; 0.00}	{-33.33; 0.00; 0.00}	0.8322
SF-36 MH {p}	{72.00; 72.00; 72.00}	{56.00; 64.00; 72.00}	0.1258
SF-36 MH {k}	{64.00; 66.00; 72.00}	{68.00; 68.00; 76.00}	0.6888
SF-36 MH {k - p}	{-8.00; -6.00; 0.00}	{-12.00; 4.00; 12.00}	0.1458

Tab. 11: Wartości komponentu kwestionariusza SF-36, w kontekście odmiennego trybu pracy; z analizy wyłączono osoby pracujące zmianowo, suplementowane melatoniną.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {p} – wartości związane z początkiem badania; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Analiza wartości wybranych parametrów w zależności od wskaźnika masy ciała BMI

W opisaney poniżej analizie czynnikiem grupującym było występowanie nieprawidłowej masy ciała w stosunku do wysokości ciała, ocenianej za pomocą BMI. Jako że żadna z badanych osób nie wykazywała BMI poniżej dolnej wartości przedziału referencyjnego (18,5), do celów analizy utworzono dwie grupy: osoby o prawidłowym BMI (wartości BMI w przedziale 18,5 – 24,9, n = 20) oraz osoby z nadmierną masą ciała (nadwagą lub otyłością) (wartości BMI większe bądź równe 25, n = 9). Wśród osób z nadwagą/otyłością 2 osoby pracowały na jedną zmianę, a 7 zmianowo (z czego 3 były suplementowane melatoniną). Zdecydowaną większość tych osób stanowiły osoby otyłe (Tabela 12).

Na początku badania, osoby z nadwagą/otyłością charakteryzowała ponad pięciokrotnie wyższa mediana stężenia CRP ($p \approx 0.0016$) oraz około trzykrotnie wyższa mediana stężenia insuliny ($p \approx 0.0042$). Choć stężenie HDL-cholesterolu oraz aktywność GGTP istotnie różniły się pomiędzy obiema grupami (Tabela 12), wartości tych parametrów należały do wartości przedziału referencyjnego.

Stężenie IL-6, zarówno na początku jak i końcu badania, nie różniło się pomiędzy dwiema grupami w sposób istotny statystycznie. Istotność statystyczną można stwierdzić dzięki ocenie porównawczej wewnątrzsobniczych różnic pomiędzy wartościami końcowymi, a początkowymi, zastosowanej między tymi grupami, ($p \approx 0.0300$). W obu grupach obserwowano spadek wartości stężenia IL-6, natomiast w grupie z nadwagą/otyłością spadek ten był ponad dwukrotnie większy (Tabela 13). Istotność statystyczna różnic w końcowych wartościach stężenia insuliny oraz wartości CRP pomiędzy osobami z nadwagą/otyłością, a osobami o prawidłowym BMI są związane z obserwacjami poczynionymi na początku badania i świadczyć mogą o utrzymaniu dotychczasowego stylu życia w czasie trwania badania. Na podstawie wyników tego badania, nie można stwierdzić różnic w jakości snu w kontekście różnic w wartościach BMI (Tabela 12, Tabela 13).

Zmienna	Nadwaga/otyłość	Prawidłowe BMI	p
wiek [lata]	{43.0; 49.0; 51.0}	{35.0; 46.0; 53.0}	1.0000
BMI	{29.74; 32.72; 39.26}	{20.78; 22.18; 23.04}	<0.0001
ESS	{3; 7; 11}	{7; 11; 14}	0.1674
PSQI	{5; 6; 6}	{5; 7; 8}	0.4722
AIS	{4; 5; 9}	{6; 8; 11}	0.3404
melatonina [pg/ml]	{35.20; 56.80; 61.60}	{6.52; 25.85; 56.25}	0.1397
IL-6 [pg/ml]	{3.36; 3.50; 4.50}	{3.17; 3.38; 3.78}	0.4439
CRP [mg/l]	{2.25; 3.85; 7.73}	{0.36; 0.68; 1.41}	0.0016
glukoza [mg/dl]	{91.00; 96.00; 120.00}	{90.00; 92.00; 94.00}	0.2245
insulina [μU/ml]	{5.30; 12.70; 22.20}	{2.80; 4.75; 6.00}	0.0042
TG [mg/dl]	{85.00; 103.00; 162.00}	{58.00; 82.00; 115.00}	0.4880
TChol [mg/dl]	{180.00; 205.00; 243.00}	{186.00; 219.00; 249.00}	0.7990
LDL-Chol [mg/dl]	{108.00; 112.00; 150.00}	{110.00; 133.50; 158.00}	0.4940
HDL-Chol [mg/dl]	{52.00; 57.00; 60.00}	{61.00; 65.50; 68.00}	0.0200
GGTP [U/l]	{14.00; 28.00; 31.00}	{12.00; 13.00; 18.00}	0.0200
ALP [U/l]	{54.00; 82.00; 93.00}	{43.00; 61.50; 75.00}	0.1101
AST [U/l]	{17.00; 25.00; 28.00}	{16.00; 21.50; 27.00}	0.4880
ALT [U/l]	{17.00; 18.00; 45.00}	{13.00; 18.00; 21.00}	0.4430

Tab. 12: Wartości wybranych parametrów zaobserwowane na początku badania, w zależności od BMI.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl};

Zmienna	Nadwaga/otyłość	Prawidłowe BMI	p
ESS {k}	{3; 4; 13}	{6; 8; 13}	0.1304
ESS {k - p}	{-4; 1; 3}	{-4; -2; 1}	0.2404
PSQI {k}	{4; 6; 8}	{3; 5; 8}	0.7086
PSQI {k - p}	{-2; -1; 1}	{-5; -1; 1}	0.6718
AIS {k}	{5; 6; 8}	{3; 7; 8}	0.8617
AIS {k - p}	{-2; -1; 3}	{-5; -2; 0}	0.2806
melatonina [pg/ml] {k}	{43.60; 52.80; 75.40}	{6.80; 47.10; 66.90}	0.3339
melatonina [pg/ml] {k - p}	{4.18; 12.80; 17.60}	{-0.03; 5.80; 15.00}	0.3635
IL-6 [pg/ml] {k}	{1.40; 1.89; 3.20}	{1.90; 2.60; 5.10}	0.1067
IL-6 [pg/ml] {k - p}	{-2.07; -1.86; -0.88}	{-1.11; -0.70; 0.50}	0.0300
CRP [mg/l] {k}	{2.11; 3.09; 5.49}	{0.42; 0.89; 1.49}	0.0143
CRP [mg/l] {k - p}	{-0.38; -0.24; 0.84}	{-0.22; -0.01; 0.06}	0.6216
glukoza [mg/dl] {k}	{94.00; 95.00; 99.00}	{87.00; 94.00; 99.00}	0.3426
glukoza [mg/dl] {k - p}	{-2.00; 3.00; 8.00}	{-7.00; -1.00; 6.00}	0.3913
insulina [μU/ml] {k}	{7.20; 10.40; 12.40}	{2.80; 3.65; 6.00}	0.0033
insulina [μU/ml] {k - p}	{-1.40; -0.40; -0.30}	{-0.90; -0.15; 0.40}	0.5593
TG [mg/dl] {k}	{58.00; 118.00; 135.00}	{62.00; 85.50; 118.00}	0.6868
TG [mg/dl] {k - p}	{-27.00; 3.00; 15.00}	{-18.00; 0.50; 5.00}	0.6216
TChol [mg/dl] {k}	{178.00; 195.00; 223.00}	{177.00; 190.00; 245.00}	0.8230
TChol [mg/dl] {k - p}	{-15.00; -8.00; -3.00}	{-37.00; -13.00; -2.00}	0.4439
LDL-Chol [mg/dl] {k}	{99.00; 124.00; 134.00}	{96.00; 111.00; 151.00}	0.8932
LDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{-21.00; -16.00; -11.00}	{-20.00; -15.00; -5.00}	0.8932
HDL-Chol [mg/dl] {k}	{55.00; 59.00; 62.00}	{57.00; 60.50; 69.00}	0.4998
HDL-Chol [mg/dl] {k - p}	{3.00; 3.00; 4.00}	{-6.00; -3.00; 3.00}	0.0557
GGTP [U/l] {k}	{14.00; 17.00; 28.00}	{11.00; 14.50; 19.00}	0.2976
GGTP [U/l] {k - p}	{-2.00; 0.00; 0.00}	{-2.00; -0.50; 2.00}	0.8932
ALP [U/l] {k}	{48.00; 70.00; 77.00}	{45.00; 60.00; 71.00}	0.3913
ALP [U/l] {k - p}	{-14.00; -7.00; 1.00}	{-9.00; -2.00; 3.00}	0.5593
AST [U/l] {k}	{27.00; 27.00; 28.00}	{16.00; 21.00; 23.00}	0.0870
AST [U/l] {k - p}	{-1.00; 2.00; 3.00}	{-4.00; -1.00; -1.00}	0.1068
ALT [U/l] {k}	{17.00; 28.00; 35.00}	{13.00; 15.00; 19.00}	0.2566
ALT [U/l] {k - p}	{-1.00; -1.00; 6.00}	{-4.00; -1.00; 0.00}	0.4998

Tab. 13: Wartości wybranych parametrów zaobserwowane na początku badania, w zależności od BMI.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Analiza składowych kwestionariusza SF-36 nie dostarczyła przesłanek do stwierdzenia istotnej zmienności wartości tych psychometrycznych parametrów na poziomie populacyjnym, wobec występowania nadwagi/otyłości. Statystyki opisowe dotyczące badania SF-36 przedstawiono w Tabeli 13.

Zmienna	Nadwaga/otyłość	Prawidłowe BMI	p
SF-36 poziom aktywności fizycznej {p}	{59.25; 65.50; 79.25}	{63.63; 81.00; 85.13}	0.2948
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k}	{72.00; 76.38; 80.13}	{67.63; 80.13; 84.25}	0.7461
SF-36 poziom aktywności fizycznej {k - p}	{-3.25; 6.75; 14.38}	{-8.00; -3.38; 7.13}	0.2806
SF-36 poziom aktywności umysłowej {p}	{54.92; 74.25; 77.88}	{57.73; 68.94; 82.38}	0.9447
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k}	{52.58; 66.89; 81.63}	{59.96; 73.32; 81.50}	0.4688
SF-36 poziom aktywności umysłowej {k - p}	{-8.42; -4.70; 1.89}	{-3.82; 0.56; 3.61}	0.2806
SF-36 PF {p}	{70.00; 85.00; 100.00}	{80.00; 95.00; 100.00}	0.4165
SF-36 PF {k}	{77.50; 90.00; 95.00}	{82.50; 95.00; 100.00}	0.4385
SF-36 PF {k - p}	{-12.50; 0.00; 7.50}	{-5.00; 0.00; 5.00}	0.9405
SF-36 RP {p}	{50.00; 100.00; 100.00}	{62.50; 100.00; 100.00}	0.9447
SF-36 RP {k}	{100.00; 100.00; 100.00}	{50.00; 100.00; 100.00}	0.1103
SF-36 RP {k - p}	{0.00; 0.00; 50.00}	{-25.00; 0.00; 25.00}	0.1816
SF-36 BP {p}	{52.00; 62.00; 72.00}	{62.00; 79.00; 100.00}	0.1397
SF-36 BP {k}	{57.00; 68.00; 79.00}	{57.00; 74.00; 84.00}	0.6005
SF-36 BP {k - p}	{-10.00; 0.00; 17.00}	{-19.00; 0.00; 11.00}	0.3811
SF-36 GH {p}	{35.00; 52.00; 57.00}	{52.00; 57.00; 72.00}	0.1155
SF-36 GH {k}	{32.50; 44.50; 59.50}	{44.50; 54.50; 67.00}	0.1991
SF-36 GH {k - p}	{-11.00; -5.00; 2.50}	{-12.00; -5.00; -5.00}	0.5327
SF-36 VT {p}	{50.00; 50.00; 60.00}	{52.50; 60.00; 67.50}	0.1674
SF-36 VT {k}	{45.00; 50.00; 62.50}	{47.50; 57.50; 67.50}	0.4385
SF-36 VT {k - p}	{-7.50; 0.00; 7.50}	{-10.00; 0.00; 10.00}	0.9009
SF-36 SF {p}	{62.50; 75.00; 100.00}	{50.00; 62.50; 100.00}	0.5943
SF-36 SF {k}	{62.50; 75.00; 93.75}	{56.25; 75.00; 93.75}	0.9801
SF-36 SF {k - p}	{-18.75; 0.00; 18.75}	{-6.25; 0.00; 12.50}	0.6718
SF-36 RE {p}	{66.67; 100.00; 100.00}	{50.00; 100.00; 100.00}	0.7992
SF-36 RE {k}	{33.33; 83.34; 100.00}	{66.67; 100.00; 100.00}	0.4385
SF-36 RE {k - p}	{-33.34; 0.00; 0.00}	{0.00; 0.00; 0.00}	0.3285
SF-36 MH {p}	{68.00; 72.00; 76.00}	{58.00; 72.00; 72.00}	0.4722
SF-36 MH {k}	{60.00; 72.00; 82.00}	{58.00; 68.00; 82.00}	0.7842
SF-36 MH {k - p}	{-10.00; -2.00; 4.00}	{-8.00; 0.00; 10.00}	0.3039

Tab. 14: Wartości komponent badania SF-36, w kontekście występowania nieprawidłowej dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {p} – wartości związane z początkiem badania; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Analiza korelacji wybranych parametrów

Kowariancja między wartościami wybranych zmiennych przedstawiona została jako współczynnik korelacji Spearmana. Opisywane powiązania między zmianą wartości parametrów mają charakter monotoniczny (rośnie – rośnie/maleje – maleje/ rośnie – maleje), a nie ilościowy (jak byłoby gdyby kowariancje opisywano współczynnikiem korelacji Pearsona). Wybór metodyki wynikał z wielkości bazy danych (niewielka ilość przypadków) oraz występowania wartości odstających. Z powodu obszerności wyników w tekście wspomniano o korelacjach, które uznano za bardziej istotne. Zarówno te, jak i pozostałe korelacje przedstawiono w formie macierzy współczynników korelacji (tabele: 15 – 18).

Korelacje dotyczące wartości wybranych parametrów, zaobserwowanych na początku badania, przedstawiono w tabeli 15. Większość istotnych statystycznie korelacji było dodatnich, o średniej mocy (p w przedziale [0.4; 0.8]). Wiek dodatnio korelował z wartościami wybranych parametrów lipidogramu (TG, TChol, LDL-Chol) oraz aktywnością AST lub ALT.

Typowe korelacje dotyczyły wartości BMI – były one dodatnio skorelowane ze stężeniem CRP, TG, insuliny oraz aktywnością parametrów używanych m.in. w celu wykrycia występowania cech cholestazy (aktywność GGTP/ALP). Kluczowy wpływ na występowanie tych zależności ma stężenie CRP, gdyż jest ono dodatnio skorelowane ze stężeniem TG oraz aktywnością GGTP/ALP. Z aktywnością GGTP było dodatnio skorelowane stężenie melatoniny; była to jedyna istotna korelacja dotycząca stężenia melatoniny – współczynniki korelacji stężenia melatoniny z wartościami ESS, PSQI i AIS były nieistotne (i wskazujące na brak, bądź bardzo słabą moc korelacji). Wykazano brak istotnych korelacji dotyczących wartości uzyskanych na podstawie Skali Senności Epworth – wartości te nie były skorelowane z wartościami skal: PSQI oraz Ateńską Skalą Bezsenności (między którymi wykazano silną, dodatnią korelację). Parametry lipidogramu były dodatnio skorelowane z aktywnością AST, ALT, GGTP, ALP.

Odmienne kształtują się obserwacje dotyczące wartości badanych parametrów uzyskanych na końcu badania (Tabela 16). Część wspomnianych wcześniej korelacji dotyczących wieku oraz wartości BMI nie była istotna jeśli odnoszono się do wartości otrzymanych na końcu badania. Wartości uzyskane za pomocą kwestionariusza ESS nie były już istotnie skorelowane z aktywnością ALP, a – dodatnio skorelowane z wartościami uzyskanymi w kwestionariuszu AIS. Nadal występowała korelacja między wartościami skal: PSQI oraz AIS. Stężenie IL-6, na końcu obserwacji było ujemnie skorelowane ze stężeniem: insuliny, TG oraz aktywnością

GGTP. Ponadto część obserwowanych wcześniej korelacji pomiędzy składowymi lipidogramu a aktywnością AST, ALT, GGTP, ALP była nieistotna statystycznie.

Zmienna	wiek	BMI	ESS	PSQI	AIS	melatonina	IL-6	CRP	glukoza	insulina	TG	TChol	LDL-Chol	HDL-Chol	GGTP	ALP	AST	ALT
Wiek	1.000	0.070	0.171	0.274	0.114	-0.043	0.123	0.311	-0.017	-0.191	0.491	0.523	0.552	0.014	0.269	0.426	0.524	0.541
BMI	0.070	1.000	-0.163	-0.162	-0.239	0.235	0.289	0.844	0.345	0.454	0.482	0.154	0.026	-0.366	0.639	0.473	0.257	0.281
ESS	0.171	-0.163	1.000	-0.048	0.049	-0.266	0.202	-0.078	0.350	-0.053	0.022	0.111	-0.080	0.301	-0.037	-0.474	-0.055	-0.016
PSQI	0.274	-0.162	-0.048	1.000	0.809	0.060	-0.357	-0.034	0.004	0.001	0.061	0.121	0.099	0.133	0.124	0.135	0.221	0.005
AIS	0.114	-0.239	0.049	0.809	1.000	-0.063	-0.235	-0.133	0.098	-0.029	-0.056	0.184	0.097	0.301	0.128	0.051	0.208	-0.021
Melatonina	-0.043	0.235	-0.266	0.060	-0.063	1.000	-0.043	0.098	0.279	-0.010	0.347	0.316	0.201	-0.277	0.478	0.419	0.080	0.272
IL-6	0.123	0.289	0.202	-0.357	-0.235	-0.043	1.000	0.327	0.096	0.144	0.187	-0.167	-0.435	0.033	0.195	0.095	-0.106	-0.105
CRP	0.311	0.844	-0.078	-0.034	-0.133	0.098	0.327	1.000	0.327	0.392	0.552	0.361	0.229	-0.095	0.752	0.585	0.259	0.337
Glukoza	-0.017	0.345	0.350	0.004	0.098	0.279	0.096	0.327	1.000	0.320	0.381	0.281	0.022	0.023	0.494	0.042	0.110	0.451
Insulina	-0.191	0.454	-0.053	0.001	-0.029	-0.010	0.144	0.392	0.320	1.000	0.274	0.009	-0.188	-0.495	0.349	0.115	0.103	0.151
TG	0.491	0.482	0.022	0.061	-0.056	0.347	0.187	0.552	0.381	0.274	1.000	0.654	0.406	-0.228	0.524	0.448	0.465	0.667
TChol	0.523	0.154	0.111	0.121	0.184	0.316	-0.167	0.361	0.281	0.009	0.654	1.000	0.934	-0.074	0.441	0.463	0.576	0.751
LDL-Chol	0.552	0.026	-0.080	0.099	0.097	0.201	-0.435	0.229	0.022	-0.188	0.406	0.934	1.000	-0.101	0.308	0.482	0.504	0.683
HDL-Chol	0.014	-0.366	0.301	0.133	0.301	-0.277	0.033	-0.095	0.023	-0.495	-0.228	-0.074	-0.101	1.000	-0.135	-0.339	-0.329	-0.386
GGTP	0.269	0.639	-0.037	0.124	0.128	0.478	0.195	0.752	0.494	0.349	0.524	0.441	0.308	-0.135	1.000	0.706	0.164	0.331
ALP	0.426	0.473	-0.474	0.135	0.051	0.419	0.095	0.585	0.042	0.115	0.448	0.463	0.482	-0.339	0.706	1.000	0.382	0.414
AST	0.524	0.257	-0.055	0.221	0.208	0.080	-0.106	0.259	0.110	0.103	0.465	0.576	0.504	-0.329	0.164	0.382	1.000	0.716
ALT	0.541	0.281	-0.016	0.005	-0.021	0.272	-0.105	0.337	0.451	0.151	0.667	0.751	0.683	-0.386	0.331	0.414	0.716	1.000

Tab. 15: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wartościami wybranych parametrów na początku badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Zmienna	wiek	BMI	ESS	PSQI	AIS	melatonina	IL-6	CRP	glukoza	insulina	TG	TChol	LDL-Chol	HDL-Chol	GGTP	ALP	AST	ALT
wiek	1.000	0.070	0.294	0.155	0.141	0.115	-0.079	0.280	0.346	0.014	0.198	0.727	0.680	-0.106	0.296	0.657	0.270	0.417
BMI	0.070	1.000	-0.181	0.015	-0.026	0.162	-0.180	0.800	0.239	0.416	0.422	0.218	0.111	-0.007	0.379	0.406	0.514	0.449
ESS	0.294	-0.181	1.000	0.372	0.539	0.012	0.187	0.053	0.347	-0.173	0.010	-0.073	-0.211	0.188	0.139	0.113	0.142	0.147
PSQI	0.155	0.015	0.372	1.000	0.653	-0.260	-0.193	-0.039	0.391	0.198	0.074	0.214	0.168	-0.102	-0.004	0.170	-0.106	-0.004
AIS	0.141	-0.026	0.539	0.653	1.000	0.061	-0.057	0.193	0.651	0.086	0.033	0.035	-0.022	0.078	-0.025	0.142	0.141	0.094
melatonina	0.115	0.162	0.012	-0.260	0.061	1.000	-0.110	0.289	-0.026	-0.186	0.174	0.119	0.147	-0.048	0.452	0.399	0.204	0.064
IL-6	-0.079	-0.180	0.187	-0.193	-0.057	-0.110	1.000	-0.270	-0.211	-0.491	-0.457	-0.074	-0.098	0.408	-0.559	-0.399	-0.201	-0.128
CRP	0.280	0.800	0.053	-0.039	0.193	0.289	-0.270	1.000	0.330	0.289	0.410	0.285	0.174	0.050	0.440	0.515	0.477	0.392
glukoza	0.346	0.239	0.347	0.391	0.651	-0.026	-0.211	0.330	1.000	0.279	0.095	0.145	0.121	0.244	0.361	0.271	0.008	0.111
insulina	0.014	0.416	-0.173	0.198	0.086	-0.186	-0.491	0.289	0.279	1.000	0.160	-0.055	-0.172	-0.017	0.120	0.086	0.353	0.258
TG	0.198	0.422	0.010	0.074	0.033	0.174	-0.457	0.410	0.095	0.160	1.000	0.287	0.033	-0.432	0.305	0.309	0.460	0.625
TChol	0.727	0.218	-0.073	0.214	0.035	0.119	-0.074	0.285	0.145	-0.055	0.287	1.000	0.913	0.027	0.311	0.728	0.378	0.462
LDL-Chol	0.680	0.111	-0.211	0.168	-0.022	0.147	-0.098	0.174	0.121	-0.172	0.033	0.913	1.000	-0.031	0.344	0.732	0.206	0.238
HDL-Chol	-0.106	-0.007	0.188	-0.102	0.078	-0.048	0.408	0.050	0.244	-0.017	-0.432	0.027	-0.031	1.000	0.009	-0.177	-0.150	-0.221
GGTP	0.296	0.379	0.139	-0.004	-0.025	0.452	-0.559	0.440	0.361	0.120	0.305	0.311	0.344	0.009	1.000	0.689	0.328	0.418
ALP	0.657	0.406	0.113	0.170	0.142	0.399	-0.399	0.515	0.271	0.086	0.309	0.728	0.732	-0.177	0.689	1.000	0.442	0.439
AST	0.270	0.514	0.142	-0.106	0.141	0.204	-0.201	0.477	0.008	0.353	0.460	0.378	0.206	-0.150	0.328	0.442	1.000	0.789
ALT	0.417	0.449	0.147	-0.004	0.094	0.064	-0.128	0.392	0.111	0.258	0.625	0.462	0.238	-0.221	0.418	0.439	0.789	1.000

Tab. 16: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wartościami wybranych parametrów na końcu badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Niezależnie od punktu czasowego, w którym wykonywano badanie ankietowe SF-36, większość korelacji między wartościami jego składowych, a pozostałymi parametrami, była ujemna; moc tych korelacji była zazwyczaj średnia (tabela 17, 18). Mimo różnic w istotności statystycznej korelacji, w zależności od wspomnianych punktów czasowych, można dostrzec pewne ogólne zależności. „Poziom aktywności fizycznej” ujemnie korelował z wiekiem (niezależnie od czasu pomiaru), ze stężeniem insuliny na początku badania a na końcu badania – z poziomem glukozy oraz na początku badania z – aktywnością AST, a na końcu badania z aktywnością ALT. Wiek ujemnie korelował ze „sprawnością fizyczną”, „dolegliwościami bólowymi” (niezależnie od czasu pomiaru), „zdrowiem psychicznym” (wyłącznie na początku badania) oraz „funkcjonowaniem społecznym” (wyłącznie pod koniec badania).

Na końcu badania, wszystkie trzy zmienne opisujące jakość snu/bezsenność ujemnie korelowały z „poziomem aktywności fizycznej”, „poziomem aktywności umysłowej” oraz „zdrowiem psychicznym”. Na początku badania, „funkcjonowanie społeczne” oraz „ograniczenie aktywności wynikające z problemów emocjonalnych” ujemnie korelowały ze stopniem bezsenności i jakością snu wyrażonych w skalach PSQI i AIS. Pod koniec badania, te dwa komponenty badania SF-36 ujemnie korelowały ze stopniem senności (ESS). „Ograniczenie aktywności z powodu zdrowia psychicznego” dodatnio korelowało ze stężeniem melatoniny; była to jedyna istotna korelacja dotycząca badania psychometrycznego, w dodatku – występująca wyłącznie na początku badania.

Pojedyncze korelacje dotyczyły zmiennych związanych z poziomem stanu zapalnego. Stężenie CRP było ujemnie skorelowane wyłącznie z „poziomem aktywności fizycznej” (na początku badania) lub „witalnością” (pod koniec badania). Stężenie IL-6 było ujemnie skorelowane z „dolegliwościami bólowymi” (początek badania). Pozostałe korelacje przedstawiono w tabelach: 17 (początek badania) oraz 18 (koniec badania).

Zmienna	SF-36 poziom aktywności fizycznej	SF-36 poziom aktywności umysłowej	SF-36 PF	SF-36 RP	SF-36 BP	SF-36 GH	SF-36 VT	SF-36 SF	SF-36 RE	SF-36 MH
wiek	-0.619	-0.275	-0.691	-0.346	-0.495	0.029	-0.351	-0.342	-0.267	-0.484
BMI	-0.189	-0.065	-0.212	0.027	-0.277	-0.266	-0.187	0.051	-0.028	0.097
ESS	-0.181	-0.214	0.015	-0.157	-0.152	0.096	-0.089	-0.267	-0.227	-0.291
PSQI	-0.162	-0.483	-0.236	-0.173	-0.067	-0.200	-0.269	-0.418	-0.385	-0.528
AIS	-0.109	-0.577	-0.142	-0.167	0.053	-0.245	-0.459	-0.501	-0.523	-0.502
melatonina	0.197	0.183	0.111	0.422	-0.064	-0.025	0.147	0.279	0.189	-0.015
IL-6	-0.275	-0.143	-0.163	0.024	-0.426	-0.233	-0.045	-0.087	-0.104	-0.058
CRP	-0.482	-0.028	-0.399	-0.217	-0.383	-0.008	-0.375	0.010	-0.226	0.040
glukoza	-0.136	-0.201	0.134	-0.145	-0.072	-0.065	-0.364	-0.152	-0.291	-0.276
insulina	-0.583	-0.262	-0.031	-0.382	-0.606	-0.120	-0.372	-0.250	-0.251	-0.094
TG	-0.473	-0.152	-0.359	-0.219	-0.494	0.014	-0.167	-0.103	-0.102	-0.289
Tchol	-0.257	-0.040	-0.336	-0.091	-0.167	0.348	-0.206	0.008	-0.066	-0.391
LDL-Chol	-0.064	0.174	-0.294	0.002	0.007	0.544	0.021	0.165	0.069	-0.207
HDL-Chol	0.174	-0.082	0.142	-0.163	0.463	0.081	-0.059	-0.267	0.015	-0.063
GGTP	-0.294	-0.132	-0.332	-0.148	-0.209	0.078	-0.352	-0.120	-0.320	-0.227
ALP	-0.225	0.046	-0.477	0.030	-0.248	0.100	-0.127	0.157	-0.093	-0.088
AST	-0.436	-0.364	-0.535	-0.161	-0.355	-0.194	-0.378	-0.077	-0.374	-0.510
ALT	-0.365	-0.127	-0.307	-0.089	-0.422	0.061	-0.307	0.091	-0.212	-0.330

Tab. 17: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wskaźnikami kwestionariusza SF-36, a pozostałymi mierzonymi parametrami; analiza dotyczy wartości z początku badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Zmienna	SF-36 poziom aktywności fizycznej	SF-36 poziom aktywności umysłowej	SF-36 PF	SF-36 RP	SF-36 BP	SF-36 GH	SF-36 VT	SF-36 SF	SF-36 RE	SF-36 MH
wiek	-0.539	-0.361	-0.690	-0.101	-0.661	-0.247	-0.249	-0.388	-0.300	-0.289
BMI	-0.101	-0.187	-0.267	0.368	-0.094	-0.132	-0.202	-0.116	-0.283	0.013
ESS	-0.446	-0.508	-0.338	-0.374	-0.259	-0.217	-0.281	-0.562	-0.415	-0.464
PSQI	-0.423	-0.441	-0.134	-0.222	-0.278	-0.295	-0.208	-0.193	-0.266	-0.581
AIS	-0.441	-0.588	-0.107	-0.189	-0.178	-0.536	-0.473	-0.347	-0.324	-0.582
melatonina	0.010	0.078	-0.176	0.058	-0.118	0.039	0.112	-0.014	0.064	0.071
IL-6	0.061	0.170	-0.122	-0.035	0.180	-0.111	0.091	0.261	0.123	0.236
CRP	-0.310	-0.393	-0.435	0.152	-0.134	-0.172	-0.458	-0.434	-0.422	-0.283
glukoza	-0.586	-0.647	-0.365	-0.239	-0.561	-0.272	-0.546	-0.650	-0.459	-0.698
insulina	-0.120	-0.333	0.031	0.199	-0.064	-0.055	-0.391	-0.363	-0.268	-0.160
TG	-0.295	-0.345	-0.332	-0.035	-0.357	0.013	-0.286	-0.521	-0.382	-0.355
TChol	-0.449	0.013	-0.496	-0.099	-0.481	0.127	-0.177	-0.034	0.046	-0.175
LDL-Chol	-0.359	0.202	-0.378	-0.064	-0.441	0.182	-0.019	0.237	0.195	-0.082
HDL-Chol	0.190	-0.096	0.292	-0.022	0.314	0.068	-0.161	-0.091	-0.002	-0.107
GGTP	-0.244	-0.163	-0.187	-0.177	-0.153	0.353	-0.419	-0.282	-0.316	-0.392
ALP	-0.435	-0.094	-0.560	-0.077	-0.376	0.079	-0.281	-0.153	-0.098	-0.298
AST	-0.355	-0.307	-0.300	0.088	-0.166	-0.066	-0.570	-0.340	-0.333	-0.271
ALT	-0.464	-0.362	-0.430	-0.128	-0.294	0.034	-0.674	-0.415	-0.464	-0.306

Tab. 18: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wskaźnikami kwestionariusza SF-36, a pozostałymi mierzonymi parametrami; analiza dotyczy wartości uzyskanych na zakończenie badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Na podstawie analizy korelacji przeprowadzonej wyłącznie między składowymi badaniami SF-36 wykazano (tabela 19 – początek badania, tabela 20 – koniec badania), że wiele par zmiennych cechuje istotna (w niektórych przypadkach – silna), dodatnia korelacja. Obserwacja ta może wskazywać na duże powiązanie tych komponent ze sobą – odpowiedź na pewne pytania dotyczące jednej komponenty wynikać mogą z poglądów/odczuć dotyczących innego zagadnienia, objętego tym samym badaniem. Doskonałym przypadkiem takiej zależności jest „poziom aktywności fizycznej”, który skorelowany był, zależnie od czasu pomiaru, z większością (początek badania) lub nawet – ze wszystkimi (koniec badania) pozostałymi komponentami badania SF-36. Innymi zmiennymi skorelowanymi z dużą ilością parametrów SF-36 na początku badania były: „poziom aktywności umysłowej”, „witalność”, „funkcjonowanie społeczne” oraz „ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych”. Pod koniec badania można zaobserwować mniejsze skorelowanie „witalności” z pozostałymi zmiennymi – między innymi na rzecz „zdrowia psychicznego”, które (w odniesieniu do początku badania) było dodatkowo skorelowane z „poziomem aktywności fizycznej” oraz „dolegliwościami bólowymi”. Obie zmienne („witalność” oraz „zdrowie psychiczne”) były, niezależnie od czasu pomiaru, dodatnio skorelowane.

Duża ilość powiązań między badanymi zmiennymi, ograniczona małą licznoscą badanej próby populacyjnej (co niesie za sobą niemożność użycia metod wielowymiarowych do analizy statystycznej) uniemożliwia wysnucie większej ilości informacji uzyskanych w badaniu.

Zmienna	SF-36 poziom aktywności fizycznej	SF-36 poziom aktywności umysłowej	SF-36 PF	SF-36 RP	SF-36 BP	SF-36 GH	SF-36 VT	SF-36 SF	SF-36 RE	SF-36 MH
SF-36 poziom aktywności fizycznej	1.000	0.428	0.585	0.738	0.801	0.206	0.599	0.371	0.530	0.352
SF-36 poziom aktywności umysłowej	0.428	1.000	0.240	0.370	0.318	0.534	0.561	0.840	0.812	0.739
SF-36 PF	0.585	0.240	1.000	0.447	0.312	0.209	0.227	0.057	0.340	0.293
SF-36 RP	0.738	0.370	0.447	1.000	0.325	0.043	0.392	0.371	0.519	0.309
SF-36 BP	0.801	0.318	0.312	0.325	1.000	0.247	0.378	0.244	0.307	0.267
SF-36 GH	0.206	0.534	0.209	0.043	0.247	1.000	0.198	0.119	0.355	0.135
SF-36 VT	0.599	0.561	0.227	0.392	0.378	0.198	1.000	0.555	0.596	0.402
SF-36 SF	0.371	0.840	0.057	0.371	0.244	0.119	0.555	1.000	0.609	0.741
SF-36 RE	0.530	0.812	0.340	0.519	0.307	0.355	0.596	0.609	1.000	0.550
SF-36 MH	0.352	0.739	0.293	0.309	0.267	0.135	0.402	0.741	0.550	1.000

Tab. 19: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisujących monotoniczną kowariancję między wskaźnikami SF-36 zmierzonymi na początku badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Zmienna	SF-36 poziom aktywności fizycznej	SF-36 poziom aktywności	SF-36 PF	SF-36 RP	SF-36 BP	SF-36 GH	SF-36 VT	SF-36 SF	SF-36 RE	SF-36 MH
SF-36 poziom aktywności fizycznej	1.000	0.660	0.684	0.596	0.817	0.427	0.380	0.534	0.611	0.544
SF-36 poziom aktywności umysłowej	0.660	1.000	0.373	0.355	0.456	0.562	0.573	0.807	0.841	0.752
SF-36 PF	0.684	0.373	1.000	0.125	0.681	0.449	0.248	0.379	0.337	0.197
SF-36 RP	0.596	0.355	0.125	1.000	0.389	0.158	0.007	0.196	0.462	0.318
SF-36 BP	0.817	0.456	0.681	0.389	1.000	0.294	0.069	0.474	0.385	0.400
SF-36 GH	0.427	0.562	0.449	0.158	0.294	1.000	0.261	0.207	0.343	0.237
SF-36 VT	0.380	0.573	0.248	0.007	0.069	0.261	1.000	0.431	0.458	0.632
SF-36 SF	0.534	0.807	0.379	0.196	0.474	0.207	0.431	1.000	0.641	0.557
SF-36 RE	0.611	0.841	0.337	0.462	0.385	0.343	0.458	0.641	1.000	0.604
SF-36 MH	0.544	0.752	0.197	0.318	0.400	0.237	0.632	0.557	0.604	1.000

Tab. 20: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisujących monotoniczną kowariancję między wskaźnikami SF-36 zmierzonymi pod koniec badania.

Wartości zaznaczone kolorem świadczą o istotności statystycznej ($p < 0.05$). Kolor oraz jego intensywność stanowiły skalę ciągłą zależną od wartości współczynnika ρ Spearmana: od ciemnoczerwonego (wartość -1) przez biały (wartość 0) po ciemnozielony (wartość 1)

Podsumowanie wyników badań

Poniżej zaprezentowano uzyskane przez nas wyniki oraz korelacje istotne statystycznie:

- Istnieje silna korelacja dodatnia (z końcem badania) pomiędzy glikemią na czczo a poziomem nasilenia bezsenności (AIS),
- Osoby z nadmierną masą ciała charakteryzuje niższe stężenie frakcji cholesterolu HDL,
- Osoby z nadmierną masą ciała charakteryzuje wyższe stężenie GGTP,
- Osoby z nadmierną masą ciała charakteryzuje wyższy poziom stanu zapalnego (CRP, Il-6),
- Istnieje silna lub bardzo silna dodatnia korelacja pomiędzy podwyższonym BMI i stanem zapalnym,
- Pracowników zmianowych charakteryzuje większe nasilenie bezsenności niż osoby pracujące za dnia,
- Suplementacja melatoniną przyczynia się do ograniczenia występowania bezsenności u pracowników zmianowych,
- Suplementacja melatoniną przyczynia się do poprawy jakości snu u pracowników zmianowych,
- Istnieje silna lub bardzo silna korelacja dodatnia pomiędzy nasileniem bezsenności (AIS) a jakością snu (PSQI).

5. Ograniczenia w realizacji badania

W trakcie realizacji badania napotkano na szereg trudności, które były związane przede wszystkim z rekrutacją osób do badania (badanie interwencyjne) oraz zróżnicowanymi czynnikami mogącymi wpływać na zaburzenia snu i stan zapalny, które wykaczały poza kompetencje badacza.

Rekrutacja uczestników do badania o charakterze eksperymentalnym zbiegła się z początkiem pandemii a samo badanie miało miejsce w czasie pandemii SARS-CoV-2. Wstępnie założono, że osoby rekrutowane do badania to pielęgniarki zatrudnione w systemach jedno i wielozmianowym, pracujące w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu. Jednak pandemia spowodowała wiele zmian chociażby z powodu mobilizacji kadr medycznych do pracy na oddziałach dedykowanych pacjentom z zakażeniem oraz w szpitalu tymczasowym, tzw. „covidowym”, a także ograniczeniami dotyczącymi kontaktów osobistych. Nie bez znaczenia były także zachorowania personelu, kwarantanny i izolacje.

- znaczna część osób pragnących uczestniczyć w badaniu, ze względu na stres jaki u nich wystąpił z powodu pandemii, nie mogła zostać zakwalifikowana gdyż stan ten miałby wpływ na uzyskane wyniki.

- proces rekrutacji badanych ulegał znacznemu wydłużeniu.

- bardzo częste zmiany grafików pracy uniemożliwiały stawienie się na umówione wizyty kontrolne i badania.

- zaburzenia w zakresie funkcjonowania organizmu, z powodu przebytej infekcji, powodowały niemożność zakończenia badania (zaburzenia jakości snu i życia).

W przebiegu badania wszyscy z zakwalifikowanych uczestników doświadczyli znacznego stresu, zagrożenia życia i/lub zdrowia swojego i najbliższych osób, przemęczenia oraz nadmiernego obciążenia obowiązkami zawodowymi co miało istotny wpływ na wartości badanych parametrów stanu zapalnego a także jakość snu i życia.

6. Dyskusja

Badając osoby wykonujące pracę o charakterze zmianowym postanowiono sprawdzić czy suplementacja egzogennej melatoniny wpływa na zmiany jakości snu, jakości życia, poziom markerów stanu zapalnego oraz wybranych parametrów biochemicznych krwi.

W tabeli przedstawionej poniżej zebrano najistotniejsze, zaobserwowane w badaniu korelacje o mocy silnej lub bardzo silnej.

Parametr	Początek badania	Koniec badania
Korelacja dodatnia CRP : BMI	0,844	0,8
Korelacja dodatnia AIS : PSQI	0,809	0,653
Korelacja dodatnia glikemia na czczo : AIS	n.s.	0,651

n.s. – brak istotności statystycznej

Tab. 21: Najistotniejsze, zaobserwowane w badaniu korelacje o mocy silnej lub bardzo silnej.

Zaobserwowane dodatnie korelacje świadczą o wzroście poziomu CRP wraz ze wzrostem BMI, wyższym poziomie bezsenności mierzonym za pomocą kwestionariusza AIS przy wyższej punktacji (świadczącej o niższej jakości snu) w ocenie kwestionariusza PSQI oraz wyższej glikemii na czczo u osób cierpiących na bezsenność

Zaobserwowaliśmy bardzo silną (na początku badania) i silną (na koniec badania) korelację dodatnią pomiędzy poziomem CRP i wartością BMI, dokumentując statystycznie istotnie wyższe stężenie białka CRP u osób z wysokim wskaźnikiem masy ciała, co jest zgodne z aktualnymi danymi na ten temat. Wykazano także, że wartość BMI na początku badania była istotnie statystycznie zależna od poziomu lipoprotein HDL w surowicy oraz aktywności GGTP w surowicy. Istotnie wyższe wartości GGTP i CRP obserwowano u osób z wysokim BMI. Jednocześnie w tej grupie badanych zauważono tendencję do niższego stężenia HDL-cholesterolu w surowicy. Na końcu badania nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu frakcji lipoprotein HDL w surowicy oraz aktywności GGTP pomiędzy grupami z prawidłowym i podwyższonym BMI. Zaobserwowano jednak utrzymywanie się `cji do istotnie wyższej (ponad 3-krotnie) wartości medialnej poziomu białka CRP w surowicy u osób z nadmierną masą ciała. Analiza różnic wartości między końcem a początkiem badania ujawniła istotnie (ponad dwukrotnie) wyższy poziom Il-6 u osób z BMI powyżej 25kg/m².

Informacje te potwierdzają, dokumentowany wielokrotnie, podniesiony poziom markerów stanu zapalnego w organizmie osób z nadmierną masą ciała co wynika również z cytowanych badań [155-157].

Arnardottir i wsp. udokumentowali istotnie wyższe poziomy Il-6 i białka CRP, zależnie od występowania otyłości, u osób z rozpoznany obturacyjnym bezdechem sennym (OSA, ang. obstructive sleep apnea) [158].

Otyłość (BMI >35kg/m²) jest czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko rozwoju OSA [159]. Pomimo wstępnych założeń prezentowane badanie nie obejmowało diagnostyki OSA, łącznie z prowadzeniem badań polisomnograficznych (PSG) u wszystkich badanych – ze względu jednak na sytuację epidemiologiczną oraz zmianę funkcjonowania jednostek klinicznych przebieg projektu badawczego musiał ulec zmianie, na co uzyskaliśmy zgodę Prorektora d.s. Nauki UMW. Uzyskane w toku badań obserwacje są zbieżne z doniesieniami innych autorów.

W badaniu podwyższony poziom glikemii na czczo silnie korelował z poziomem bezsenności mierzonym na podstawie kwestionariusza AIS (na końcu badania). W przeglądzie mechanizmów patofizjologicznych wpływu melatoniny na przebieg otyłości Genario i wsp. podkreślają istotną rolę tego hormonu w homeostazie glukozy poprzez modulację aktywności białej i brązowej tkanki tłuszczowej, aktywności mitochondriów oraz metabolizm lipidów [160].

Wysoki poziom bezsenności, zazwyczaj jest silnie powiązany z gorszą jakością snu i upośledzoną produkcją melatoniny [161], które dotyczą pracowników zmianowych ze względu na zaburzenie rytmów dobowych [162], co może przyczyniać się do wzrostu poziomu glikemii i ryzyka zaburzeń homeostazy glukozowo-insulinowej. W przypadku prezentowanego badania nie zaobserwowano istotnych zmian poziomu glukozy i insuliny pod wpływem suplementacji melatoniną, jednak ze względu na bardzo dynamicznie zmieniającą się sytuację epidemiologiczną oraz dużą ilość czynników zakłócających funkcjonowanie organizmu, niezależnych od protokołu badania, możemy przypuszczać, że zauważalne zmiany mogły by wystąpić w perspektywie dłuższego czasu. Prowadzone dotychczas eksperymenty, z użyciem melatoniny do celów modulacji przemian metabolicznych, oparte były o protokoły trwające nawet do 12 miesięcy z użyciem znacznie wyższej jej dawki (do 20 mg/d) [160].

Udowodniono, że rozwój cukrzycy typu 2 jest długotrwały i wynika z przewlekłego stanu hiperglikemii. W niniejszym badaniu zaobserwowano silną korelację bezsenności z wyższymi

poziomami glikemii wśród uczestników. Wartą podkreślenia kwestią jest fakt, że długotrwała bezsenność przyczyniać się może do przewlekłej hiperglikemii i wzrostu ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Stwierdzenie to nie pozostaje w opozycji do dotychczasowych doniesień naukowych. Jedną z prac Le Blanca z 2018 roku, dokumentuje, że w grupie osób ze stanem przedcukrzycowym (n=81233), cierpiącej na bezsenność (n=24146 – 29,7%) podczas 4,3-letniego okresu obserwacji i wykluczeniu „klasycznych” czynników ryzyka, wystąpiło o 28% większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 niż u tych bez współwystępującej bezsenności. Ryzyko nie ulegało zmianie nawet po skorygowaniu analizy o wyjściowy poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C) i glikemii na czczo [163].

Lin i wsp., analizując dane z Krajowej Bazy Danych Ubezpieczeń Zdrowotnych Tajwanu obejmujące lata 2001-2010, zaobserwowali, że ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest istotnie wyższe u pacjentów ze współwystępującą bezsennością niż u śpiących prawidłowo (34,7 przypadków na 1000 osobo-lat wśród osób z bezsennością vs 24,3 przypadki n na 1000 osobo-lat, skorygowany współczynnik ryzyka 1,16). Szczególnie zauważalna tendencja występowała u osób poniżej 40 r.ż. (skorygowany współczynnik ryzyka 1,31). Wzrost ryzyka zależny był od czasu występowania bezsenności. W przypadku pacjentów u których bezsenność trwała <4 lat ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 szacowano na 1,14 a gdy sięgała 4-8 lat - na 1,38, a w przypadku gdy bezsenność trwała ponad 8 lat – 1,51 [164].

Dla łatwiejszego zapamiętania powyższych analiz przedstawiono wartości wybranych istotnych statystycznie parametrów, zaobserwowane na początku i na końcu badania lub różnic wartości pomiędzy końcem a początkiem badania, w zależności od BMI.

Zmienna	Nadwaga/otyłość	Prawidłowe BMI	p
HDL-Chol [mg/dl]	{52.00; 57.00; 60.00}	{61.00; 65.50; 68.00}	0.0200
GGTP [U/l]	{14.00; 28.00; 31.00}	{12.00; 13.00; 18.00}	0.0200
CRP [mg/l]	{2.25; 3.85; 7.73}	{0.36; 0.68; 1.41}	0.0016
CRP [mg/l] {k}	{2.11; 3.09; 5.49}	{0.42; 0.89; 1.49}	0.0143
IL-6 [pg/ml] {k - p}	{-2.07; -1.86; -0.88}	{-1.11; -0.70; 0.50}	0.0300

Tab. 22: Wartości wybranych istotnych statystycznie parametrów, zaobserwowane na początku i na końcu badania lub różnic wartości pomiędzy końcem a początkiem badania, w zależności od BMI.

Dane przedstawiono jako {1. kwartyl; mediana; 3. kwartyl}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Ważnym efektem przedstawionego badania, o wykazanej istotności statystycznej, był wyraźnie większy spadek poziomu bezsenności w grupie stosującej suplementację melatoniną. Na poziomie granicy istotności statystycznej (tendencji statystycznej) wykazano zmiany w poziomie jakości snu mierzonej przy pomocy kwestionariusza PSQI. Z badania wynika, że suplementacja w istotny sposób może przyczynić się do ograniczenia występowania bezsenności poprzez zauważalną i istotną, nie tylko statystycznie, ale też klinicznie poprawę jakości snu. Ponadto analiza nie obejmująca wyłączenia osób pracujących zmianowo i suplementujących melatoninę pozwoliła na uzyskanie istotnej statystycznie redukcji odczuwania bezsenności mierzonej przy pomocy kwestionariusza AIS. W przypadku badania osób pracujących zmianowo lub nie zmianowo, nie przyjmujących melatoniny, istotność nie została wykazana. Uczestnicy z obu grup zostali poinstruowani w taki sam sposób istotność zasadach higieny snu, a czynnikiem różnicującym był przyjmowany, lub nie, hormon. Zaobserwowana zależność może więc dodatkowo sugerować istotny wpływ suplementacji melatoniną na zmniejszenie występowania bezsenności. Omawiane wyniki zestawiono w poniższych tabelach, które obejmują wartości parametrów istotnych statystycznie i na granicy istotności statystycznej, z końca badania lub w odniesieniu do wartości początkowych, w zależności od suplementacji melatoniną, przeprowadzanej u osób pracujących zmianowo. Przedstawiono również zmienność wewnątrzsobniczą wartości parametrów oceny snu, istotnych statystycznie, w grupie suplementującej melatoninę oraz zmiany wartości uzyskanych z analizy kwestionariusza AIS w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy) z lub bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.

Zmienna	Brak suplementacji (n = 10)	Suplementacja (n = 9)	p
AIS {k - p}	{-2; -1; 3}	{-6; -5; -2}	0.0315
PSQI {k - p}	{-1; 1; 1}	{-5; -2; -1}	0.0503
GGTP [U/l] {k}	{11.00; 11.00; 15.00}	{15.00; 18.00; 27.00}	0.0401

Tab. 23: Wartości wybranych parametrów istotnych statystycznie i na granicy istotności statystycznej, z końca badania lub w odniesieniu do wartości początkowych.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {k} – wartości związane z końcem badania; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Zmienna	Początek badania	Koniec badania	p
PSQI {p}	{5.0; 8.0; 10.0}	{3.0; 4.0; 6.0}	0.0152
AIS {p}	{5.0; 9.0; 12.0}	{3.0; 6.0; 6.0}	0.0077

Tab. 24: Zmienność wewnątrzsobnicza wartości parametrów oceny snu, istotnych statystycznie, w grupie suplementującej melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}

Zmienna	Praca niezmiannowa (n=10)	Praca zmiannowa (n=19)	p
Bez wyłączenia osób pracujących zmiannowo, suplementujących melatoninę			
AIS {k - p}	{-1; 0; 2}	{-5; -2; -1}	0.0452
Z wyłączeniem osób pracujących zmiannowo, suplementujących melatoninę			
AIS {k - p}	{-1; 0; 2}	{-2; -1; 3}	0.6607

Tab. 25: Zmiany wartości uzyskanych z analizy kwestionariusza AIS w zależności od trybu pracy (zmiannowy/niezmiannowy) z lub bez wyłączenia osób pracujących zmiannowo, suplementujących melatoninę.

Dane przedstawiono jako {1. kwartył; mediana; 3. kwartył}; {k - p} – różnica wartości między końcem, a początkiem badania.

Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS)

Wartość medialna mierzona za pomocą AIS wynosiła w momencie rozpoczęcia projektu badawczego 8 - u osób nie zakwalifikowanych do grupy przyjmującej melatoninę i 9 - w grupie osób u których podano hormon szyszynki. W okresie badania zaobserwowano istotną redukcję występowania bezsenności u wszystkich pracowników zmianowych, z zauważalnie większą redukcją punktacji AIS w grupie stosującej suplementację.

W toku analizy zmienności wewnątrzsobniczej nie odnotowano istotnego spadku wartości medialnej dla parametrów kwestionariusza AIS w grupie bez suplementacji, obserwując istotny spadek w grupie przyjmującej suplementację ($p=0,0077$) – do wartości 6 punktów z początkowej liczby 9.

W badaniach Kurdi i Muthukalai, prowadzonych z udziałem pacjentów onkologicznych, podczas których interwencja trwała 14 dni, a dawka melatoniny była taka sama, uzyskano podobne efekty. U pacjentów stosujących suplementację melatoniną zaobserwowano istotną redukcję bezsenności, mierzoną za pomocą kwestionariusza AIS. Autorzy podkreślają wyższą istotność oraz zauważalnie większy efekt w czasie drugiego tygodnia stosowania hormonu szyszynki. Analiza wewnątrzsobnicza pozwoliła ocenić poprawę snu na poziomie 19,91% w ciągu pierwszego tygodnia, 33,24% w ciągu 2 tygodnia i 46,53% na przestrzeni 2 tygodni trwania eksperymentu [165].

Skuteczność melatoniny, stosowanej w połączeniu z innymi składnikami (1mg melatoniny, 175mg liposomalnego tlenku magnezu, 10mg witaminy B6, 16mcg witaminy B12, 600mcg Extrafolate-s – soli wapniowej kwasu lewomefoliowego,) zaobserwował zespół Djokica i wsp. badając 30 pacjentów ze zdiagnozowaną bezsennością. Stosowanie wspomnianego kompleksu przez 3 miesiące pozwolił na redukcję poziomu bezsenności, mierzonej przy pomocy wskaźników kwestionariusza AIS, z poziomu średniej punktacji $14,93 \pm 3.778$ do punktacji 10.50 ± 4.21 ($p=0,000$) [166].

Również Adamczyk-Sowa i wsp., prowadząc badania z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. sclerosis multiplex – SM) zaobserwowali istotną poprawę snu po wprowadzeniu suplementacji melatoniną. Pacjentom ($n=102$ pacjentów z SM i 20 osób w grupie kontrolnej) ordynowano 5 mg hormonu przez okres 90 dni. W badanej grupie, bezsenność zaobserwowano u pacjentów przyjmujących odpowiednio: interferon-beta-1B,

octan glatirameru i mitoksantron. Po okresie suplementacji uzyskano istotną poprawę w grupach stosujących octan glatirameru i mitoksantron, osiągając odpowiednio $5,25 \pm 1,14$ punktu w skali AIS (wyjściowo $8,45 \pm 2,07$) i $7,08 \pm 2,39$ punktu w skali AIS (wyjściowo $11,1 \pm 3,25$) ($p < 0,05$) [167].

Inną, badaną grupą pacjentów, u których zaobserwowano korzystny wpływ melatoniny na redukcję występowania bezsenności były osoby cierpiące na choroby przyzębia. El-Sharkawy i wsp. w projekcie, obejmującym 38 pacjentów i 36 osób w grupie kontrolnej (otrzymującej placebo), stosowali dawki melatoniny na poziomie 10 mg dziennie. Zaobserwowano istotną redukcję poziomu bezsenności, mierzoną za pomocą kwestionariusza AIS, w grupie stosującej melatoninę [168].

Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Oceny Jakości Snu Pittsburgh (PSQI)

W badaniu, analizując zmienności wewnątrzsobnicze, u osób przyjmujących suplementację melatoniną zaobserwowano że istotnej poprawie uległa jakość snu mierzona przy użyciu kwestionariusza PSQI ($p=0,0152$). Początkowa mediana punktacji PSQI w grupie suplementowanej wynosiła 8, po okresie suplementacji natomiast uległa redukcji do wartości 4. Należy podkreślić, że wartością progową pozwalającą odróżniać osoby śpiące „dobrze” od śpiących „złe”, w przypadku interpretacji punktacji kwestionariusza PSQI była wartość 5.

Uzyskanie wyniku punktowego powyżej 5 (6 lub więcej), prócz możliwości odróżnienia osób o dobrej lub złej jakości snu, pozwala zidentyfikować także osoby cierpiące na ciężkie zaburzenia snu na podstawie co najmniej dwóch komponent kwestionariusza lub zaburzenia o średnim nasileniu w oparciu o trzy komponenty [169, 170].

Uzyskane wyniki dowodzą, że istotnej poprawie uległa jakość snu osób suplementowanych. Wyniki uzyskane na końcu badania pozwalają zakwalifikować osoby badane do śpiących „dobrze”, nie cierpiących na bezsenność, podczas gdy w momencie przystępowania do projektu ich sen był określony jako „zły”, a same osoby jako cierpiące na bezsenność.

Badanie Grima i wsp., prowadzone z udziałem pacjentów po urazowym uszkodzeniu mózgu (TBI - traumatic brain injury) również pozwoliły zaobserwować subiektywną poprawę jakości snu dzięki suplementacji melatoniną. Badaniem objęto 33 pacjentów u których zastosowano 2 mg długo uwalnianej melatoniny, podawanej przez 4 tygodnie. Różnica wyników kwestionariusza PSQI pomiędzy grupą z placebo, a stosującą melatoninę wynosiła 1,79pkt ($p<0,0001$) [171].

Altiparmak i wsp. stosując melatoninę przez okres 30 dni, w dawce 3 mg, u 80 pacjentów z bólem neuropatycznym cierpiącym na nadmierną senność w przebiegu terapii gabapentyną (900 mg), zaobserwowali redukcję punktacji PSQI w obu grupach (przyjmujących melatoninę lub placebo), z różnicą pomiędzy nimi na poziomie granicznej istotności statystycznej ($p=0,566$) [172].

Kim i wsp. oceniając wpływ suplementacji melatoniną (2 mg hormonu przyjmowane przed snem każdego dnia przez 6 tygodni) u osób w wieku 55 lat i starszych cierpiących z powodu

bezsenności, zaobserwowali istotną poprawę jakości snu ($p = 0,01$), wyrażaną za pomocą subiektywnego kwestionariusza PSQI. Odnotowana poprawa wynosiła 3 pkt. Uzyskano redukcję średniej oceny z 11 do 8 punktów. Grupa kontrolna nie uzyskała istotnych zmian w poziomie jakości snu [173].

Jedna z najnowszych meta-analiz obejmujących ocenę wpływu suplementacji melatoniny na jakość snu, opublikowana w styczniu 2022 przez Fatemeh i wsp. obejmowała 23 prace RCT (Randomized Controlled Trial). Wykazano, że suplementacja melatoniną może w istotny sposób ($p = 0,000$) przyczynić się do poprawy jakości snu, mierzonej przy pomocy kwestionariusza PSQI (obniżenie wartości końcowej o 1,24pkt). Analiza podgrup pozwoliła na obserwację poprawy o 2,2 pkt u chorych ze schorzeniami układu oddechowego, 2,74 pkt u pacjentów z chorobami metabolicznymi oraz o 0,67 pkt u osób z zaburzeniami snu. Suplementacja melatoniną okazała się nie być istotna w poprawie snu osób cierpiących na zaburzenia psychiczne i neurodegeneracyjne oraz inne, nie wymienione powyżej [174].

Meta-analiza z przeglądem systematycznym Ma i wsp. z roku 2022, obejmująca prace dokumentujące próby zastosowania melatoniny u pacjentów z chorobą Parkinsona i zaburzeniami snu również wspiera pogląd o możliwości poprawy jakości snu poprzez suplementację hormonem szyszynki. Dwie z prac włączonych do analizy traktowały o pomiarze jakości snu z użyciem PSQI. Poprawa jakości snu skutkowała ograniczeniem punktacji PSQI o średnio 2,19 ($p=0,001$) [175].

Podobne wnioski wyciągnął zespół Hsu, po przeprowadzeniu pilotażowej próby krzyżowej z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym ($n=30$), otrzymujących melatoninę (dawka wzrastająca 0,5-3 mg) lub placebo. W 1 komponencie kwestionariusza PSQI, oceniającej jakość snu, w przypadku stosowania melatoniny zaobserwowano redukcję istotną statystycznie ($-0,3$, $p=0,07$) [176].

Sadeghniaat-Haghighi i wsp. oceniali skuteczność terapii melatoniną u pracowników zmianowych cierpiących na trudności w zasypianiu. W celu identyfikacji osób z trudnościami z zasypianiem autorzy posługiwali się kwestionariuszem PSQI oraz skalą nasilenia bezsenności (ISI, ang. *Insomnia Severity Index*). Spośród 295 osób badanych, 103 cierpiało z powodu problemów z zasypianiem. Spośród 50 przypadkowo wybranych osób 39 ukończyło eksperyment, polegający na przyjmowaniu 3 mg melatoniny 30 min przed udaniem się na spoczynek przez 3 dni, po których następował okres 2 tygodniowego „washoutu”. Badanie było krzyżowe, randomizowane, podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo. Jako

elementu obiektywnego pomiaru używano zegarków z aktygrafem, marki Somnowatch. Przyjmowanie melatoniny pozwoliło na poprawę efektywności snu z 82,1 do 85,5%, a także skrócenie latencji snu z 0,27 h do 0,20 h. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w całkowitym czasie snu oraz czuwaniu wtrąconym – czuwaniu występującym po zaśnięciu, jednak przed ostatecznym obudzeniem się rano (WASO, ang. wakening after sleep onset) [177]. Nie powinno być to zaskoczeniem, gdyż dokumentowano już, że pacjenci z bezsennością mogą nie wiązać długości czasu snu (prawidłowym lub wydłużonym względem normatywnego) z poziomem regeneracji (np. sen długi nieregenerujący) [178].

Potencjał poprawy jakości snu, dzięki melatoninie, powinien być uznawany za wyjątkowo istotny właśnie wśród pracowników wykonujących obowiązki zawodowe w systemie zmianowym. Udokumentowano, że ryzyko słabej jakości snu u pracowników zmianowych jest o 198% wyższe aniżeli u tych wykonujących swoje obowiązki w ciągu dnia (współczynnik ryzyka= 2,98). Analiza obejmowała 424 pracowników w wieku powyżej 21 lat i opierała się o dane pochodzące z kwestionariusza PSQI. Za punkt odcięcia (dobra vs zła jakość snu) przyjęto wartość punktową 5 [179]. Inna z prac dokumentuje znaczne pogorszenie jakości życia wśród pracowników zmianowych i wiąże to głównie z pogorszeniem jakości snu, mierzoną według kwestionariusza PSQI [180].

Jednocześnie nie można wnioskować o możliwości poprawy jakości snu poprzez stosowanie żywności bogatej w melatoninę. Bae i wsp. w badaniu z użyciem wysoko-melatoninowego mleka (zawartość melatoniny 10-krotnie wyższa od konwencjonalnego odpowiednika, t.j. 10-40 ng/l, n= 91, 44 osoby przyjmowały „mleko melatoninowe”), podawanego uczestnikom w ilości 500 ml/d przez 2 tygodnie, nie zaobserwowali istotnej statystycznie różnicy w zmianach punktacji skali PSQI pomiędzy grupą eksperymentalną a placebo (przyjmującą „zwykłe” mleko). Po 2 tygodniach picia mleka „klasycznego” lub wzbogacanego w melatoninę, również nie zaobserwowano istotnych zmian w skali ESS. Redukcja punktacji PSQI wystąpiła w obu grupach (mleko zwykłe – z 9.47 ± 2.51 do 1.47 ± 2.81 , mleko melatoninowe z 9.66 ± 2.63 do 1.89 ± 2.71 , $p = 0,503$) [181].

Analiza wyników uzyskanych na podstawie kwestionariusza Skali Senności Epworth (ESS)

Badanie Grima i wsp. z udziałem osób z TBI pozwoliło na obserwację, że przyjmowanie melatoniny na przestrzeni 4 tygodni nie przyczynia się do istotnego spadku odczuwanej senności w ciągu dnia, mierzonej za pomocą kwestionariusza ESS (szacowany efekt leczenia - 0,17, $p=0,15$) [171].

Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych, wykazując brak wpływu suplementacji melatoniną na odczuwaną senność ($p=1,0$).

Meta-analiza Ma i wsp. obejmująca doświadczenia z udziałem pacjentów z chorobą Parkinsona obejmowała 5 prac z użyciem kwestionariusza ESS w których stosowano melatoninę celem ograniczenia odczuwanej senności za dnia [175]. W żadnej z prac (dawki 5 lub 50 mg stosowane przez 2 tygodnie [182], dawki 3 mg stosowane przez 4 lub 6 tygodni [183], dawki 25 mg stosowane przez 3 miesiące [184], dawki 2 mg melatoniny wolno uwalnianej stosowane przez 4 tygodnie [185]) - nie odnotowano istotnej statystycznie redukcji senności mierzonej za pomocą ESS.

Bae i wsp. opierając protokół badania o porównanie wyników po spożyciu przez 2 tygodnie mleka „klasycznego” lub wzbogacanego melatoniną, również nie zaobserwowali istotnych zmian w skali ESS [181].

Podobne wyniki osiągnięto w grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, stosującym melatoninę w dawce 0,5-3 mg - nie zaobserwowano redukcji senności w ciągu dnia ($p = 0,92$) [176].

Odmienne rezultaty zaobserwowali Altiparmak i wsp, stosując melatoninę u pacjentów z nadmierną sennością w przebiegu terapii gabapentyną. Redukcja odczuwanej senności, mierzonej przy pomocy kwestionariusza ESS, była istotna statystycznie ($p = 0,002$), a średni poziom punktacji spadł z 7.85 ± 1.33 w dniu rozpoczęcia badania do 3.60 ± 0.96 po 30 dniach suplementacji 3 mg melatoniny. Należy podkreślić jednak, że w tym wypadku senność była wynikiem działań niepożądanych związanych z terapią podstawową, a nie wynikiem pierwotnych problemów ze snem, a suplementacja melatoniną przyczyniła się do ograniczenia senności, bez jednoczesnego istotnego wpływu na jakość snu [172].

Redukcja senności u pracowników zmianowych, w celu poprawy uważności i wydajności psychomotorycznej w czasie czuwania jest dobrze udokumentowana dzięki badaniom dotyczącym stosowania kofeiny i niskich dawek amfetaminy, co prowadzi jednak do tolerancji i możliwego uzależnienia [186].

Jednym z proponowanych rozwiązań dla poprawy uważności psychomotorycznej jest spożywanie dwóch puszek (po 250ml) napoju energetycznego zawierających po 80 mg kofeiny, 1000 mg tauryny oraz 600 mg glukuronolatonu w godzinach 1:30 i 5:30 podczas pracy w porze nocnej. Takie zabiegi minimalizują senność i poprawiają uważność w nocy, przyczyniają się jednak do spadku czasu trwania snu oraz pogorszenia jego jakości [186]. Kwestia możliwej neutralizacji negatywnego wpływu wspomnianych zabiegów pobudzających, dzięki suplementacji melatoniną, powodującą poprawę jakości snu, nie została dotychczas zbadana.

Wpływ suplementacji melatoniną na jakość życia

W pracy Grima i wsp. zaobserwowano, że przewlekła (4-tygodniowa) suplementacja długo uwalnianą melatoniną w dawce 2 mg przyczyniła się do poprawy komponent kwestionariusza SF-36 „witalność i „zdrowe psychiczne” [171], czego nie wykazano w badaniach własnych.

Shahrokh i wsp. oceniając wpływ suplementacji melatoniną u pacjentów cierpiących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (łac. collitis ulcerosa – CU) zaobserwowali istotną ($p = 0,002$) poprawę komponent „wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne” (wartości wyjściowe $34,98 \pm 36,76$, wartości po 3 miesiącach $66,66 \pm 35,64$), poziom energii ($55,67 \pm 11,47$, po 3 miesiącach $65,33 \pm 11,72$) oraz „ogólne postrzeganie zdrowia” ($53 \pm 21,03$, po interwencji $70,33 \pm 25,18$), mierzonych za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF- 36. Nie uzyskano istotnej poprawy jakości życia mierzonej za pomocą innych komponent. Badacze nie zaobserwowali redukcji poziomu białka CRP, co stało się jednym z przyczynków do zaproponowania przez autorów dłuższych protokołów oraz wyższych dawek stosowanej melatoniny, co mogło by przyczynić się do redukcji poziomu stanu zapalnego [187].

Malezyjska praca obejmująca badanie zależności pomiędzy pracą zmianową, jakością snu i jakością życia, pozwoliła na obserwacje, że jakość życia pracowników wykonujących obowiązki o charakterze zmianowych jest zauważalnie niższa (badacze wykorzystywali kwestionariusz SF-12v2). Zaobserwowano, że niższa jakość życia wśród pracowników zmianowych, wynika w głównej mierze z pogorszonej jakości snu (mierzonej za pomocą kwestionariusza PSQI). Autorzy podkreślają, że poprawa funkcjonowania i dobrostanu pracowników zmianowych powinna stanowić priorytetową kwestię organizacyjną [180].

Warto pamiętać, że badania kwestionariuszowe nie są obiektywnymi metodami oceny jakości snu. Wiele czynników może wpływać na zaburzenie wyników tego typu, subiektywnych, metod. Trwająca w czasie prowadzenia badań pandemia i inne okoliczności wspomniane w punkcie „trudności w badaniach” mogły w istotny sposób zmienić nastawienie badanych oraz doprowadzić do modyfikacji ich punktu odniesienia w czasie kompletowania kwestionariuszy na końcu badania. Istotnym ograniczeniem badania był brak możliwości użycia obiektywnych metod, opartych o złoty standard oceny jakości snu – polisomnografię. Niestety pandemia uniemożliwiła wykonywanie tych badań planowanych na początku i końcu badania.

Wpływ melatoniny na funkcję wątroby

W przeprowadzonym badaniu, w grupie suplementowanej melatoniną, zaobserwowano większy wzrost aktywności GGTP po okresie objętym badaniem ($p \approx 0.0401$) niż w grupie nieprzyjmującej hormonu. Obserwacja ta zdaje się nie mieć znaczenia klinicznego, gdyż uzyskane wartości mieściły się w przedziale referencyjnym, choć w literaturze napotkać można dowody dokumentujące spadek aktywności GGTP u pacjentów z niealkoholową, tłuszczaczeniową chorobą wątroby (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) w przebiegu suplementacji melatoniną (2x5 mg/d) lub tryptofanem (2x500 mg/d) oraz podaż fosfolipidów sojowych stanowiących źródło choliny, pochodzących z preparatu Essentiale Forte (3x/d), w ciągu 14 miesięcy [188].

Kim i wsp. badając kobiety w wieku 55 r.ż. i starsze cierpiące na bezsenność zaobserwowali brak istotnych zmian aktywności GGTP w przebiegu suplementacji (mediana wyjściowa w grupie melatoniny 16 mg/dl, po 6 tygodniach suplementacji 2 mg melatoniny wolno-uwalnianej - 16 mg/dl, $p=0,152$) [173].

Jednocześnie w literaturze podkreśla się potencjalny pozytywny wpływ suplementacji melatoniną na funkcję wątroby, m.in. w przebiegu uszkodzeń poalkoholowych, NAFLD oraz innych chorobach wątroby ze względu na jej potencjał przeciwutleniający [189].

W przeglądzie badań klinicznych obejmujących próby użycia melatoniny u pacjentów z dysfunkcjami wątroby lub trzustki podkreśla się, że prób tego rodzaju przeprowadzono niewiele i nie można więc wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących przydatności/bezpieczeństwa stosowania melatoniny w tych schorzeniach. Jednocześnie autorzy zaznaczają zasadność unikania podaży melatoniny w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby (ang. autoimmune hepatitis – AIH), ze względu na jej potencjał immunomodulujący [190].

Wpływ melatoniny na wskaźniki procesu zapalnego

Białko C-reaktywne (CRP)

W prezentowanym badaniu nie zaobserwowano istotnego wpływu suplementacji melatoniną na poziom białka C-reaktywnego (CRP).

Podobnych wyników dostarcza praca Shahrokh i wsp, z udziałem pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, suplementowanych dawką 3 mg przez okres 3 miesięcy . Badacze nie uzyskali statystycznej różnicy w poziomach CRP przed i po interwencji ($p=0,112$, wartości początkowe CRP w grupie melatoniny 12.53 ± 23.6 , w grupie kontrolnej 7.60 ± 8.22 , wartości końcowe 11.86 ± 26.4 , 6.93 ± 11.7) [187].

Również Kim i wsp. badając kobiety w wieku 55 r.ż. i starsze cierpiące na bezsenność zaobserwowali brak istotnych zmian aktywności CRP w przebiegu suplementacji (mediana wyjściowa w grupie melatoniny 0,60 mg/l, po 6 tygodniach suplementacji 2 mg melatoniny wolno-uwalnianej: 0,50 mg/l. $p=0,140$) [173].

Meta-analiza z przeglądem systematycznym dokonana przez Zarezadeh i wsp, obejmująca 13 prac i 749 uczestników udokumentowała niewielki wpływ melatoniny (dawki stosowane w analizowanych pracach wahały się od 3-25 mg/d) na poziom CRP i jego redukcję na poziomie 0,45 mg/l ($p=0,06$) [191].

Przegląd systematyczny i meta-analiza Cho i wsp., z użyciem 31 prac, obejmujących 1517 osób, udokumentowała istotny wpływ melatoniny na redukcje niektórych wykładników stanu zapalnego, jednak bez istotnych zmian na poziom białka CRP (standaryzowana różnica średnich, SMD -0,18, $p=0,62$) [192].

Odmiennych wniosków dostarcza próba Reygan i wsp. z udziałem 60 osób chorujących na cukrzycę typu 2 z chorobą niedokrwienną serca. Badacze zaobserwowali istotną redukcję poziomu CRP w stosunku do grupy przyjmującej placebo (-1463.3 ± 2153.8 w grupie otrzymującej 10 mg melatoniny/d przez 12 tygodni, vs. $+122.9 \pm 1230.4$ ng/mL w grupie przyjmującej placebo, $p = 0.001$) [193].

Podobne wnioski uzyskano w meta-analizie z przeglądem systematycznym Akbari i wsp.. Z 6 włączonych prac dotyczących chorych z zespołem metabolicznym ($n=317$) w 4 stosowano pomiar CRP. Dawki melatoniny wynosiły 6-10 mg/d, a czas trwania prób 1-3 miesięcy.

Zaobserwowano istotną redukcję poziomu białka CRP dzięki zastosowanej suplementacji (CMD = -1,80, p=0,01) [194].

Interleukina-6 (Il-6)

W badaniach własnych zaobserwowano natomiast zmiany poziomu Il-6 między osobami suplementowanymi, a pracownikami zmianowymi niesuplementowanymi melatoniną na poziomie zbliżonym do istotności statystycznej (zmiana mediany -1,27, spadek wartości medialnej o 37,7%, $p=0,1097$) Nie pozwala to jednak na wyciągnięcie wiążących wniosków a może jedynie oznaczać pewną tendencję, szczególnie jeżeli weźmiemy pod uwagę, że w okresie prowadzenia projektu, mogło dojść do wzrostu poziomów interleukin prozapalnych, ze względu na stres psychoemocjonalny oraz działanie mikroorganizmów chorobotwórczych (pandemia COVID-19).

Sánchez-López i wsp. prowadząc badania z udziałem 36 pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, uzyskali podobne wyniki, obserwując redukcję poziomu Il-6 średniej wysokości 247 pg/ml (34,7% wartości wyjściowych) w grupie przyjmującej 25 mg melatoniny dziennie, w porównaniu do grupy stosującej placebo (wartości początkowe Il-6 w grupie melatoniny 712.1 ± 43 pg/ml, w grupie placebo $718,6 \pm 58$ pg/ml, wartości po 3 miesiącach 580.3 ± 56 , 714.4 ± 58 , po 6 miesiącach 465.1 ± 61 , 704.7 ± 38 , $p<0,05$) [195].

Cytowana powyżej meta-analiza z przeglądem systematycznym Zarezadeh i wsp, również udokumentowała redukcję stężenia Il-6 dzięki suplementacji melatoniną (dawki stosowane w analizowanych pracach wahały się od 3-25 mg/d) o średnio 30,25 pg/ml ($p<0,001$) [191].

Podobnych wniosków dostarczają metaanalizy: 31 prac Cho i wsp., którzy zaobserwowali istotną redukcję poziomu Il-6 w grupach stosujących melatoninę (SMD = - 3,84, $p<0,001$) [192] oraz 6 prac dotyczących zespołu metabolicznego (w 3 z nich oznaczano Il-6), autorstwa Akbari i wsp. (SMD = -2,02, $p = 0,01$) [194].

7. Ocena bezpieczeństwa stosowania melatoniny w świetle doniesień literaturowych i badań własnych

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, melatoniny nie należy stosować po spożyciu alkoholu i u osób ze stwierdzonym uczuleniem na melatoninę. Ze względu na brak wystarczającej ilości doniesień naukowych nie zaleca się także wprowadzania melatoniny do suplementacji i leczenia kobiet w ciąży i w czasie laktacji [196].

W badaniach klinicznych z udziałem 2608 osób (1361 przyjmujących melatoninę i 1247 stosujących placebo) odnotowano występowanie działań niepożądanych u 37% uczestników z grupy leczonej melatoniną i 31,8% z grupy placebo. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane obejmowały bóle głowy, zapalenie gardła, osłabienie psychoruchowe – występowały one z porównywalną częstością w obu badanych grupach.

Przyjmowanie preparatu melatoniny w dawce 5 mg/d przez okres 12 miesięcy nie przyczyniło się do istotnej zmiany charakterystyki zgłaszanych działań niepożądanych [197].

Przegląd systematyczny obejmujący 50 badań z lat 1976-2016 z użyciem różnych form preparatów melatoniny (o natychmiastowym lub przedłużonym uwalnianiu, w różnych dawkach i zróżnicowanym czasie stosowania) udokumentował różną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej melatoninę w porównaniu z grupą placebo w przypadku 24 spośród 50 analizowanych prac. Najczęściej odnotowywano upośledzenie zdolności psychomotorycznych, nadmierną senność i uczucie zmęczenia. W większości przypadków zdarzenia te były związane z przyjęciem melatoniny w niedalekim odstępstwie czasowym od wykonywanych testów psychomotorycznych i neuropoznawczych lub przyjęciem hormonu szyszynki w ciągu dnia, co stoi w sprzeczności z naturalnym rytmem metabolizmu endogennej melatoniny.

Zdarzenia niepożądane zostały przez autorów określone jako krótkotrwałe, łatwe do opanowania i w większości przypadków, możliwe do uniknięcia pod warunkiem stosowania preparatów melatoniny zgodnie z jej endogennym rytmem dobowym [198].

W prezentowanym badaniu odnotowano jeden przypadek zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem melatoniny, a objawiającego się nadmierną sennością i utrudnieniem podjęcia aktywności po przebudzeniu, a także subiektywnym odczuciem niedostatecznej ilości czasu poświęconego na spoczynek nocny. Mimo istotnej koincydencji

czasowej nie jesteśmy w stanie ocenić czy wystąpienie wspomnianego zdarzenia u jednej z uczestniczek jest związane bezpośrednio z działaniem suplementowanego hormonu. Do podobnych wniosków doszli Chojnacki i wsp., którzy prowadząc badania z udziałem osób z CU zaobserwowali u części uczestników nawracające bóle głowy, nie byli jednak w stanie potwierdzić czy ich przyczyną była suplementacja melatoniną [199].

Buscemi i wsp. analizując 14 prac z użyciem egzogennej melatoniny nie natrafili na zdarzenia niepożądane [107].

Shahrokh i wsp. Oceniając wpływ melatoniny na wskaźniki biochemiczne i jakość życia pacjentów z CU zaobserwowali występowanie koszmarów sennych u 3 pacjentów z grupy przyjmującej melatoninę (n=22) i 1 pacjenta z grupy placebo (n=20). W czasie trwania badania u 2 pacjentów, z grupy stosującej melatoninę, zdarzenia niepożądane ustąpiły. Z badania wykluczony został 1 pacjent z grupy przyjmującej melatoninę i 1 z grupy przyjmującej placebo, co nie pozwala na ocenę czy stosowanie hormonu szyszynki było bezpośrednim powodem pojawienia się koszmarów sennych [187].

Przegląd Posadzkiego i wsp., 75 prac obejmujących egzogenną podaż melatoniny, spośród których w 11 odnotowywano działania niepożądane związane ze stosowaniem melatoniny, pozwala zaobserwować, że najczęstszymi zdarzeniami są: bóle i zawroty głowy, delikatnie nasilona senność występująca w ciągu dnia, zapalenie górnych dróg oddechowych, dziwne, nienormalne i/lub straszne sny. Występują także inne, rzadziej notowane zdarzenia niepożądane, takie jak m.in.: bóle trzewne i pleców, zaostrzenie napadów astmy, astenia, biegunka, suchość w jamie ustnej, wzrost aktywności ALT. Autorzy podkreślają, że nasilenie działań niepożądanych jest łagodne lub nasileniu ulegają objawy już występujące. Mając na uwadze niewątpliwie korzyści wynikające z przyjmowania melatoniny oraz bardzo niewiele, głównie łagodnych, działań niepożądanych, autorzy podkreślają bardzo korzystny stosunek ryzyka do korzyści (risk-benefit ratio) [44].

Jednak należy pamiętać, że stosowanie melatoniny może w istotny sposób przyczyniać się do pogorszenia sprawności psychomotorycznej oraz upośledzenia wydajności fizycznej kilka godzin po jej podaniu, w związku z czym zaleca się unikanie w tym czasie intensywnych wysiłków – fizycznego i umysłowego, szczególnie mogącego prowadzić do zwiększonego ryzyka wypadku jak np. kierowanie pojazdów lub obsługa maszyn [186].

Uzyskane wyniki nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, że suplementacja melatoniną może przyczyniać się do obniżenia poziomu wyznaczników stanu zapalnego. Ale w oparciu o uzyskane wyniki, możemy stwierdzić, że suplementacja melatoniną może prowadzić do ograniczenia występowania bezsenności u osób wykonujących pracę o charakterze zmianowym, a także prowadzić do poprawy jakości ich snu. Podobne wnioski wysunięto na podstawie meta-analizy Ferracioli-Oda i wsp, obejmującej 1683 uczestników. Badanymi były dzieci i dorośli z pierwotnymi zaburzeniami snu. Stosowanie melatoniny (0,5-5 mg/d) pozwoliło na poprawę jakości snu, demonstrowaną przez skrócenie latencji snu (średnio o ok. 7,06 min) oraz wydłużenie całkowitego czasu snu (średnio o 8,25 min). Zaobserwowano także poprawę ogólnej jakości snu (standaryzowana różnica średnich = 0,22) w porównaniu z placebo [97].

Buscemi i wsp. natomiast dokonując przeglądu systematycznego i meta-analizy 14 RCT zaobserwowali po suplementacji melatoniną wyłącznie istotne skrócenie czasu latencji snu (średnio -11,7 min, u osób z bezsennością -7,2 min), podkreślając że stosowanie melatoniny w przypadku większości zaburzeń snu w perspektywie 4 tygodni lub krócej wydaje się być nieefektywne [107].

8. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy uzyskanych wyników badania wysunięto następujące wnioski:

1. Stosowanie melatoniny w dawce 3 mg/d przez okres 8 tygodni przyczynia się do poprawy jakości snu u pracowników wykonujących obowiązki w systemie zmianowym.
2. Suplementacja melatoniną w dawce 3 mg/d powoduje ograniczenie nasilenia objawów bezsenności lub zanik bezsenności u pracowników wykonujących obowiązki w systemie zmianowym.
3. Stosowanie melatoniny, w zastosowanej w badaniu dawce, nie powoduje redukcji wskaźników stanu zapalnego ocenianego na podstawie poziomu CRP i IL6 w osoczu pracowników zmianowych.
4. Stosowanie melatoniny przez badanych pracowników zmianowych, nie przyczyniło się w sposób istotny do poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36. Potencjalny wpływ na ten wynik mogła mieć pandemia SARS CoV-2.
5. Dobrze udokumentowana gorsza jakość snu oraz częstsze występowanie zaburzeń rytmów dobowych wśród pracowników zmianowych, a także możliwość poprawy jakości snu i minimalizacji zaburzeń związanych z dysfunkcją rytmów dobowych, oraz wysoki profil bezpieczeństwa sugerują, że można zalecać prewencyjną suplementację melatoniny wśród pracowników zmianowych, z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji.

9. Podsumowanie i rekomendacje dotyczące stosowania melatoniny u pracowników zmianowych

Uzyskane wyniki nie są wolne od nieprzewidzianych czynników zakłócających, wynikających głównie z narażenia uczestników badania na skutki pandemii COVID-19.

W literaturze podkreśla się rolę stresu psychicznego, zmęczenia fizycznego, konieczności wykonywania pracy zmianowej przez więcej niż 6 miesięcy w skali roku, zwiększoną mobilność i ruchliwość w czasie wykonywania zmiany w porze nocnej, konieczność pełnienia obowiązków przez więcej niż 40 godzin w skali tygodnie, na ryzyko wystąpienia zaburzeń snu u pracowników zmianowych. Inne z podawanych czynników to: sen przekraczający 8 godzin, występujący przed zmianą nocną, stosowanie leków nasennych, nieregularność w spożywaniu posiłków oraz wzmożony poziom aktywności fizycznej [200].

Dotychczas przeprowadzono kilka prób oceny przydatności stosowania melatoniny u pracowników zmianowych celem promocji dłuższego i lepszego jakościowo snu oraz ograniczenia konsekwencji hormonalnych wynikłych z przesunięcia cyklu dobowego.

Costello i wsp, dokonując analizy dostępnej literatury na ten temat uzyskali 35 randomizowanych prób kontrolnych głównie wysokiej jakości (83%). Ich analiza pozwoliła na sformułowanie jedynie słabych zaleceń dotyczących stosowania melatoniny w celu poprawy bezsenności u osób zdrowych i ze współwystępującą w wywiadzie bezsennością, a także poprawy jakości snu i skrócenia jego latencji/zainicjowania snu. Autorzy podkreślają brak wystarczającej ilości odpowiednio zaprojektowanych badań z randomizacją aby wystosować zalecenia do suplementacji melatoniną u pracowników zmianowych, jak również w celu ograniczenia zmian hormonalnych w wyniku zmian rytmu dobowego [201].

W rodzimych „Standardach leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego”, opracowanych pod kierownictwem Prof. A. Wichniaka [142] proponuje się uzależnienie dawek stosowanej melatoniny od wykonywanej zmiany, mianowicie:

- Wykonując pracę w porze nocnej należy melatoninę przyjąć po powrocie do domu w dawce 0,5-3 mg - takie postępowanie ma zapewnić poprawę jakości snu.

- Po przejściu na zmianę poranną zaleca się przyjmowanie melatoniny w dawce 3-5 mg na 3h przed planowanym spoczynkiem, aby umożliwić/ułatwić przesunięcia pory zasypiania na godziny wieczorne

Zalecenie formułowane dla pracowników zmianowych w USA zawierają informacje o „rozważeniu stosowania melatoniny” u osób pracujących w porze nocnej, po powrocie do domu w dawce 0,5-3 mg [186], a Amerykańska Akademia Medycyny snu zaleca 3 mg melatoniny [202]. W innych eksperymentach udokumentowano poprawę snu w ciągu dnia u pracowników zmianowych dzięki zastosowaniu dawek 1-10 mg/d [186].

Melatonina nie jest jednoznacznie zalecana we wszystkich opracowaniach pochodzących ze Stanów Zjednoczonych w przypadku zaburzeń rytmów snu i czuwania o różnym podłożu, ze względu na silną heterogenność dotychczasowych wyników badań oraz niewystarczające rozmiary próby. Najsilniejsze dowody naukowe dotyczą terapii melatoniną osób niewidomych, którym zaleca się przyjmowanie 0,5-10 mg melatoniny lub tasimelteonu – agonisty melatoniny, na godzinę przed snem [203].

Przegląd Meng i wsp, obejmujący naukowe zainteresowania melatoniną w latach 2000-2019 dokumentuje istotny wzrost ilości prac poruszających zagadnienia związane z działaniem melatoniny. Autorzy podkreślają, że ze względu na szerokie zastosowanie kliniczne i możliwe różne cele terapeutyczne z użyciem melatoniny dopiero dalsze randomizowane badania kontrolowane placebo mogą przynieść jednoznaczne odpowiedzi dotyczące jej zastosowania, a także ukierunkować przyszłość rozwoju badań nad tą substancją [204].

Biorąc pod uwagę doniesienia zawarte w dotychczas opublikowanych analizach badań naukowych, badaniach klinicznych oraz wyniki badań własnych zasadnym wydaje się być rekomendowanie suplementacji melatoniny u pracowników zmianowych. Poprawa jakości snu, ograniczenie nasilenia bezsenności lub zniesienie jego występowania w istotny sposób mogą przyczynić się nie tylko do długofalowej poprawy parametrów zdrowotnych i poprawy jakości życia w perspektywie lat, ale także do minimalizacji ryzyka popełnienia błędu w pracy, spowodowania wypadku i narażenia na niebezpieczeństwa.

10. Streszczenie

Wstęp:

Rytm okołodobowy warunkują cykliczność i powtarzalność przebiegu procesów fizjologicznych zachodzących w organizmie ludzkim. Regulacja rytmu okołodobowego odbywa się głównie poprzez tzw. „zeitgebery” – środowiskowe synchronizatory zewnętrzne, z których najistotniejszym jest narażenie na działanie promieni świetlnych, warunkujących powstawanie lub nie melatoniny. Melatonina jest hormonem powstającym z tryptofanu głównie w szyszynce, w sytuacji braku narażenia na światło. Stężenie nocne jest ok. 8-krotnie wyższe niż jej poziomy w ciągu dnia. Jej wpływ na organizm człowieka określa się jako nasenny, główną rolę jednak jest przekazanie informacji o zapadnięciu ciemności. Wpływ hormonu szyszynki na ustrój jest plejotropowy. W literaturze, obok działania sedatywnego i wpływającego na synchronizację rytmów dobowych najczęściej podkreśla się działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Katabolizm melatoniny odbywa się w wątrobie.

Sen jest jedną z podstawowych potrzeb fizjologicznych, zapewniającą możliwość regeneracji każdego z układów. Składa się z następujących po sobie faz snu szybkiego ruchu gałek ocznych (REM) i ich wolnego ruchu (NREM). Średnie zapotrzebowanie na sen u dorosłych określa się na 8 godzin, z występowaniem istotnych różnic międzyosobniczych - zależnych od wieku, płci, predyspozycji genetycznych i chronotypu. Niewystarczająca ilość snu może prowadzić do zaburzeń stanu zdrowia fizycznego i psychicznego.

Praca zmianowa jest jedną z głównych i najbardziej rozpowszechnionych przyczyn zaburzeń rytmów okołodobowych. 20-25% populacji Ameryki Północnej i Europy i ponad 7% czynnych zawodowo Polaków wykonuje obowiązki w systemie zmianowym, spośród których niemal 15% stanowią pracownicy ochrony zdrowia i pomocy społecznej. Zaburzenia snu i pogorszenie stanu zdrowia to jedne z najczęściej notowanych negatywnych skutków pracy zmianowej w Polsce. Aktualne standardy proponują stosowanie melatoniny u pracowników zmianowych, a opublikowane meta-analizy dokumentują skrócenie latencji i wydłużenie całkowitego czasu snu dzięki suplementacji melatoniną. Wciąż brak jest jednak wystarczającej ilości dobrze zaprojektowanych badań z udziałem pracowników sektora ochrony zdrowia.

Cel pracy:

1. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na jakość życia.
2. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na jakość snu, odczuwaną senność, występowanie bezsenności.
3. Określenie wpływu lub braku wpływu suplementacji melatoniną u pracowników wykonujących pracę w charakterze zmianowym na poziom markerów stanu zapalnego oraz wybrane parametry biochemiczne krwi.

Material i metody:

W badaniu wzięło udział 29 pracowników ochrony zdrowia, wykonujących obowiązki w charakterze zmianowym (n=19) lub nie zmianowym (n=10). Uczestnicy zostali przydzieleni przypadkowo do jednej z dwóch grup – stosujących lub nie stosujących melatoninę (3mg/d, przed pójściem spać) przez okres 8 tygodni. U wszystkich badanych wykonano oznaczenia Mel, CRP, IL-6, Chol, HDL, LDL, TAG, glukozy na czczo, insuliny na czczo, GGTP, ALP, AST, ALT na początku badania i po 8 tygodniach. Badani wypełnili także kwestionariusze: autorski kwestionariusz stanu zdrowia i przyjmowanych leków, Ateńską Skalę Bezsenności – AIS, Kwestionariusz Oceny Jakości Snu Pittsburgh – PSQI, Skalę Senności Epworth – ESS, Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36v.2.

Wyniki:

W toku prowadzonych badań zaobserwowano istotną korelację pomiędzy wysokim BMI i poziomem stanu zapalnego (mierzonym za pomocą CRP i IL-6). W grupie suplementującej melatoniną zaobserwowano istotny spadek bezsenności (mierzony z użyciem skali AIS) oraz poprawę jakości snu (mierzona przy użyciu kwestionariusza PSQI). Odnotowano także spadek poziomu stanu zapalnego (mierzony przy pomocy poziomu IL-6) – poziomie bliskim granicy istotności statystycznej ($p=0,1097$). Nie odnotowano jakichkolwiek istotnych zmian: w poziomie odczuwanej senności (mierzonej przy użyciu kwestionariusza ESS), oraz w poszczególnych komponentach kwestionariusza oceny jakości życia, pomiędzy grupą suplementującą i niesuplementującą melatoniną. Istotny wpływ zakłócający na uzyskane wyniki mogła mieć panująca pandemia wirusa SARS-CoV 2.

Wnioski:

1. Stosowanie melatoniny przyczynia się do poprawy jakości snu u pracowników wykonujących obowiązki w systemie zmianowym.
2. Suplementacja melatoniną ogranicza nasilenie objawów bezsenności lub przyczynia się do zaniku bezsenności u pracowników wykonujących obowiązki w systemie zmianowym.
3. Stosowanie melatoniny nie powoduje istotnej redukcji wskaźników stanu zapalnego ocenianego na podstawie poziomu CRP i IL6 w osoczu pracowników zmianowych.
4. Stosowanie melatoniny nie przyczyniło się w sposób istotny do poprawy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36.
5. Można zalecać prewencyjną suplementację melatoniny wśród pracowników zmianowych, z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji.

11. Summary

Introduction:

Circadian rhythms determine the cyclicity and repeatability of the course of physiological processes taking place in the human body. The circadian rhythm is mainly regulated by the so-called "zeitgebers" - environmental external synchronizers, the most important of which is exposure to light rays, that determine the formation or not of melatonin. Melatonin is a hormone formed from tryptophan mainly in the pineal gland when not exposed to light. The concentration at night is about 8 times higher than its levels during the day. Its effect on the human body is described as soporific, but its main role is to convey the information about the fall of darkness. The influence of the pineal gland hormone on the organism is pleiotropic. In the literature, in addition to the sedative action and influencing the synchronization of circadian rhythms, the most frequently emphasized action is antioxidant and anti-inflammatory action. Melatonin catabolism takes place in the liver.

Sleep is one of the basic physiological needs that allows each system to regenerate. It consists of the successive sleep phases of rapid eye movement (REM) and slow eye movement (NREM). The average sleep requirement in adults is estimated at 8 hours, with significant inter-individual differences - depending on age, gender, genetic predisposition and chronotype. Insufficient amount of sleep can disrupt one's physical and mental health.

Shift work is one of the main and most common causes of disturbances in circadian rhythms. 20-25% of the population of North America and Europe as well as over 7% of professionally active Poles perform shift duties, of which almost 15% are health care and social workers. Sleep disorders and deterioration of health are one of the most frequently reported negative effects of shift work in Poland. Current standards propose the use of melatonin in shift workers, and published meta-analyses document a reduction in latency and an increase in total sleep time thanks to melatonin supplementation. However, there is still a shortage of well-designed studies involving healthcare professionals.

The purpose of the study:

1. Determining the impact or lack of the impact of melatonin supplementation in shift work employees on the quality of life.
2. Determining the impact or lack of the impact of melatonin supplementation in shift work employees on the quality of sleep, the level of sleepiness, the occurrence of insomnia.
3. Determining the impact or lack of the impact of melatonin supplementation in shift work employees on the level of inflammatory markers and selected blood biochemical parameters.

Material and methods:

The study involved 29 health care workers, who perform shift duties (n = 19) or non-shift duties (n = 10). Participants were randomly assigned to one of two groups - using or not using melatonin (3 mg / d, before going to bed) for a period of 8 weeks. All the people taking part in the study were tested for Mel, CRP, IL-6, Chol, HDL, LDL, TAG, fasting glucose, fasting insulin, GGTP, ALP, AST, and ALT at the beginning of the study and after 8 weeks. The participants also completed the following questionnaires: the original questionnaire of health status and medications taken, the Athens Insomnia Scale - AIS, the Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI, the Epworth Sleepiness Scale - ESS, the 36-Item Short Form Survey v.2 - SF-36v.2.

Results:

As a result of the conducted research, a significant correlation between increased BMI and the level of inflammation (as measured by CRP and IL-6) was observed. In the group supplementing melatonin, a significant decrease in insomnia (as measured by the AIS) and improvement in sleep quality (as measured by the PSQI) were observed. There was also a decrease in the level of inflammation (as measured by the level of IL-6) - at a level close to the border of statistical significance ($p = 0.1097$). There were no significant changes in the level of sleepiness (as measured by the ESS), and in the selected components of the quality of life questionnaire, between the melatonin supplementing group and melatonin non-supplementing group. The SARS-CoV 2 virus pandemic could have had a significant disruptive effect on the results obtained in the study.

Conclusions:

1. The use of melatonin contributes to the improvement of the quality of sleep in employees performing shift duties.
2. Melatonin supplementation restrains the intensity of insomnia symptoms or contributes to the remission of insomnia in employees performing shift duties.
3. The use of melatonin does not significantly reduce inflammatory markers assessed on the basis of CRP and IL6 levels in the plasma of shift workers.
4. The use of melatonin did not significantly contribute to the improvement of the quality of life as measured by the SF-36 quality of life questionnaire.
5. Preventive melatonin supplementation can be recommended among shift workers, taking the current recommendations into account.

12. Spis tabel

Tab. 1: Podstawowe dane osób biorących udział w badaniu	26
Tab. 2: Wartości wybranych parametrów, z początku badania, w zależności od suplementacji melatoniną, przeprowadzanej u osób pracujących zmianowo.....	33
Tab. 3: Wartości wybranych parametrów, z końca badania lub w odniesieniu do wartości początkowych, w zależności od suplementacji melatoniną, przeprowadzanej u osób pracujących zmianowo.	35
Tab. 4: Wartości komponent badania SF-36 zmierzone u osób pracujących zmianowo, w kontekście suplementacji melatoniną	37
Tab. 5: Zmienność wewnątrzsobnicza wartości stężenia melatoniny, IL-6 oraz oceny jakości snu, senności i bezsenności, w kontekście suplementacji melatoniną	40
Tab. 6: Wartości początkowe wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy), bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.	42
Tab. 7: Wartości początkowe wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy); z analizy wyłączono osoby suplementujące melatoninę.	43
Tab. 8: Wartości końcowe oraz zmiany wartości wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy), bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.	45
Tab. 9: Wartości końcowe oraz zmiany wartości wybranych parametrów w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmianowy) - z analizy wyłączono osoby suplementujące melatoninę.	46
Tab. 10: Wartości komponent kwestionariusza SF-36, w kontekście odmiennego trybu pracy; do analizy włączono całość opisywanej próby populacji.	47
Tab. 11: Wartości komponent kwestionariusza SF-36, w kontekście odmiennego trybu pracy; z analizy wyłączono osoby pracujące zmianowo, suplementowane melatoniną.....	48
Tab. 12: Wartości wybranych parametrów zaobserwowane na początku badania, w zależności od BMI.	50
Tab. 13: Wartości wybranych parametrów zaobserwowane na początku badania, w zależności od BMI.	51
Tab. 14: Wartości komponent badania SF-36, w kontekście występowania nieprawidłowej dystrybucji tkanki tłuszczowej.	52
Tab. 15: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wartościami wybranych parametrów na początku badania.	55
Tab. 16: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wartościami wybranych parametrów na końcu badania.....	56

Tab. 17: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wskaźnikami kwestionariusza SF-36, a pozostałymi mierzonymi parametrami; analiza dotyczy wartości z początku badania.	58
Tab. 18: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisująca monotoniczną kowariancję pomiędzy wskaźnikami kwestionariusza SF-36, a pozostałymi mierzonymi parametrami; analiza dotyczy wartości uzyskanych na zakończenie badania.	59
Tab. 19: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisujących monotoniczną kowariancję między wskaźnikami SF-36 zmierzonymi na początku badania.	61
Tab. 20: Macierz kwadratowa współczynników korelacji Spearmana opisujących monotoniczną kowariancję między wskaźnikami SF-36 zmierzonymi pod koniec badania.	62
Tab. 21: Najistotniejsze, zaobserwowane w badaniu korelacje o mocy silnej lub bardzo silnej.	65
Tab. 22: Wartości wybranych istotnych statystycznie parametrów, zaobserwowane na początku i na końcu badania lub różnic wartości pomiędzy końcem a początkiem badania, w zależności od BMI. .	67
Tab. 23: Wartości wybranych parametrów istotnych statystycznie i na granicy istotności statystycznej, z końca badania lub w odniesieniu do wartości początkowych.	68
Tab. 24: Zmienność wewnątrzsobnicza wartości parametrów oceny snu, istotnych statystycznie, w grupie suplementującej melatoninę.	69
Tab. 25: Zmiany wartości uzyskanych z analizy kwestionariusza AIS w zależności od trybu pracy (zmianowy/niezmienowy) z lub bez wyłączenia osób pracujących zmianowo, suplementujących melatoninę.	69

13. Spis rycin

Ryc. 1: Organizacja dobowa wybranych czynności życiowych.....	11
Ryc. 2: Tryptofan – wzór chemiczny cząsteczki [23]	12
Ryc. 3: 5-hydroksytryptofan – wzór chemiczny cząsteczki [24]	12
Ryc. 4: Serotonina – wzór chemiczny cząsteczki [25].....	12
Ryc. 5: N-acetyloserotonina – wzór chemiczny cząsteczki [26].....	13
Ryc. 6: Melatonina – wzór chemiczny cząsteczki [27]	13
Ryc. 7: Schemat powstawania melatoniny z tryptofanu.....	13
Ryc. 8: Standaryzowane wartości (mediana, kwartyle, 1,5-krotność rozstępu kwartyłowego) wybranych parametrów, w zależności od czasu pomiaru, zmierzone u osób pracujących zmianowo niesuplementowanych melatoniną (n=10).....	38
Ryc. 9: Standaryzowane wartości (mediana, kwartyle, 1,5-krotność rozstępu kwartyłowego) wybranych parametrów, w zależności od czasu pomiaru, zmierzone u osób pracujących zmianowo suplementowanych melatoniną (n=9).....	39

14. Piśmiennictwo

1. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 10, 2587.
2. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig. Dis. Sci.* 2002, 47, 2336–2348.
3. Conti A., Conconi S., Hertens E., Skwarło-Sońta K., Markowska M., Maestroni J.M. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal Res.* 2000, 28, 193–202.
4. Martin M.T., Azpiroz F., Malagelada J.R. Melatonin and the gastrointestinal system. *Therapy.* 1998, 53, 453–458.
5. Słomiński A., Fischer T.W., Zmijewski M.A., Wortsman J., Semak I., Zbytek B., Słomiński R.M., Tobin D.J. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *Endocrine.* 2005, 27, 137–148.
6. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B.: Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017, 74, 21, 3863-3881.
7. Tan DX, Reiter R. J. Mitochondria: the birth place, the battle ground and the site of melatonin metabolism. *Melatonin Res.* 2019, 2, 44–66.
8. Challet E.: Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007, 148, 12, 5648–5655.
9. Sharma VK.: Adaptive significance of circadian clocks. *Chronobiol. Int.* 2003, 20, 6, 901–919.
10. Skwarło-Sońta K. Funkcjonowanie zegara biologicznego człowieka w warunkach skażenia światłem. *Prace Studia Geograf.* 2014, 53, 129–144.
11. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss. Med. Wkly* 2014, 144, w13984.
12. Skwarło-Sońta K.: Światło w nocy: czy tylko zaburzenia jakości snu? Mechanizmy epigenetyczne pośredniczące we wpływie zanieczyszczenia świetlnego na organizm człowieka. *Kosmos.* 2020, 69, 3, 447-459.
13. Walker M. (Red): Dlaczego śpimy. Odkrywanie potęgi snu i marzeń sennych. Wydawnictwo Marginesy, 2019.
14. Wichniak A., Jankowski K., Skalski M., Skwarło-Sońta K., Zawilska J., Żarowski M., Poradowska E., Jernajczyk W.: Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania opracowane przez Polskie Towarzystwo Badań nad Snem i Sekcję Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część I. Fizjologia, metody oceny i oddziaływania terapeutyczne. *Psychiatr. Pol.* 2017, 51, 5, 793-814.
15. Krzeptowski WD.: Molekularny mechanizm zegara okołodobowego, czyli jak organizmy mierzą czas. *Kosmos* 2012, 61, 2, 305–318.
16. Froy O.: The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2007, 28, 2–3, 61–71.

17. Genet R.: Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the “effects on human health and the environment (fauna and flora) of systems using light-emitting diodes (LEDs)”, 2019, 5 may - <https://www.anses.fr/en/system/files/AP2014SA0253EN.pdf>
18. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>
19. Zhao D., Yu Y., Shen Y., Liu Q., Zhao Z. et al.: Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019, 10, 249.
20. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep med rev*. 2005, 9, 1, 25-39.
21. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol int*. 2006, 23, 1-2, 21-37
22. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J.Biol. Rhythms*. 2005, 20, 291–303.
23. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tryptophan#section=2D-Structure>
24. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Hydroxytryptophan#section=3D-Conformer>
25. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin#section=2D-Structure>
26. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Acetyl-5-hydroxytryptamine>
27. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin#section=2D-Structure>
28. Zawilska J, Nowak J.: Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen*. 2002, 2, 4, 127–136.
29. Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L.: Melatonina – hormon o plejotropowym działaniu. *Pediatr Med Rodz*. 2016, 12, 2, 127–133.
30. Tordjman S., Chokron S., Delorme R., Charrier A., Bellissant E., Jaafari N., Fougere C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017, 15,3, 434-443.
31. Lewy AJ., Cutler NL., Sack RL.: The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms*. 1999, 14, 227–236.
32. Arendt J. (Red.): Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Chapman and Hall, London, 1995.
33. Bruni O., Alonso-Alconada D., Besag F. et al.: Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur. J. Paediatr. Neur*. 2015, 19, 122–133.
34. Wu YH., Swaab DF.: The human pineal gland and melatonin in ageing and Alzheimer’s disease. *J. Pineal Res*. 2005, 38, 145-152.
35. Mishima K., Okawa M., Shimizu T., Hishikawa Y.: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001, 86, 1, 129-134.
36. Pandi-Perumal S., Srinivasan V., Maestroni G. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*. 2006, 273, 13, 2813-2838.

37. Paakkonen T., Makinen T., Leppaluoto J. et al.: Urinary melatonin: a noninvasive method to follow human pineal function as studied in three experimental conditions. *J Pineal Res.* 2006, 40, 2, 110-115.
38. Lissoni P., Pittalis S., Rovelli F., Zecchini S., Casati M., Tremolada M., Pelizzoni F: Immunomodulatory properties of a pineal indole hormone other than melatonin, the 5-methoxytryptophol. *J Biol Regul Homeost Agents.* 1996, 10, 1, 27-30.
39. Cardinali D. Melatonin: Clinical perspectives in neurodegeneration. *Frint Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10; 480.
40. Pandi-Perumal SR., Trakht I., Srinivasan V., Spence DW., Maestroni GJ., Zisapel N., Cardinali DP.: Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008, 85, 3, 335-53.
41. Gobbi G., Comai S.: Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 87.
42. Emet M., Ozcan H., Ozel L., Yayla M., Halici Z., Hacimuftuoglu A.: A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016, 48, 2, 135-141.
43. Ekmekcioglu C.: Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006, 60, 3, 97-108.
44. Posadzki PP., Bajpai R., Kyaw BM, Roberts NJ., Brzezinski A. et al.: Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med.* 2018, 16, 18.
45. Karaaslan C, Suzen S.: Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. *Curr Top Med Chem.* 2015, 15, 9, 894–903.
46. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P.: The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *MedGenMed.* 2004, 6, 2, 46.
47. , Paul R, Borah A. The potential physiological crosstalk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine. *Life Sci.* 2015, 139, 97–107.
48. Chang YS, Lin MH, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Chu KH, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2016, 170, 1, 35–42.
49. Favero G, Rodella LF, Reiter RJ, Rezzani R.: Melatonin and its atheroprotective effects: a review. *Mol Cell Endocrinol.* 2014, 382, 2, 926–937.
50. Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ, et al.: Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). *Curr Pharm Des.* 2015, 21, 7, 936–49.
51. Nduhirabandi F, du Toit EF, Lochner A.: Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? *Acta Physiol.* 2012, 205, 2, 209–23.
52. Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman SV.: Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis.* 2009, 15, 1, 134–140.

53. Carpentieri A, Diaz de Barboza G, Areco V, Peralta Lopez M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res.* 2012, 65, 4, 437–444.
54. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Liu X, Tan DX.: Melatonin in the biliary tract and liver: health implications. *Curr Pharm Des.* 2014, 20, 30, 4788–4801.
55. Reiter RJ, Tan DX, Tamura H, Cruz MH, Fuentes-Broto L. Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2014, 30, 2, 83–89.
56. Wang YM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu YZ, Dong TF, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012, 69, 5, 1213–1220.
57. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther.* 2012, 11, 4, 293–303.
58. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005, 27, 2, 189–200.
59. Govender J, Loos B, Marais E, Engelbrecht AM. Mitochondrial catastrophe during doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review of the protective role of melatonin. *J Pineal Res.* 2014, 57, 4, 367–380.
60. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res.* 2005, 39, 4, 360–366.
61. Basler M, Jetter A, Fink D, Seifert B, Kullak-Ublick GA, Trojan A. Urinary excretion of melatonin and association with breast cancer: meta-analysis and review of the literature. *Breast Care.* 2014, 9, 3, 182–187.
62. Xin Z, Jiang S, Jiang P, Yan X, Fan C, Di S, et al. Melatonin as a treatment for gastrointestinal cancer: a review. *J Pineal Res.* 2015, 58, 4, 375–387.
63. Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015, 22, 3, 183–204.
64. Ma Z, Yang Y, Fan C, Han J, Wang D, Di S, et al. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016, 7, 29, 46768-46784.
65. Cutando A, Lopez-Valverde A, de Vicente J, Gimenez JL, Carcia IA, de Diego RG. Action of melatonin on squamous cell carcinoma and other tumors of the oral cavity. *Oncol Lett.* 2014, 7, 4, 923–926.
66. Su SC, Hsieh MJ, Yang WE, Chung WH, Reiter RJ, Yang SF.: Cancer metastasis: mechanisms of inhibition by melatonin. *J Pineal Res.* 2017, 62, 1, 1–11.
67. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR.: Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept.* 2000, 9, 3–4, 160–171.
68. Reiter RJ, Tan DX, Pappolla MA.: Melatonin relieves the neural oxidative burden that contributes to dementias. *Ann NY Acad Sci.* 2004, 1035, 1, 179-196.

69. Bonnefont-Rousselot D, Collin F.: Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology*. 2010, 278, 1, 55–67.
70. Carpentieri A, Diaz de Barboza G, Areco V, Peralta Lopez M, Tolosa de Talamoni N.: New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res*. 2012;65(4):437–44.
71. Reiter RJ.: Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003, 17, 2, 273–285.
72. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ.: Protective effects of melatonin and mitochondria-targeted antioxidants against oxidative stress: a review. *Curr Med Chem*. 2015, 22, 22, 2690–2711.
73. Romero A, Ramos E, de Los Rios C, Egea J, Del Pino J, Reiter RJ.: A review of metal-catalyzed molecular damage: protection by melatonin. *J Pineal Res*. 2014, 56, 4, 343–370.
74. Jemima J, Bhattacharjee P, Singhal RS.: Melatonin – a review on the lesser known potential nutraceutical. *Int J Pharm Sci Res*. 2011, 2, 8, 1975–1987.
75. Xu J, Wang LL, Dammer EB, Li CB, Xu G, Chen SD, et al.: Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015, 30, 5, 439–447.
76. Yang L, Yao M, Lan Y, Mo W, Sun YL, Wang J, et al.: Melatonin for spinal cord injury in animal models: a systematic review and network meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2016, 33, 3, 290–300.
77. Cheung RT.: The utility of melatonin in reducing cerebral damage resulting from ischemia and reperfusion. *J Pineal Res*. 2003, 34, 3, 153–160.
78. Keegan LJ, Reed-Berendt R, Neilly E, Morrall MC, Murdoch-Eaton D.: Effectiveness of melatonin for sleep impairment post paediatric acquired brain injury: evidence from a systematic review. *Dev Neurorehabil*. 2014, 17, 5, 355–362.
79. Hong Y, Palaksha KJ, Park K, Park S, Kim H-D, Reiter RJ, et al.: Melatonin plus exercise-based neurorehabilitative therapy for spinal cord injury. *J Pineal Res*. 2010, 49, 3, 201–209.
80. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M.: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 12, CD008851.
81. Huang KL, Lu WC, Wang YY, Hu GC, Lu CH, Lee WY, et al.: Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Aust NZ J. Psychiatry*. 2014, 48, 7, 663–671.
82. Reiter RJ, Benitez-King G.: Melatonin reduces neuronal loss and cytoskeletal deterioration: implications for psychiatry. *Salud Mental*. 2009, 32, 1, 3–11.
83. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P.: Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*. 2001, 22, 1, 18–32.
84. Agorastos A, Linthorst ACE.: Potential pleiotropic beneficial effects of adjuvant melatonergic treatment in posttraumatic stress disorder. *J Pineal Res*. 2016, 61, 1, 3–26.

85. De Crescenzo F, Lennox A, Gibson JC, Cordey JH, Stockton S, Cowen PJ, et al.: Melatonin as a treatment for mood disorders: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017, 136, 6, 549-558.
86. Pytka K, Mlyniec K, Podkowa K, Podkowa A, Jakubczyk M, Zmudzka E, et al.: The role of melatonin, neurokinin, neurotrophic tyrosine kinase and glucocorticoid receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep*. 2017, 69, 3, 546-554.
87. Wang HR, Woo YS, Bahk WM.: The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016, 31, 6, 301-306.
88. Andersen LP, Werner MU, Rosenberg J, Gogenur I.: A systematic review of peri-operative melatonin. *Anaesthesia*. 2014, 69, 10, 1163-1171.
89. Srinivasan V, Mohamed M, Kato H.: Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012, 6, 1, 30-39.
90. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gogenur I.: Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res*. 2011, 51, 3, 270-277.
91. Leone M, Bussone G.: Melatonin in cluster headache: rationale for use and possible therapeutic potential. *CNS Drugs*. 1998, 9, 1, 7-16.
92. Chen YC, Tain YL, Sheen JM, Huang LT. Melatonin utility in neonates and children. *J Formos Med Assoc*. 2012, 111, 2, 57-66.
93. Srinivasan V, Mohamed M, Kato H.: Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2012, 6, 1, 30-39.
94. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I, Reiter RJ, Gitto E.: Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012, 25, 3, 207-221.
95. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E.: Potential utility of melatonin in preeclampsia, intrauterine fetal growth retardation, and perinatal asphyxia. *Reprod Sci*. 2016, 23, 8, 970-977.
96. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W.: Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014, 28, 9, 799-816.
97. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013, 8, 5, e63773.
98. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y.: Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014, 15, 4, 385-392.
99. Leger D, Quera-Salva MA, Vecchierini MF, Ogrizek P, Perry CA, Dressman MA.: Safety profile of tasimelteon, a melatonin MT1 and MT2 receptor agonist: pooled safety analyses from six clinical studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2015, 14, 11, 1673-1685.

100. Yang Y, Sun Y, Yi W, Li Y, Fan C, Xin Z, et al.: A review of melatonin as a suitable antioxidant against myocardial ischemia-reperfusion injury and clinical heart diseases. *J Pineal Res.* 2014, 57, 4, 357–366.
101. Yang WS, Deng Q, Fan WY, Wang WY, Wang X. Light exposure at night, sleep duration, melatonin, and breast cancer: a dose–response analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2014, 23, 4, 269–276.
102. Karaaslan C, Suzen S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. *Curr Top Med Chem.* 2015, 15, 9, 894–903.
103. Vural EMS, Van Munster BC, De Rooij SE.: Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging.* 2014, 31, 6, 441–451.
104. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011, 53, 9, 783–792.
105. Guenole F, Godbout R, Nicolas A, Franco P, Claustrat B, Baleyte JM.: Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev.* 2011, 15, 6, 379–987.
106. Olde Rikkert MG, Rigaud AS.: Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr.* 2001, 34, 6, 491–497.
107. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al.; The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005, 20, 12, 1151–1158
108. Zhang W, Chen XY, Su SW, Jia QZ, Ding T, Zhu ZN, et al.: Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2016, 37, 1, 57–65.
109. van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG.: The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep.* 2010, 33, 12, 1605–1614.
110. Frydrych-Szymonik A., Augustyn G., Szyguła Z.: Znaczenie snu i sposoby poprawy jego jakości u sportowców. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016, 6, 5, 157-176.
111. Kawalec A., Pawlas K.: Czynniki środowiskowe wpływające na sen oraz zachowywanie higieny snu. *Probl Hig Epidemiol.* 2013, 94, 1, 1-5.
112. Kerkhof G. A.: Differences between morning-types and evening-types in the dynamics of EEG slow wave activity during night sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991. 78, 3, 197-202.
113. Kerkhof G.A., Lancel M.: EEG slow wave activity, REM sleep, and rectal temperature during night and day sleep in morning-type and evening-type subjects. *Psychophysiology.* 1991, 28, 6, 678-688.
114. Ciarkowska W.: Różnice indywidualne w funkcjonowaniu ludzkiego zegara biologicznego na przykładzie przebiegu dobowego rytmu snu i czuwania osób o chronotypie porannym lub wieczornym. W: G. Sędek, S. Bedyńska (Red.). *Życie na czas. Perspektywy badawcze postrzegania czasu.* PWN, Warszawa, 2010.

115. Reilly T., Edwards B.: Altered sleep-wake cycles and physical performance in athletes. *Physiol. Behav.* 2007, 90, 274-284.
116. Taheri M., Arabameri E.: The Effect of Sleep Deprivation on Choice Reaction Time and Anaerobic Power of College Student Athletes. *Asian Journal of Sports Medicine* 2012; 3, 1, 15-20.
117. Hess G.: Niedobór snu a neuroplastyczność. *Kosmos.* 2020, 69, 3, 441-446.
118. Obara-Michlewska M.: Wpływ snu na funkcjonowanie układu limfatycznego. *Kosmos.* 2020, 69, 3, 491-500.
119. Kiełbasa Ł., Szatkowski B., Wejman M.: Wpływ zmianowego systemu pracy na bezpieczeństwo i zdrowie pracownika – zagrożenie czy normalne zjawisko? *Zeszyty naukowe Politechniki Poznańskiej.* 2017, 72, 99-116.
120. Główny Urząd Statystyczny: Pracujący w gospodarce narodowej w 2018 r. GUS, Warszawa 2019 - <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/pracujacy-w-gospodarce-narodowej-w-2018-roku,7,16.html>).
121. Zhao J., Tian Y., Nie J., Xu J., Liu D.: Red light and the sleep quality and endurance performance of Chinese female basketball players. *Journal of Athletic Training* 2012, 47, 6, 673–678.
122. Bonmati-Carrion M. A., Arguelles-Prieto R., Martinez-Madrid M.-J., Reiter R., Hardeland R., Rol M. A., Madrid J. A.: Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 23448-23500.
123. Roenneberg G T., Pils L. K., Zerbini G., Winnebeck E. C.: Chronotype and social jetlag: A (Self-) critical review. *Biology (Basel).* 2019, 12, 8, 3, 54.
124. Gangwisch J. E.: Invited commentary: Nighttime light exposure as a risk factor for obesity through disruption of circadian and circannual rhythms. *Am. J. Epidemiol.* 2014, 180, 251-253.
125. McFadden E., Jones M. E., Schoemaker M. J., Ashworth A., Swerdlow A. J.: The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,00 women in the Breakthrough Generations Study. *Am. J. Epidemiol.* 2014, 180, 245-250.
126. Kuriata E., Felińczak A., Grzebieluch J., Szachniewicz M.: Czynniki szkodliwe oraz obciążenie pracą pielęgniarek zatrudnionych w szpitalu. Część II. *Piel. Zdr. Publ.* 2011, 1, 3, 269-273.
127. Skorupska-Król A., Szabla A., Bodys-Cupak I.: Opinie pielęgniarek na temat czynników stresogennych związanych z ich środowiskiem pracy. *Pielęgniarstwo XXI wieku.* 2014, 1, 46, 23-26.
128. Siemiginowska P., Iskra-Golec I., Wątroba J.: Relacja praca/rodzina, zadowolenie z pracy i życia oraz zdrowie u pielęgniarek zmianowych i dziennych. *Annales Universitatis Paedagogicae Cracoviensis. Studia Psychologica.* 2014, 7, 138-152.

129. Kucharska A., Sińska B., Dykowska G., Sienkiewicz Z.: Wpływ systemu zmianowego pracy pielęgniarek na ich sposób odżywiania i aktywność fizyczną. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie*. 2018, 16, 2, 105-111.
130. Bilski B.: Wpływ pracy zmianowej na sposób odżywiania się i patologie przewodu pokarmowego wśród pielęgniarek – wyniki badania pilotowego. *Med. Pr.* 2006, 57, 1, 15-19.
131. Burdelak W., Pepłońska B.: Praca w nocy a zdrowie pielęgniarek i położnych – przegląd literatury. *Med. Pr.* 2013, 64, 3, 397-418.
132. DeMuro, R. L., Nafziger, A. N., Blask, D. E., Menhinick, A. M., & Bertino, J. S.: The absolute bioavailability of oral melatonin. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2000, 40, 7, 781–784.
133. Fourtillan, J. B., Brisson, A. M., Gobin, P., Ingrand, I., Decourt, J. P., & Girault, J.: Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2000, 21, 1, 15–22.
134. Kennaway, D. J.: Are the proposed benefits of melatonin-rich foods too hard to swallow? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017, 57, 5, 958–962.
135. Meng X., Li Y., Li S., Zhou Y., Gan RY., Xu DP., Li HB.: Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients*. 2017, 9, 4, 367.
136. Salehi B., Sharopov F., Fokou PVT., Kobylińska A., de Jonge L. et al.: Melatonin in medicinal and food plants: occurrence, bioavailability, and health potential for humans. *Cells*. 2019, 8, 1, 681.
137. González-Flores, D., Velardo, B., Garrido, M., González-Gómez, D., Lozano, M. et al.: Ingestion of japanese plums (*Prunus salicina* Lindl. cv. Crimsonglobe) increases the urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity levels in young, middle-aged and elderly humans: Nutritional and functional characterization of their content. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2011, 50, 4, 229–236.
138. González-Flores, D., Gamero, E., Garrido, M., Ramírez, R., Moreno, D. et al.: Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP. *Food & Function*. 2012, 3, 1, 34–39.
139. Garrido, M., Gonzalez-Gomez, D., Lozano, M., Barriga, C., Paredes, S. D. et al.: A jerte valley cherry product provides beneficial effects on sleep quality. Influence on aging. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2013, 17, 6, 553–560.
140. Pereira N., Naufel MF., Ribeiro EB., Tufik S., Hachul H.: Influence of dietary sources of melatonin on sleep quality: a review. *J Food Sci.* 2020, 85, 1, 5-13.
141. Kelley, D. S., Adkins, Y., & Laugero, K. D.: A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients*. 2018, 10, 3.
142. Wichniak A., Jankowski K., Skalski M., Skwarło-Sońta K., Zawilska J et al.: Standardy leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem i Sekcji Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Część II. Diagnoza i leczenie. *Psychiatr. Pol.* 2017, 51, 5, 815-832.

143. Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L. et al.: The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2005, 20, 12, 1151–1158.
144. Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., & Bloch, M. H.: Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS ONE*. 2013, 8, 5, e63773.
145. Brzezinski A., Vangel M., Wurtman R., Norrie G., Zhdanova I. et al.: Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005, 9, 1, 41-50.
146. Li T., Jiang S., Han M., Yang Z, Lv J. et al.: Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2019, 52, 22-28.
147. Murray JW: A new method for measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
148. Buysse, Daniel J.; Reynolds, Charles F.; Monk, Timothy H.; Berman, Susan R.; Kupfer, David J. (May 1989). "The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research". *Psychiatry Research*. 28 (2): 193–213.
149. Fornal-Pawłowska M, Wołyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W: Validation of the polish version of the Athens Insomnia Scale. *psychiatr pol* 2011; 45: 211-221.
150. Porwal A, Chand Yadav Y, Pathak K, Yadav R: An update on assessment, therapeutic management, and patents on insomnia. *Biomed Res Int* 2021; 2021; 6068952.
151. Okajima I, Miyamoto T, Ubara A, Omichi Ch, Matsuda A, Sumi Y, Matsuo M, Ito K, Kadotani H: Evaluation of severity levels of the athens insomnia scale based on the criterion of insomnia severity index 2020; Dec; 17(23); 8789.
152. Cieślík B, Podbielska H: Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna* 2015; 21; 2; 102-135.
153. Turska W, Skowron A: Metody oceny jakości życia. *Farm Pol* 2009; 65(8); 572-580.
154. Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B (Red.): *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Nimrod Press, Boston, 1993.
155. Baptista Menezes AM, Oliveira PD, Wehrmeister FC, Goncalves H, Assuncao MC, Tovo-Rodrigues L, Ferreira GD, Oliveira IO: Association between interleukin-6, C-reactive protein and adiponectin with adiposity: Findings from the 1993 pelotas (Brazil) birth cohort at 18 and 22 years. *Cytokine* 2018; Oct; 110; 44-51.
156. Goyal R, Faizy AF, Siddiqui SS, Singhai M: Evaluation of TNF- α and IL-6 levels in obese and non-obese diabetics: pre- and postinsulin effects. *N Am J Med Sci* 2012; Apr; 4(4); 180-184.
157. Pang J, Nguyen VT, Thodes DH, Sullivan ME, Braunschweig C, Fantuzzi G: Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest* 2016; Dec; 39(12); 1435-1443.
158. Arnardottir ES, Maislin G, Schwab RJ, Staley B, Benediktsdottir B, Olafsson I, Juliusson S, Romer M, Gislason T, Pack AI: The interaction of obstructive sleep apnea and obesity on the inflammatory markers C-reactive protein and interleukin-6: the icelandic sleep apnea cohort. *Sleep* 2012; Jul 1; 35(7); 921-932.

159. Domaradzki D, Stryjewski PJ, Koniecznyńska M, Lelakowski J: Obturacyjny bezdech senny – diagnostyka i postępowanie terapeutyczne. *Folia Cardiologica* 2016; 11; 3; 253-259.
160. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO: Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res* 2021; Jan; 163; 105254.
161. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, Ruther E: Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res* 1995; Oct; 19(3); 116-122.
162. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Muers AK, Auguste E, Jean-Louis G, McFarlane SI: Shift work and sleep: medical implications and management. *Sleep Med Discord* 2017; 1(2); 00008.
163. LeBlanc ES, Smith NX, Nichols GA, Allison MJ, Clarke GN: Insomnia is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the clinical setting. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6(1); e000604.
164. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL: Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; Jan; 34(1).
165. Kurdi MS, Muthukalai SP: The efficacy of oral melatonin in improving sleep in cancer patients with insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Indian J Palliat Care* 2016; Jul-Sep; 22(3); 295-300.
166. Djokic G, Vojvodic P, Korcok D, Agic A, Rankovis A, Djordjevic V, Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, Vojvodic J, Sijan G, Wollina U, Tirant M, Van Thuong N, Fioranelli M, Lotti T: The effects of magnesium – melatonin - vit b complex supplementation in treatment of insomnia. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; Sep 30; 7(18); 3101-3105.
167. Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Sowa P, Mucha S, Sadowska-Bartosz I, Adamczyk J, Hartel M: Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochem Res* 2014; 39(8); 1585-1593.
168. El-Sharkawy H, Elmeadawy S, Elshinnawi U, Anees M: Is dietary melatonin supplementation a viable adjunctive therapy for chronic periodontitis?-A randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res* 2019; Apr; 54(2); 190-197.
169. Mimeault V, Morin CM: Self-help treatment for insomnia: bibliotherapy with and without professional guidance. *J Consult Clin Psychol* 1999; Aug; 67(4); 511-519.
170. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; May; 28(2); 193-213.
171. Grima NA, Rajaratnam SM, Mansfield D, Sletten TL, Spitz G, Ponsford JL: Efficacy of melatonin for sleep disturbance following traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *BMC Medicine* 2019; 16; 8.

172. Altiparmak B, Cil H, Celebi N: Effect of melatonin on the daytime sleepiness side-effect of gabapentin in adults patients with neuropathic pain. *Rev Bras Anesthesiol* 2019; 69(2); 137-143.
173. Kim Y, Kang HT, Lee DC: Melatonin supplementation for six weeks had no effect on arterial stiffness and mitochondrial DNA in women aged 55 years and older with insomnia: a double-blind randomized controlled study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; Mar; 18(5); 2561.
174. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M: Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2022; Jan; 269(1); 205-216.
175. Ma H, Yan J, Sun W, Jiang M, Zhang Y: Melatonin Treatment for sleep disorders in parkinson's disease: a meta-analysis and systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; Feb 4; 14; 784314.
176. Hsu WY, Anderson A, Rowles W, Peters KE, Li V, Stone KL, Ashbrook LH, Galfand AA, Bove RM: Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: A randomized, controlled pilot study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2021; Nov; 5; 7(4); 20552173211048756.
177. Sadeghniaat-Haghighi K, Bahrami H, Aminian O, Meysami A, Khajeh-Mehrzi A: Melatonin therapy in shift workers with difficulty falling asleep: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover field study. *Work*. 2016; Sep 27; 55(1); 225-230.
178. Sarsour K, Van Brunt DL, Johnston JA, Foley KA, Morin CM, Walsh JK: Associations of nonrestorative sleep with insomnia, depression, and daytime function. *Sleep Med* 2010; Dec; 11(10); 965-972.
179. Thack TQ, Mahirah D, Dunleavy G, Zhang Y, Nazeha N, Rykov Y, Nah A, Roberts AC, Christopoulos GI, Soh CK, Car J: Association between shift work and poor sleep quality in an Asian multi-ethnic working population: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020; 15(3); e0229693.
180. Lim YC, Hoe VC, Darus A, Bhoo-Pathy N: Association between night-shift work, sleep quality and health-related quality of life: a cross-sectional study among manufacturing workers in a middle-income setting. *BMJ Open* 2020; 10(9); e034455.
181. Bae SM, Jeong J, Jeon HJ, Bang YR, Yoon IY: Effects of melatonin-rich milk on mild insomnia symptoms. *Sleep Med Res* 2016; 7(2); 60-67.
182. Sun X, Ran D, Zhao X, Huang Y, Long S, Liang F, Guo W, Nucifora Jr FC, Gu H, Lu X, Chen L, Zeng J, Ross CA, Pei Z: Melatonin attenuates hLRRK2-induced sleep disturbances and synaptic dysfunction in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Mol Med Rep* 2016; May; 13(5); 3936-3944.
183. Litvinenko IV, Krasakov IV, Tikhomirova OV: Sleep disorders in Parkinson's disease without dementia: a comparative randomized controlled study of melatonin and clonazepam. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2012; 112(12); 26-30.
184. Delgado-Lara DL, Gonzales-Enriquez GV, Torres-Mendoza BM, Gonzalez-Usigli H, Cardenas-Bedoya J, Macias-Islas MA, Celis de la Rosa A, Jimenez-Delgado A, Pacheco-Moises F, Cruz-Serrano JA, Ortiz GG: Effect of melatonin administration on the PER1 and BMAL1 clock genes in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 2020; Sep; 129; 110485.
185. Ahn JH, Kim M, Park S, Jang W, Park J, Oh E, Cho JW, Kim JS, Youn J: Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; Jun; 75; 50-54.
186. Wickwire EM, Geiger-Brown J, Scharf SM, Drake CL: Shift work and shift work sleep disorder. *Chest* 2017; May; 151(5); 1156-1172.

187. Shahrokh S, Qobadighadikolaei R, Abbasinazari M, Haghazali M, Aghadaei HA, Abdi S, Balaii H, Khanzadeh-Moghaddam N, Zali MR: Efficacy and safety of melatonin as an adjunctive therapy on clinical, biochemical, and quality of life in patients with Ulcerative Colitis. *Iran J Pharm Res* 2021; 20(2);197-205.
188. Celinski K, Konturek PC, Slomka M, Cichoz-Lach H, Brzozowski T, Konturek SJ, Korolczuk A: Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease--14 months follow up. *J Physiol Pharmacol*. 2014; Feb; 65(1); 75-82.
189. Hu C, Zhao L, Tao J, Li L: Protective role of melatonin in early-stage and end-stage liver cirrhosis. *J Cell Mol Med* 2019; Nov; 23(11); 7151-7162.
190. Abdi S, Abbasinazari M, Ataei S, Khanzadeh-Moghaddam N, Keshvari N: Benefits and risks of melatonin in hepatic and pancreatic disorders; a review of clinical evidences. *Iran J Pharm Res* 2021; 20(3); 102-109.
191. Zarazedeh M, Khorshidi M, Emami M, Janmohammadi P, Kord-Varkaneh H, Mousavi SM, Mohamed SH, Saedisomeolia A, Alizadeh S: Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Nutr* 2020; Aug; 59(5); 1803-1813.
192. Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR: Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain Behav Immun* 2021; Mar; 93; 245-253.
193. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z: Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019; Feb; 38(1); 191-196.
194. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Lankarani KB, Heydari ST, Amirani E, Reiter RJ, Asemi Z: The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology* 2018; Aug; 26(4); 899-907.
195. Sánchez-López AL, Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Mireles-Ramírez MA, Bitzer-Quintero OK, Delgado-Lara DL, Ramírez-Jirano LJ, Velázquez-Brizuela IE: Efficacy of melatonin on serum pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2018; Aug; 49(6); 391-398.
196. [https://www.lekam.pl/pub/File/ulotki/Melatonina%20LEK-AM 1mg 3mg 5mg Ulotka%20dla%20pacjenta 27.02.2017.pdf](https://www.lekam.pl/pub/File/ulotki/Melatonina%20LEK-AM%201mg%203mg%205mg%20Ulotka%20dla%20pacjenta%2027.02.2017.pdf)
197. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925048/anx_25048_pl.pdf
198. Foley HM, Steel AE: Adverse events associated with oral administration of melatonin: A critical systematic review of clinical evidence. *Complement Ther Med* 2019; Feb; 42; 65-81.
199. Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Jawoerek J, Chojnacki J: Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J Physiol Pharmacol* 2011; Jun; 62(3); 327-334.
200. Li Y, Lv X, Li R, Wang Y, Guan X, Li L, Li J, Xue F, Ji X, Cao Y: Predictors of shift work sleep disorder among nurses during the Covid-19 pandemic: a multicenter cross-sectional study. *Front Public Health* 2021; 9; 785518.

201. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA: The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J* 2017; 13; 106.
202. Morgenthaler TI, Lee-Ciong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL, Kaput V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R: Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep* 2007; Nov 1; 30(11); 1445-1459.
203. Duffy JF, Abbott SM, Burgess HJ, Crowley SJ, Emens JS, Epstein LJ, Gamble KL, Hasler BP, Kristo DA, Malkani RG, Rahman SA, Thomas SJ, Wyatt JK, Zee PC, Klerman EB: Workshop report. Circadian rhythm sleep-wake disorders: gaps and opportunities. *Sleep* 2021; May; 44(5); zsa281.
204. Meng Y, Tao Z, Zhou S, Da W, Tao L: Research hot spots and trends on melatonin from 2000 to 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12; 753923.