

Søvnbesvær og udvikling af type 2 diabetes

Opgave til Forskertræningskursus

Af Sebastian L. Lastrina og Jonas L. Munthe, hold FT 53

Vejleder; Morten Charles



Indholdsfortegnelse

Abstract	3
Introduktion	4
Baggrund	4
Metode	7
Resultater	9
Diskussion	12
Referencer	15
Appendix	18
Statistiske formler	18

Abstract

Introduction: Several studies indicate an increased risk of developing diabetes mellitus type 2 (DMT2) in patients with poor sleeping habits. This article investigates the relationship between patient consultations regarding poor sleep and risk of DMT2 in a pooled patient cohort from general practice in Denmark.

Methods: Retrospective case-control study. 5 year follow up prior to DMT2 diagnosis.

Results: 75 cases and 75 controls were identified. DMT2 patients had a significantly higher risk of contacting a general practitioner regarding poor sleep in a 5 year period prior to the DMT2 diagnosis OR 4.71 95% CI (1.97 - 11.26).

Conclusion: Our study further adds to the group of studies that find an association between self-reported poor sleep and an increased risk of DMT2.

Introduktion

Type 2 diabetes (DMT2) er en stigende udfordring for danskernes sundhed. Minimum 250.000 danskere lider af sygdommen og antallet øges med ca 5,5% årligt (B. Carstensen et al.) Foruden en årlig udgift for sundhedsvæsenet på ca 32 milliarder kroner medfører sygdommen svær morbiditet for patienterne (Diabetes patient foreningens hjemmeside). Patienterne er i høj risiko for at udvikle skade på blandt andet øjne, nerver, nyre og hjerte-karsystemet med stor forringelse af livskvaliteten til følge. For at sikre god behandling af disse patienter er det vigtigt at finde sygdommen tidligt, og sikre god glykæmisk kontrol.

I Danmark findes mange DMT2 patienter ved kontakt i almen praksis. Derfor må de praktiserende læger være særligt opmærksomme på væsentlige risikofaktorer. Genetik, høj alder, fedme og fysisk inaktivitet er velkendte risikofaktorer som formodes at være velimplanterede i daglig klinisk praksis. Over de seneste 10-15 år har der i den videnskabelige litteratur været drøftet en bred vifte af andre modificerbare risikofaktorer for DMT2 som i mindre grad er blevet fast del af den kliniske hverdag. En af disse er dårlig søvn.

Baggrund

Søvn som risikofaktor

Søvn er en fundamental del af tilværelsen, og nødvendig for overlevelse. Mennesker sover ca 1/3 af deres liv, og for langt de fleste er søvn en behagelig og positiv oplevelse. På trods af dette, er der en udbredt opfattelse, af at folk som sover få timer er mere produktive og energiske, hvorimod folk der sover længe er dovne og uambitiøse (Kring). Desuden fremtvinger det moderne samfund en livsstil som er meget lidt fordrende for god søvn. Søvnlængden vil fx i naturbefolkninger være stortset identisk med tiden det er mørk, hvorimod de fleste mennesker i den vestlige verden ofte må stå op eller gå i seng uagtet tiden på døgnet, pga. arbejde. Regelmæssigheden af søvn er også meget svingende i moderne samfund, hvor befolkningen ofte har et "socialt jetlag" på flere timer mellem hverdag og weekend, samt at ca 10% af har regelmæssigt natarbejde (Danmarks statistik) .

Dårlig søvn er et udbredt og stigende problem i Danmark, hvor andelen af personer som angiver, at have dårlig søvn steget fra 39% i 2010 til 49% i 2021 ("Hvordan har du det?").

Lignende tal ses i USA hvor ca 35 % af befolkningen sover under 7 timer/døgn (Center for disease control) .

Søvnkvalitet kan defineres ud fra forskellige parametre (National Sleep Foundation) herunder den samlede søvnmængde, skiftende søvntider, antallet af afbrydelser i løbet af natten og mængden af søvnens forskellige delkomponenter (fx REM-søvn og dyb søvn) samt søvntilfredshed. Flere af disse kvalitetsmål har i epidemiologiske studier været associeret med risikoen for at udvikle DMT2. Et systematisk review fra 2019 (Ogilvie et al.) gennemgår netop litteraturen på dette område. Der synes at være en bred konsensus om at selvrapporteret søvn under 5 timer dagligt er signifikant korreleret til udvikling af DMT2 med en odds ratio på 1,3-1,7 inden for 5 år. En lignende association er fundet i et studie blandt sygeplejersker med vagtarbejde (Pan et al. 2011). Her ses en OR på 1,58 for udvikling af DMT2 blandt sygeplejersker med over 20 års regelmæssig natarbejde sammenlignet med sygeplejersker som ikke har natarbejde.

En anden velundersøgt søvn-problematik blandt diabetikere er obstruktiv søvnapnøe. Mange studier har vist klar forøget risiko for udvikling af DMT2 hos patienter med søvnapnøe, med en OR på op imod 5, men hvorvidt denne sammenhæng kan forklares alene ved fedme som confounder er ikke fuldt afklaret (Ogilvie et al.).

Dårlig søvns påvirkning på kroppens biokemi

De fysiologiske mekanismer bag insulin sensitivitet er komplicerede og har været ekstensivt undersøgt de seneste 30-40 år.

Kulhydrater nedbrydes i fordøjelseskkanalen til glucose. Glukose optages fra blodet og deponeres herefter i cellerne dels via insulin uafhængige kanaler (GLUT-2, leveren, nyren og B-cellerne i pancreas) og dels via insulinafhængige kanaler (GLUT-4, muskler og fedtvæv).

Insulin frigives fra b-celler i pancreas, primært via direkte signal fra stigende glukosekoncentrationen i blodet, men også reguleret af hormoner fx GLP-1 og GIP.

Effekten af insulin på GLUT-4 receptorene er i høj grad definerende for insulin sensibiliteten. Denne effekt påvirkes af adskillige faktorer, herunder fysisk aktivitet, makronæringsstofferne og hormoner.

Enkelte eksperimentelle studier har undersøgt den biokemiske relation mellem dårlig søvn og glucose metabolisme, herunder:

Inkretinhormoner produceres i enteroendokrine L-celler (GLP) og K-celler (GIP) i mave-tarmsystemet ifbm. måltid og facilliterer insulin frigørelsen ved at styrke den glukoseafhængige insulin sekretion til blodet primær ved at inhibere kalium kanaler hvorved

depolarisationen af membranpotentiallet øges (Baggio et al.). Inkretinsekretion sker ved direkte stimulus af glykose og aminosyrer herunder med integration af parasympathicus, og står for et meget stor andel af den totale insulin frigørelse, over 50%, under per oralt indtag af glykose. Endvidere øges insulinsensitiviteten i perifere væv. Dette omtales som inkretineffekten. Der er dog ingen studier der viser, at søvnintervention ændrer plasmakoncentrationer af inkretinhormoner betydeligt.

Leptin har en anorexigen effekt på appetitten og har en naturlig døgnrytme med højeste værdier om natten ved alm. søvnmønster. Ved søvnrestriktion eller -fragmentering falder niveau af leptin, hvor det ellers naturligt ville være højere.

Et eksperimentelt studie fra 2004 (Spiegel et al.) har påvist øget appetit i association med faldende leptin niveau pga. af søvnrestriktion hos unge raske mænd hvor der sås markant forskel på søvnrestriktion 4 timers sengetid ifht. 12 timers sengetid.

Det er velkendt at leptinmangel-sygdomme medfører ekstrem fedme pga. øget kalorie indtag (Kleinendorst et al.).

Naturligvis påkræver mere søvn mindre fysiologisk kalorieindtag hos raske mennesker, hvor leptin niveau i plasma er lavere under disse omstændigheder.

Ghrelin fungerer orexigent på appetiteten. Studier viser at der findes en trend imod højere plasmaniveauer ved søvnrestriktion med målinger over kort tid, og at denne bliver signifikant når der måles 24 timers profiler (Spiegel et al.).

Sammenfattende gælder at søvnrestriktion medfører en trend til større sultfølelse, mindre fysisk aktivitet og øget vægt. Leptin-ghrelin balancen kan have en betydning (Capers et al.).

Neurohumorale forhold herunder ændringer cerebellart, det autonome nervesystem samt vedr. cortisol og glukagon, omtales kun sparsomt i reviews og meta-analyser (Reutrakul et al.).

Interventionsstudier

Flere kontrollerede interventionsstudier har undersøgt om søvnintervention, typisk søvn restriktion, kan påvirke glukosemetabolismen. Der måles ofte på fastende insulinspejl, og insulinsensitiviteten målt ved hyperinsulinæmisk-euglykæmisk clamp teknik samt intravenøs (IVGTT) og oral glucose tolerans test (OGTT). Interventionsstudierne finder generelt et signifikant fald i insulinsensitivitet ved kortvarrig (1-14 dages) søvn restriktion

(Sondrup et al.). Hvorvidt effekten vedbliver og på sigt vil have klinisk betydning er naturligvis uafklaret.

Studierne er generelt små og har kort follow-up, og kan således ikke vise klinisk relevante effekter i form af nedsat HbA1C, morbiditet eller dødelighed. Det som ville være interessant, at se på ifht. klinisk praksis er udvikling af hba1c over længere tid, hvilket af praktiske og etiske årsager må antages at være muligt at gennemføre på eksperimentel basis. Det er i studierne svært at vurdere om forskellen på OGTT i interventionsgrupperne kan oversættes til en regelret risiko for udvikling af DMT2.

Relevans for almen praksis

Ud fra ovenstående virker det oplagt at egen læge tænker søvnforstyrrelser ind som en risikofaktor for udvikling af DMT2. Der findes desværre ikke tal for hvor ofte patienter henvender sig til egen læge med søvnforstyrrelser, men udskrivelse af sovemedicin er hyppigt. Tal fra 2012 viser at ca 380.000 personer årligt indløser recept på benzodiazepin, heraf ca 60% kortidsvirkende benzodiazepiner (fx zopiclon og zolpidem). ca 40% af disse indløser kun recept til maksimalt 30 dages forbrug. 12% bruger over 365 definerede døgndosiser (SSI).

Det er ikke tidligere undersøgt, om patienter som kontakter egen læge med søvnproblemer har større risiko for at udvikle DMT2.

Dette studie undersøger om lægekontakter angående dårlig søvn er hyppigere hos patienter som sidenhen diagnosticeres med DMT2,

Metode

Studiet blev udført som et retrospektivt case-kontrol studie med 5 års retrospektiv follow up. Studiepopulationen var det samlede patientgrundlag i to representative Danske almen praksis.

Cases blev defineret som en patient med ICPC diagnosekode T90 Diabetes mellitus type 2. For hver case fandtes ved tilfældigt opslag en matchende kontrol i samme praksis, med samme køn, alder og follow-up periode.

Eksposering blev undersøgt i en periode på 5 år før ICPC T90 diagnose, og defineret på 3 forskellige måde:

- 1) En eller flere kontakter, hvor journalnotatet beskriver en klage over manglende/dårlig/afbrudt søvn eller indsovningsbesvær. Dette også hvis notatet i sin helhed handler om en anden problematik.

- 2) En eller flere journalnotater kodet med ICPC P06 Søvnforstyrrelse
- 3) En eller flere kontakter kodet med ICPC P06 Søvnforstyrrelse, men med eksklusion af patienter med kendt søvnapnøe diagnosticeret ved Søvnklinik på regionalt sygehus (Viborg og Silkeborg).

Cases blev ekskluderet hvis:

- 1) ICPC T90 diagnosen blev stillet inden 1. Jan 2017
- 2) Patienten ikke har været i samme praksis i hele follow-up perioden.

Kontroller blev ekskluderet hvis:

- 1) Patienten ikke har været i samme praksis i hele follow-up perioden.
- 2) Hvis patienten har ICPC T90 diagnosen.

Associationsmålet er udregnet som odds ratio (OR) med 95% confidence interval (95% CI)

Apriori forventede vi at finde mellem 50-100 cases. 75 cases, en forventet incidens af søvnforstyrrelse på 10% og en antaget OR på 3,5 ville give studiet en power på 80% for at finde et signifikant resultat (5% signifikans niveau). Med en måske mere realistisk OR på 2 ville studiet kræve ca 280 cases for at opnå samme power. ("Epitools - Sample size for a case-control study")

Praksis 1 anvendte XMO, Praksis 2 anvendte EG Clinea. Både XMO og EG Clinea har søgeværktøjer til at finde alle patienter med ICPC T90, samt fritekst søgning i journalen til at finde ICPC P06 og notater med "søvn". Alle notater med "Søvn" blev vurderet af en af artiklens forfattere ift. om notatet omhandler en patient klage over søvnen eller blot at lægen har spurgt ind til dette.

DMT2 patienterne og deres nuværende sygdomskontrol i form af seneste HbA1c, LDL og eGFR måling blev fundet via KiAP databasen for type 2 diabetikere.

Alle beregninger er lavet i Google Sheets ud fra formler anført i appendix.

Resultater

I de to undersøgte klinikker med i alt 13000 patienter, fandt vi 574 patienter med DMT2. Af disse havde 76 fået diagnosen senere end 31. Dec 2016. En enkelt Case blev ekskluderet da der ikke kunne findes journal materiale fra samme praksis i fem år op til diagnosen.

For hver case fandtes en tilfældig kontrol med samme alder, samme køn og uden DMT2.

Tabel 1 - Case identifikation

	Praksis 1	Praksis 2
Antal patienter i praksis	8500*	4800*
DMT2 patienter i alt	386	188
DMT2 pt fra 2017+	50	26
Manglende follow-up	0	1
Cases	50	25
Cases i alt (begge praksis)	75	

*Tallet er ikke helt nøjagtigt, grundet dagsvariation i tilmeldingsregister

Tabel 2 - Karakteristika

	Praksis 1		Praksis 2	
	cases	kontroller	cases	kontroller
n	50	50	25	25
Gennemsnits alder	61	61	62	62
Kvinder (%)	52	52	28	28
Nyeste HBa1c (mmol/mol)	50.9	-	48.7	-
Nyeste LDL (mmol/l)	2.1	-	1.9	-
Nyeste eGFR (mL/min/1,73 m2)	80.4	-	81.2	-

Gennemsnitsalderen for cases og kontroller var 61,5 år og 44 % var kvinder. Alderen var sammenligneligt på tværs af de to klinikker, men kønsfordelingen var forskellig idet ca 50% af patienterne i praksis 1 var kvinder, mod kun ca 33% af patienterne i praksis 2.

Cases i begge klinikker var generelt velbehandlede hvilket fremgår af tabel 1.

Blandt de 75 cases fandt vi i de 5 år op til diagnose tidspunkt, at 56 % havde en kontakt med søvnbesvær, 27 % havde en kontakt kodet med ICPC P06 og 13% havde søvnapnøe. For kontrollerne var tallene henholdsvis 12 %, 3% og 1 %.

Antallet af patienter med søvnapnøe var sammenligneligt på tværs af de to klinikken, men praksis 1 havde væsentligt flere kontakter med ICPC P06 koden 24% vs 16% i praksis 2.

Omvendt havde Praksis 2 langt flere omtaler af søvnbesvær i journalerne 56% vs 26% i Praksis 1.

Kontrollerne i begge klinikker havde tydeligt lavere prævalens af alle typer af søvnkontakter, hvilket ses i Tabel 3.

**Tabel 3 - Eksponering for
dårlig søvn**

	Praksis 1		Praksis 2	
	cases	kontroller	cases	kontroller
n	50	50	25	25
Søvnbesvær	13	2	14	6
ICPC P06	12	0	4	2
Søvnnapnøe	7	0	3	1

Dette resulterede i følgende association mellem søvnproblemer og senere udvikling DMT2:

OR for kontakt med søvnbesvær 4.71 95% CI (1.97 - 11.26)

OR for kontakt med ICPC P06 9.90 95% CI (2.19 - 44.79)

OR for kontakt med ICPC P06 uden søvnapnøe 6.43 95% CI (0.76 - 54.82)

Tabel 4 Associationsmål

Søvnbesvær

	Case (n75)	Kontrol (n75)
Eksponeret	27	8
Ikke eksponeret	48	67

Case odds for søvnbesvær: 0.56

Kontrol odds for søvnbesvær 0.12

Odds ratio 4.71 95% CI (1.97 - 11.26)

Tabel 5 Associationsmål

ICPC P06 incl. søvnapnø

	Case (n75)	Kontrol (n75)
Eksponeret	16	2
Ikke eksponeret	59	73

Case odds for ICPC P06 0.27

Kontrol odds for ICPC P06 0.03

Odds ratio 9.90 95% CI (2.19 - 44.79)

Tabel 6 Associationsmål

P06 uden søvnapnø

	Case (n75)	Kontrol (n75)
Eksponeret	6	1
Ikke eksponeret	69	74

Case odds for P06 uden søvnapnø: 0.09

Kontrol odds for P06 uden søvnapnøe:	0.01
Odds ratio	6.43 95% CI (0.76 - 54.82)

Diskussion

Dette studie finder at DMT2 patienter har en signifikant øget hyppighed af søvnrelaterede henvendelser til egen læge i årene op til DMT2 diagnosen stilles. Associationen er stærk med en estimeret >4 gange forøget risiko. Tendensen er gennemgående på alle associationsmål, men ikke signifikant hvis man ser bort fra søvnapnøe.

Studiets troværdighed

Studiets relevans og styrke ligger i særdeleshed i, at der for første gang analyseres data fra almen praksis i Danmark. Yderligere kan nævnes følgende styrker:

- 1) Det retrospektive case-kontrol design med udgangspunkt i journaldata sikrer at vi undgår både recallbias. Desuden kan lægens eller patientens viden om DMT2 diagnosen ikke have haft indflydelse.
- 2) Den effektive registrering af DMT2 patienter i KiAP sikrer inklusion af alle kendte relevante cases.
- 3) Cases havde en uventet stabil tilknytning til deres klinik, og kun en enkelt case måtte ekskluderes da hun ikke havde været fulgt i praksis alle fem år inden DMT2 diagnosen, dette reducerer risiko for selektions bias.
- 4) Al data er trukket fra eksisterende datasæt, eventuelle afledte konsekvenser af studiet vil således ikke kræve yderligere registrering eller arbejde i klinikken for at kunne implementeres.
- 5) Studiets resultater er på linje med andre studiers resultater (Ogilvie et al.), (Larcher et al.), (Shan et al.).

Resultaterne skal selvfølgelig ses i lyset af studiets begrænsninger, herunder specielt følgende:

- 1) Lille datasæt, hvilket giver stor usikkerhed på estimerne, og derfor er der risiko for overestimering. Specielt blandt kontrollerne er der meget få eksponerede, og de fundne estimer kunne have blevet styrket ved at inkludere 2 kontroller per 1 case.
- 2) Begrænset matchning af cases og kontroller. Der burde være matched for fx co-morbiditet herunder især psykiatrisk sygdom, BMI, medicinforbrug, rygning, og socio-økonomisk status. Da DMT2 patienter forventeligt har højere prævalens af

komobiditet og generel usund adfærd end baggrundsbefolkningen, risikerer vi at påvise en association med disse confounders, eller overvurdere en association med effektmødikatorer.

- 3) Eksponeringen varierer væsentligt mellem de 2 klinikker jf. Tabel 3. Dette kan principielt skyldes forskellig prævalens blandt patienterne, forskellig kultur for at opsøge læge, forskellig definition af søvnbesvær, forskellig registrering af den praktiserende læge og endelig forskellig tolkning blandt studiets observatører. Således vil dette både kunne kompromittere den interne og den eksterne validitet. Man kan med andre ord forestille sig, at vi i vores studie har fundet et forkert antal eksponerede, eller at man generelt ikke kan overføre tallene til andre klinikker da forskellen mellem klinikkerne er for stor.
Da de to klinikker er analyseret af hver sin observatør, er der en reel risiko for interobservatør bias. Dette kunne være undgået ved at flere observatører uafhængigt af hinanden kontrollerede alle data. Særligt associationsmålet "henvendelse med søvnbesvær" giver anledning til en personlig tolkning.
- 4) Variation mellem cases i de to klinikker er forsøgt vurderet ud fra KiAP data med patienternes nyeste kontrolmålinger, hvilket giver et indtryk af hvor velregulerede patienterne er nu, men giver ikke indtryk af om cases var sammenlignelige ved diagnose tidspunkt.
- 5) Studiedesignet er ikke egnet til at vurdere evt. Dosis-respons, idet graden af søvnbesvær og diabetes morbiditetgrad ikke er kvatificeret.
- 6) Patientkohorterne udgår fra to sammenlignelige provinsbyer i Midtjylland, hvilket kan kompromitere den eksterne validitet ifht. andre dele af landet.
- 7) 5 års follow-up er kort tid, til at undersøge en association til en kronisk sygdom der udvikles over flere decennier. Omvendt kan 5 år være relevant hvis man ønsker at finde associationer der kan medvirke til påvisning af DMT2 i et tidligere stadie.

Studiets implikation

Studiet finder en stærk association mellem søvnbesvær og senere udviklingen af DMT2. Det er ikke designet til at undersøge eventuel kausalitet mellem dårlig søvn og DMT2, og kan derfor ikke bidrage yderligere til den debat. Det er således fortsat uklart om dårlig søvn har en kausal sammenhæng med DMT2, eller om søvnbesvær blot er en afledt effekt af anden usund adfærd som bidrager til udviklingen af DMT2. Flere studier finder eksempelvis stærk association ml. dårlig søvn og øget appetit samt kostvalg og -mængde for kalorierholdig føde (Greer et al & Yang et al).

Dette studie underbygger at den praktiserende læge skal have skærpet opmærksomhed på DMT2, og prædiabetes hos patienter som konsulterer lægen med søvnbesvær. Herunder både konsultationer der direkte adresserer søvnbesvær eller søvnapnø, men også konsultationer hvor søvnbesvær nævnes som et symptom ledsagende den egentlige problematik. Endelig finder studiet på linie med andre undersøgelser en stor prævalens af søvnapnø blandt DMT2 patienter, hvilket understreger vigtigheden af udredning og behandling af dette hos DMT2 patienter.

Referencer

Baggio et al. "Biology of incretins: GLP-1 and GIP." *Gastroenterology*, vol. 2007;

132(6):2131-57.

B. Carstensen et al., "Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in

Denmark 1996-2016." *BMJ Open Diab Res Care*, vol. 2020;8.

Capers et al. "A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the

impact of sleep duration on adiposity and components of energy balance." *Obes Rev.*,

vol. 2015 Sep;16(9):771-82.

Center for disease control. https://www.cdc.gov/sleep/data_statistics.html.

Danmarks statistik.

<https://www.dst.dk/da/Statistik/nyheder-analyser-publ/nyt/NytHtml?cid=19441>.

Diabetes patient foreningens hjemmeside.

<https://diabetes.dk/forskning/viden-om-diabetes/samfundsokonomi>.

"Epitools - Sample size for a case-control study." *Epitools*,

<https://epitools.ausvet.com.au/casecontrolss>. Accessed 30 March 2022.

Greer et al. "The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain." *Nat*

commun. 2013; 4: 2259, 2013. doi: 10.1038/ncomms3259.

"Hvordan har du det?"

[https://proxy.danskernessundhed.dk/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsView](https://proxy.danskernessundhed.dk/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer_guest.jsp?reportName=%20Soevnbesvaer%20&reportPath=/Produktion/Danskerne)

[er_guest.jsp?reportName=%20Soevnbesvaer%20&reportPath=/Produktion/Danskerne](https://proxy.danskernessundhed.dk/SASVisualAnalyticsViewer/VisualAnalyticsViewer_guest.jsp?reportName=%20Soevnbesvaer%20&reportPath=/Produktion/Danskerne)

s_Sundhed/&page=vi879&sso_guest=true&printEnabled=false&shareEnabled=false&informationEnabled=false&co.

Kleinendorst et al. "Young girl with severe early-onset obesity and hyperphagia." *BMJ Case Rep*, vol. 2017 Sep 25;2017:bcr2017221067.

Kring, Camilla. "Nedbryd fordommene om B-mennesker," JP,
<https://jyllands-posten.dk/debat/blogs/gamleblogs/camillakring/ECE7222984/Nedbryd-fordommene-om-B-mennesker/>.

Larcher et al. "Sleep Habits and Diabetes." *Diabetes Metab.*, vol. 2015 Sep;41(4):263-271.

National Sleep Foundation. "National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. Are U.S. adults reporting less sleep?: Findings from sleep duration trends in the National Health Interview Survey, 2004–2017."

Ogilvie et al. "The Epidemiology of Sleep and Diabetes." *Curr Diab Rep.*, vol. 2018 Aug 17;18(10):82.

Pan et al. "Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in Women." *PLoS Med.*, vol. 2011;8(12):e1001141.

Reutrakul et al. "Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes." *Metabolism.*, vol. 2018 Jul;84:56-66.

Shan et al. "Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Prospective Studies." 2015, vol. *Diabetes care* 2015;38:529–537 | DOI: 10.2337/dc14-2073.

Sondrup et al. "Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Sleep Medicine Reviews*, vol. Volume 62, April 2022, 101594.

Spiegel et al. "Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite." *Ann Intern Med*, vol. 2004;141(11):846–50.

Spiegel et al. "Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin." *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 2004;89(11):5762–71.

SSI. "Fup og fakta om danskernes brug af sovemedicin og beroligende midler." *Sundhedsdatastyrelsen*,
<https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/laegemidler/benzodiazepiner/fup-fakta-soveangstmedicin.pdf>. Accessed 30 March 2022.

Yang et al. "Increased Hunger, Food Cravings, Food Reward, and Portion Size Selection after Sleep Curtailment in Women Without Obesity." *Nutrients*. 2019 Mar; 11(3): 663, 2019.
doi: 10.3390/nu11030663.

Appendix

Statistiske formeler

	Case	kontrol
Eksponering	a	c
Ikke eksponering	b	d

$$\text{Odds ratio} = (a*d) / (b*c)$$

$$\text{Nedre 95\% CI} = e^{\ln(\text{OR}) - 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$$

$$\text{Øvre 95\% CI} = e^{\ln(\text{OR}) + 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$$