

NR 2013;47(3)

Systematiska kunskapsöversikter;  
4. Diabetes och arbete

*Anders Knutsson och Anders Kempe*

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-44-2

ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

## **Arbete och Hälsa**

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är refereegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

### **Arbete och Hälsa**

Chefredaktör:

Kjell Torén, Göteborg

Redaktion:

Maria Albin, Lund

Lotta Dellve, Stockholm

Henrik Kolstad, Århus

Roger Persson, Köpenhamn

Kristin Svendsen, Trondheim

Allan Toomingas, Stockholm

Marianne Törner, Göteborg

Redaktionsassistent:

Cina Holmer, Göteborg

© Göteborgs universitet & författare 2013

Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-44-2

ISSN 0346-7821

<http://www.amm.se/aoh>

Tryckt hos Kompendiet, Göteborg

### **Redaktionsråd:**

Tor Aasen, Bergen

Gunnar Ahlborg, Göteborg

Kristina Alexanderson, Stockholm

Berit Bakke, Oslo

Lars Barregård, Göteborg

Jens Peter Bonde, Köpenhamn

Jörgen Eklund, Linköping

Mats Hagberg, Göteborg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Lund

Malin Josephson, Uppsala

Bengt Järholm, Umeå

Anette Kærgaard, Herning

Ann Kryger, Köpenhamn

Carola Lidén, Stockholm

Svend Erik Mathiassen, Gävle

Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn

Catarina Nordander, Lund

Torben Sigsgaard, Århus

Staffan Skerfving, Lund

Gerd Sällsten, Göteborg

Ewa Wikström, Göteborg

Eva Vingård, Uppsala

# Innehållsförteckning

## **Förord**

### **Inledning** 9

*Bengt Järholm*

### **Diabetes och arbete** ;

*Anders Knutsson, Anders Kempe*

### **Redaktörernas slutord** 64

*Bengt Järholm, Maria Albin, Kjell Torén*

### **Ordlista** 66

### **Appendix.** ..... 68

*Anders Knutsson, Anders Kempe*



## Förord

Denna utgåva ingår i en serie systematiska kunskapssammanställningar som ges ut av Göteborgs Universitet. Denna typ av kunskapssammanställningarna har sin bakgrund i ett behov av att ange riktlinjer för hur man fastställer samband i arbetsskadeförsäkringen. Arbetet inleddes 1981 när en grupp ortopedier, yrkesmedicinare, andra arbetsmiljöforskare och läkare från LO diskuterade en modell för bedömning av vilka arbetsställningar som utgjorde skadlig inverkan för besvär i bröst och ländrygg i Läkartidningen. Gruppen pekade också på vikten av att systematiskt ställa samman kunskap inom området (Andersson 1981). Därefter publicerades flera systematiska kunskapssammanställningar med avsikt att ge riktlinjer för förekomst av skadlig inverkan vid arbetsskadebedömningar (Westerholm 1995, 2002, Hansson & Westerholm 2001).

Göteborgs Universitet är nu huvudansvarig för ett flerårigt projekt med avsikt att ta fram nya kunskapssammanställningar inom arbetsmiljöområdet. Arbetet har finansiellt stöd av AFA försäkring, FAS och Göteborgs Universitet. Dessa systematiska kunskapssammanställningar har som syfte att beskriva arbetsmiljöns betydelse för uppkomst eller försämring av sjukdom eller symptom i ett bredare perspektiv. Tillämpningen av resultaten sker inom berörda myndigheter och försäkringsbolag. De systematiska kunskapssammanställningarna genomföres av experter inom respektive området. Deras bedömning granskas sedan av andra experter inom området. Den nya serien av systematiska kunskapssammanställningar inleddes 2008 med en förnyad översikt om psykisk arbetsskada (Westerholm 2008), som sedan följdes av sammanställningar om fukt och mögel, helkroppsvibrationer och en förnyad uppdatering av arbetets betydelse för uppkomst av depression (Torén 2010, Burström 2012, Lundberg 2013). Eftersom kunskapsläget förändras finns det ett behov av uppdateringar av gamla kunskapssammanställningar samtidigt som det finns ett behov av kunskapssammanställningar inom nya områden.

Val av ämne för översikter, val av forskare för att skriva respektive granska det skrivna sker av redaktörerna helt självständigt.

De första kunskapssammanställningarna har behandlat betydelsen av olika faktorer för uppkomst av sjukdomar och besvär. Denna kunskapssammanställning är den första med en annan infallsvinkel. Vilka faktorer är av betydelse för att individer med kroniska sjukdomar skall ha en uthållig arbetsförmåga? Den första genomgången behandlar diabetes. Forskarna Anders Knutsson och Anders Kempe vid Mittuniversitet har genomfört denna systematiska kunskapssammanställning. Externa referenter har varit docenterna Bernt Lindahl, Umeå och Stig Attwall, Göteborg. Vi är tacksamma för de värdefulla och konstruktiva bidrag som refe-

renterna har tillfört detta arbete. Därutöver är vi tacksamma för synpunkter från Svensk Förening för Diabetologi och från Lillemor Fernström, Diabetesförbundet.

Göteborg, Lund och Umeå maj 2013

Kjell Torén  
Maria Albin  
Bengt Järholm

## Referenser

- Andersson G, Bjurvall M, Bolinder E, Frykman G, Jonsson B, Kihlbom Å, Lagerlöf E, Michaëlsson G, Nyström Å, Olbe G, Roslund J, Rydell N, Sundell J, Westerholm P. Modell för bedömning av ryggskada i enlighet med arbetsskadeförsäkringen. *Läkartidningen* 1981;78:2765-2767.
- Lundberg I, Allebeck P, Forsell Y, Westerholm P. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd. En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012. *Arbete och Hälsa* 2013;47(1)
- Hansson T, Westerholm P. Arbete och besvär i rörelseorganen. En vetenskaplig värdering av frågor om samband. *Arbete och Hälsa* 2001:12.
- Torén K, Albin M, Järholm B. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljön för astma hos vuxna. *Arbete och Hälsa* 2010;44(8).
- Burström L, Nilsson T, Wahlström J. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. I; Torén K, Albin M, Järholm B (red). Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. *Arbete och Hälsa* 2012;46(2).
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (6 skadeområden). *Arbete och Hälsa* 1995;16.
- Westerholm P. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (7 skadeområden). Andra, utökade och reviderade upplagan. *Arbete och Hälsa* 2002;15
- Westerholm P. Psykisk arbetsskada. *Arbete och Hälsa* 2008;42:1

## Inledning

*Bengt Järvholm*

Diabetes är vanlig sjukdom som kan ha alla svårighetsgrader, från att vara invalidiserande med omfattande medicinsk behandling till att vara symptomfri och inte kräva annan behandling än viss påverkan på kosten. Arbetet kan påverka sjukdomen, men sjukdomen kan också påverka möjligheterna att arbeta. Det finns i många länder lagar eller förordningar som påverkar diabetikers möjligheter att arbeta, t ex finns begränsningar när det gäller att arbeta som pilot.

Denna kunskapsöversikt var i första hand tänkt att belysa hur arbetet kan påverka den som redan drabbas av diabetes och också ge insikt i de legala begränsningar som finns för diabetiker att arbeta. Den typen av kunskap är viktig både för den som drabbats av sjukdomen, men också för företagshälsovård, behandlande läkare och arbetsgivare. Översikten behandlar två centrala områden när det gäller diabetiker och arbete, dels arbete på oregelbundna arbetstider, dels arbeten som är fysisk ansträngande.

Kunskapsöversikter när det gäller medicinsk behandling är i dag ofta utformade enligt vissa strategier och den mest kända är Cochrane collaborations riktlinjer ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)). Innan dessa omsätts till praktiska riktlinjer brukar också patientorganisationer och professionella företrädare, t ex läkare, m.fl. involveras i processen. I denna process ingår också ekonomiska överväganden om vad som är rimligt att göra. Ett exempel på en organisation som utvecklar riktlinjer är det brittiska statliga institutet National Institute for Health and Clinical Excellence ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) och i Sverige är nationella riktlinjer utgivna av Socialstyrelsen ett sådant exempel.

När det gäller orsaker till sjukdomar används ofta andra metoder där bl.a. mekanistiska överväganden finns med. Ett exempel på detta är International Agency for Research on Cancer som utvärderar orsaker till cancer ([www.IARC.fr](http://www.IARC.fr)). Vid sådana utvärderingar används ofta epidemiologiska metoder och en beskrivning av vissa sådana överväganden finns i andra kunskapsöversikter i denna publikationsserie (Järvholm, 2012).

I många fall saknas omfattande studier av den frågeställning som är aktuell. Som läsaren kommer att finna i denna översikt så skulle man gärna se att det finns betydligt mer forskning kring arbete och diabetes. När det gäller uppkomst av diabetes i samband med skiftarbete så finns viss kunskap som därför utvärderats. Det finns dock mycket knapphändig kunskap om den centrala frågeställningen som var utgångspunkten för detta dokument, dvs. hur arbetet påverkar den som redan har diabetes och vad det finns för kunskap bakom de legala begränsningar

som drabbar diabetiker. Det innebär att man i sådana fall dels får visa på kunskapsbristerna, dels får diskutera risker och handläggning utifrån den kunskap som finns både när det gäller mekanistiska förhållanden och empiriska studier. Diabetiker finns i arbetslivet och både de och andra berörda behöver förstå om och hur man kan agera och på vilken kunskap besluten kan vila. En kunskapsöversikt kan också vara viktig för att stimulera till ytterligare forskning och till att myndigheter ser över grunderna för legala restriktioner i diabetikers möjlighet att arbeta. I denna översikt har vi engagerat dels en framstående forskare och praktiker inom diabetes och dels en framstående forskare och praktiker inom arbetslivets område. För att få ytterligare synpunkter har styrelsen för en professionell organisation och en patientförening haft möjligheter att lämna synpunkter.

Då läsarna har varierande kunskaper om diabetessjukdomen har författarna gjort en sammanställning av diabetessjukdomen, där bland annat olika medicinska behandlingar beskrivs i ett appendix.

## **Referenser**

Järholm B. Orsaker till sjukdom. I: Torén K et al (red). Systematiska kunskapsöversikter;

Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet. Arbete och Hälsa 2012;46, Göteborgs universitet, 2012, s 1-11.  
([https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28999/1/gupea\\_2077\\_28999\\_1.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/28999/1/gupea_2077_28999_1.pdf), kontrollerad 130325).



# Diabetes och arbete

*Anders Knutsson och Anders Kempe*

## **Bakgrund**

Diabetes mellitus har blivit allt vanligare i Sverige liksom i många andra länder. Diabetes kan definieras som en metabolisk rubbning med kroniskt förhöjt blodsocker på grund av otillräcklig eller helt upphörd insulinsekretion och/eller insulinresistens och/eller ökad glukagonproduktion (WHO 2012). På sikt kan diabetes orsaka vävnadsskador och sviktande funktion i ögon, njurar, nerver, hjärta och blodkärl.

Det finns stora kunskapsluckor i vår förståelse över hur personer med diabetes ska sköta sin diabetes i förhållande till olika påfrestningar i arbetslivet. Ett problem är hur man kan behålla en god kontroll av sin diabetes när arbetet medför oregelbundna arbetstider eller arbete på natten. Ett annat problem är när arbetet innebär kraftig fysisk ansträngning, eller stor variation i fysisk belastning.

## **Diabetes**

Diabetes typ 2, som i regel debuterar i medelåldern eller högre åldrar beror på minskad insulinkänslighet (insulinresistens). Diabetes typ 2 utgör 85-90 procent av alla med diabetes (Landin Olsson 2010b). Förekomsten diabetes typ 2 i Sverige är 2,5-4,5 procent (Olsson 2009). Om den ökande trenden fortsätter som hittills så kommer prevalensen av stiga till 5-6 procent år 2030 (Olsson 2009). Diabetes typ 2 är vanligare bland män, än bland kvinnor. Både för män och kvinnor ökar förekomsten med stigande ålder (Carlsson 2007, Landin Olsson 2010a). I åldersintervallet 65-84 år har 9 % av kvinnorna och 12 % av männen diabetes (Carlsson 2007). Det finns också en socioekonomisk gradient. Personer med lägre socioekonomiskt status har ökad förekomst av diabetes (Agardh 2004). Invandrare från icke-europeiska länder har större risk att drabbas av diabetes (Carlsson 2007). Viktiga orsaker till den ökande förekomsten av diabetes typ 2 i Sverige är kaloririk mat, låg fysisk aktivitet och övervikt. En annan orsak kan vara att allt fler har oregelbundna arbetstider och skiftarbete.

Arbete på andra tider än dagtid har blivit allt vanligare. I Europa arbetar idag omkring 10 % av de yrkesverksamma på tider som inkluderar natt. Skiftarbete och andra udda arbetstider innebär en påfrestning på organismen, som kan leda till risker för olycksfall och allvarlig sjukdom. Under senare år har det kommit

en rad forskningsrapporter som indikerat att skiftarbete kan vara förenat med ökad risk för kroniska sjukdomar som diabetes, hjärtkärlsjukdom och cancer. Detta är oroande, eftersom det moderna samhället ställer krav på service dygnet runt, t.ex. inom sjukvård, räddningstjänst och transporter. Viss industriproduktion sker också dygnet runt, ibland av produktionstekniska, ibland av ekonomiska orsaker. Arbetarskyddet måste väga in de nya hälsorisker som visat sig vara förenat med skiftarbete.

Diabetessjukdomen och dess behandling beskrivs utförligare i appendix.

## **Skiftarbete**

Med skiftarbete menas en metod för att organisera arbetet i skift, där de anställda avlöser varandra på samma arbetsstation enligt ett speciellt mönster (European Council Directive 93/104, 1993). I vetenskapliga publikationer används begreppet skiftarbete om alla arbetstider som avviker från vanligt dagarbete.

Flera olika begrepp används för att beskriva skiftarbetet:

Med kontinuerligt skiftarbete menas att schemat täcker in alla dygn i veckan. Om helgerna är fria från arbete, kallas schemat diskontinuerligt. Permanent avser ett schema där man arbetar enbart på ett skift, t.ex. permanent nattarbete. Kontinuerligt roterande skiftarbete innebär att arbetsschemat täcker in dygnets alla timmar och alla veckodagar. Detta används ofta inom processindustrin. Skiftets längd kan variera från några timmar till 12 timmar eller längre. Sex-, 8- och 12-timmars skift är de vanligaste. Schemat kan också vara mer eller mindre oregelbundet. Vissa scheman är oförutsägbara, d.v.s. man vet inte någon längre tid i förväg, hur schemat kommer att se ut.

En skiftcykel inkluderar arbetspass och ledigheter under en viss tidsperiod, som återkommer på samma sätt. Skiftcykeln kan vara kort (ca 10 dagar), medellång (ca 25 dagar) eller lång (längre än en månad). Antalet skiftlag, som avlöser varandra benämns 3-skift, 4-skift, 5-skift etc.

Rotationshastigheten bestäms av antalet skift av samma slag som följer på varandra, innan man byter till annat skift. Ett snabbroterande skift brukar pågå 1-3 dagar, ett intermediärt 4-14 dagar, och ett långsamt 15 dagar eller mer. Rotationsriktningen bestäms av hur de olika skiften följer på varandra. Om skiften går i ordningen förmiddag, eftermiddag, natt, förmiddag så är schemat framåtrotterande. Går skiften i ordningen förmiddag, natt, eftermiddag, förmiddag så är det bakåtrotterande.

Skiftens start och sluttider påverkar individens trötthet och återhämtningsbehov. Om förmiddagsskiftet t.ex. börjar kl 06:00, så måste man kanske vakna kl 04-05, vilket är den tid när kroppstemperaturen ligger på sin lägsta nivå.

Skiftschemats utseende har stor inverkan på hur det upplevs av de anställda. Även hälsoeffekterna påverkas av skiftschemat, t.ex. förekomst av nattarbete i schemat.

I Sverige definieras nattskift juridiskt som att man arbetar minst 3 timmar mellan 24:00 och 05:00, eller att man arbetar minst 38 % av sin årliga arbetstid på natten (Arbetstidslagen 1982). Denna definition innebär att de som arbetar kontinuerligt roterande 3-shift, inte kallas nattarbetare. I strikt biologisk mening är natten längre. Redan vid 21-tiden på kvällen har melatoninsekretionen till blodet ökat, och kroppen förbereder sig för sömn. Vid 5-tiden på morgonen är det fortfarande biologisk natt, med hög melatoninkoncentration i blodet. Först vid 6-tiden börjar den biologiska dagen. Den individuella variationen är dock stor. Vissa människor tenderar att vara kvällsmänniskor, vilket innebär att dygnsrytmen är senarelagd. För morgonmänniskor är det tvärtom.

Förekomsten av skiftarbete och udda arbetstider har ökat under de sista 20 åren i Europa. I Europa har European Foundation undersökt förekomsten av arbetstider vart femte år sedan 1990. Enligt den senaste undersökningen, som gjordes 2010 så arbetade 17 % av alla anställda skift, och 10 % natt. Dessutom arbetade 53 % på veckosluten och 20 % hade jourtid (European Working Conditions Survey 2010).

### *Hälsoeffekter av skiftarbete*

Ett mycket vanligt problem för skiftarbetare är påverkan på sömnen (Åkerstedt 2009). Undersökning med frågeformulär har visat att minst 75 % är drabbade (Åkerstedt 1988, Kecklund 2010). Sömlängden är ofta endast 5-6 timmar efter nattskiftet, vilket för de allra flesta innebär en förkortad sömn (Pilcher 2000a). Nattskiftsarbete ger en större förlust av sömn än morgon- och eftermiddagsskift (Pilcher 2000b), men även tidiga morgonskift ger ofta förkortad sömn, natten innan skiftet. Sömlängden före ett morgonskift är 1-4 timmar kortare än natt-sömn efter dagarbete (Kecklund 2010). Sömnbristen leder till trötthet, som innebär ökad risk för felhandlingar och ofrivilligt insomnande. I vissa yrken, t.ex. bland chaufförer, lokförare, styrmän och piloter kan tröttheten leda till ökad risk för allvarliga olyckor. Skiftarbetare löper ökad risk att drabbas av kronisk sjukdom, som hjärtkärlsjukdom, magtarmsbesvär och cancer (Wang 2011, Knutsson 2010). Även metabolt syndrom och diabetes typ 2 har i flera studier visat sig vara associerat med skiftarbete (Wang 2011). De mekanismer som anses förklara ökad sjuklighet hos skiftarbetare är störd dygnsrytm, social påfrestning och beteendeförändringar (Knutsson 1989).

## *Den biologiska dygnsrytmen*

Nästan alla djur och växter har ett inbyggt tidssystem som hjälper organismen att anpassa sitt beteende till ljus och mörker i vår omgivning (Laposky 2008). Tidssystemet har en egen circadian rytm på ungefär 24 timmar. Denna rytm finns kvar oförändrad även om vi är vakna en natt. Däremot om vi reser till en annan tidszon och stannar där ställer systemet om sig till ljus/mörker variationen på den nya platsen. Det sker en fasförskjutning av dygnsrytmen, som innebär att vi anpassar oss till omgivningens dag- och nattvariation. Omställningen kan ta uppemot en vecka, om vi reser till andra sidan jorden. Den inre klockan, som registrerar variationen i ljus och mörker ligger i en parad kärna, suprachiasmatiska kärnan (SCN), som är lokaliserad i hypothalamus i basala delen av hjärnan. Nervcellerna i denna kärna oscillerar med en rytm som ligger nära 24 timmar. Rytmen kallas circadian rytm (cirka = ungefär, dian = dygn). Kärnan får impulser om ljusinflödet till ögat. Beroende på dessa impulser ställs den inre klockan rätt i förhållande till omgivningens tid. SCN skickar tidsinformation till övriga delar av kroppen. Signalerna går via transmittorsubstanser, hormoner och nervimpulser. Ett viktigt hormon i detta sammanhang är melatonin (Arendt 2006). Melatonin är ett hormon som bildas i tallkottkörteln i hjärnan, efter stimulus från SCN. Produktion och insöndring till blodet sker nästan uteslutande på natten. Melatonin stimulerar receptorer, som finns i hjärnan, och i olika organ och vävnader. Melatoninets verkningmekanismer är endast delvis kända. Vi vet att melatonin påverkar andra hormoner, och medverkar till att organen har en rätt tidsinställning. Melatonin bidrar också till att underlätta insomnandet på kvällen.

Klockcellen är den celltyp som kan skapa en tidsrytm (Laposky 2008). Klockceller har klockgener som styr tillverkning av proteiner i cellerna. Denna proteinsyntes har en cyklisk variation, styrd genom feed-back loopar. Man har visat att klock-celler finns i många organ och vävnader. Dessa perifera klockceller erhåller tidsinformation från den centrala kärnan i SCN, men de ställs också in beroende på vilken tid vi äter.

### *Skiftarbetets påverkan på den circadiana rytmen?*

Skiftarbete leder ofta till störning av den circadiana rytmen, särskilt om arbets-schemat inkluderar nattskift. Den individuella känsligheten är dock stor. Vid skiftarbete kan vissa individer invertera sin dygnsrytm, d.v.s. fasförskjuta den 180 grader (Koller 1994). Vissa får ingen fasförskjutning alls. Man kan inte i förväg säga hur dygnsrytmen påverkas för en individ som påbörjar skiftarbete. Enda möjligheten är att göra upprepade mätningar av markörer för dygnsrytmen (melatoninmätning eller registrering av djup kroppstemperatur), efter att skiftarbetet påbörjats. Mätningar måste göras under flera dygn, och i olika faser i skiftcykeln. Den fasförskjutning av dygnsrytmen som kan komma vid skiftarbete innebär att den inre biologiska klockan blir desynkroniserad i förhållande till

dag och natt i vår omgivning. Denna desynkronisering leder till en påverkan på metabola variabler. Påverkan på enskilda variabler kan visa på fasförskjutning, minskad amplitud, och tidsmässig desorganisation av olika variabler. Även utan fasförskjutning innebär också skiftarbetet att matintaget förändras. Man har visat att nutritionsinnehållet inte skiljer sig mellan dag- och skiftarbetande, men man ser ofta att skiftarbetarna har fler tillfällen med matintag, och vid nattskift förläggs några matintag till natten (Lennernäs 1995). Eftersom insulinkänsligheten har en dygnsvariation, med minskad känslighet på kväll och natt, kan detta leda till ökade blodsockernivåer om man äter sent på kvällen, jämfört med om man äter på dagen (Knutsson 2002, Morgan 2003). Metabolismen ställer om på ett sätt som sker vid diabetes typ-2. Aptitregleringen blir också annorlunda. Detta avspeglas i förändrade leptin-nivåer. Normalt sett får man minskad aptit på natten, men vissa individer får ökad aptit. Det leder till större matmängder och risk för viktuppgång.

### *Metabolism och klockceller*

Metabolism är en sammanfattande benämning på de processer i en organism där näringsämnen tas upp, omvandlas och bryts ner och med vilka energi görs tillgängligt. Metabola sjukdomar är de sjukdomar som orsakas av en störning i metabolismen. Dit hör t.ex. diabetes typ 2. Det finns starka kopplingar mellan individens dygnsrytm och metabola skeenden (Laposky 2008). Glukos, insulin, adrenalin, och leptin har endogen dygnsrytm (Morgan 1998, Morris 2012). Klockgener spelar en viktig roll i många metabola processer, t.ex. metabolism av kolesterol och andra lipider, glykolys, glukoneogenes, oxidativ fosforylering och avgiftningsprocesser (Green 2008). De perifera klockcellernas tidsinställning påverkas starkt av tiden för matintag. I experiment på råttor har man visat, att om födan görs tillgänglig endast en begränsad tid på dagen då råttorna normalt inte äter, så leder det till en omställning av många perifera klockcellers rytm. Fasförskjutningen av rytmen kan bli så stor som 180 grader inom en vecka (Damiola 2000).

Om klockgenerna *Clock* och *Bmal1* förstörs så resulterar detta i rubbad dygnsrytm. Dessutom uppkommer metabola störningar i lipid och glukosomsättningen – ett tillstånd som liknar det metabola syndromet. Förlust av olika klockgener leder till olika metabola sjukdomstillstånd, t.ex. mutation av *Clock* leder till förhöjda blodfetter och blodsocker i djurförsök (Turek 2005). Förlust av *Bmal1* ger försämrad glukoneogenes, adipogenes, adipocyt differentiering, hyperlipidemi och glukosintolerans (Rudic 2004). Förlust av *Per2* ger upphävd glukokortikoid rytm, upphävd dygnsrytm av födointag, fetma, förändring i leptin-beroende bentäthet (Yang 2009). En nyligen publicerad epidemiologisk studie på kvinnor som haft långvarigt skiftarbete visade att skiftarbete var associerat med epigenetiska förändringar av *Clock* och *Cry* (Zhu 2011). Samma epigenetiska förändringar har man funnit hos personer med bröstcancer (Hoffman 2010). Den ökade risken för

bröstcancer hos kvinnor som arbetar natt skulle kunna vara orsakad av denna epigenetiska förändring.

### *Hur påverkar skiftarbete metabolismen*

Den circadiana rytmen spelar en viktig funktion för vår metabolism. Den anpassar individen till variationen av ljus och mörker. På natten, när vi sover skruvas metabolismen ner, kroppstemperaturen sjunker, vilket leder till en energibesparing. På dagen, när vi är aktiva, för att utföra ett arbete, så ökar metabolismen. Muskulatur, cirkulation och hjärna får stimulus till aktivitet. Den circadiana klockan förutser dygnets olika händelser och anpassar beteende och fysiologi för att minimera energiförbrukning och maximera chansen till överlevnad (Kovac 2009). En viktig funktion i dygnsrytmregleringen av metabolismen är att förbereda kroppens intag av föda. Olika blodkemiska variabler som insulin, leptin, kortisol, blodsocker, triglycerider har alla dygnsrytmer, som medverkar i omsättning av födoämnen och i förberedelsen inför fysisk aktivitet och vila. I djurförsök har man funnit att *Clock* och *Bmal1* mutanter har försämrade glukostolerans, minskad insulinsekretion och försämrade tillväxt av de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln (Marcheva 2010). Detta visar att vissa av klockgenerna har en direkt metabol effekt, och deras funktion är nödvändig för att näringsämnen ska metaboliseras på normalt sätt.

I ett experimentellt djurförsök på möss visade man att om man inducerar en förändring av dygnsrytmen, så att den inte ligger i fas med omgivningens ljus/mörker-rytm så fick mössen viktökning och en förhöjning av insulin och leptin (Karatsoreos 2011). Författarna menar att resultaten indikerar att störning av dygnsrytmen kan leda till fetma och diabetes.

Humana studier har visat att sockermetabolismen påverkas av skiftarbete. Suwazono (2009) följde en kohort av anställda på ett japanskt stålverk (dag n = 4219, skift n = 2885). Skiftsystemet var roterande och inkluderade nattarbete. Uppföljningstiden var 14 år. Resultatet visade att roterande skiftarbetare hade ökad risk för få förhöjda nivåer av HbA1c jämfört med dagarbetare:

≥10% ökning, OR 1,35 (95%CI 1,26-1,44).

≥15% ökning, OR 1,29 (95%CI 1,19-1,40).

≥20% ökning, OR 1,23 (95%CI 1,11-1,37).

≥25% ökning, OR 1,19 (95%CI 1,03-1,36).

I regressionsanalysen kontrollerades för bl.a. ålder, BMI, alkoholintag, rökning, fysisk aktivitet och blodtryck.

I en experimentell studie undersöktes 24 personer för att se effekten av sömndeprivering och rubbad dygnsrytm. Tre veckor av förkortad sömn (5,6

timmars sömn per dygn) kombinerad med störning av dygnsrytmen (dygnet förlängdes till 28 timmar) ledde till en minskad metabolism och ökad koncentration av plasmaglukos efter måltid. Blodsockernivåerna normaliserades sedan under 9 dagars återhämtning (Buxton 2012).

### *Metabolt syndrom*

Det metabola syndromet kännetecknas av bukfetma, blodfettrubbning, insulin-resistens, hypertoni och förhöjt fastebloodsocker (Alberti 2009). Diabetes typ 2 är en del av det metabola syndromet. Ett vanligt kriterium för metabolt syndrom är följande (Nilsson 2007): midjeomfång >102 cm hos män och >88 cm hos kvinnor, samt minst tre av följande kriterier: fastbloodsocker  $\geq 6,1$  mmol/l, systoliskt blodtryck  $\geq 130/85$  mm Hg, eller behandling för högt blodtryck, triglycerider  $\geq 1,7$  mmol/l eller specifik behandling och HDL-kolesterol  $< 1,0$  mmol/l hos män och  $< 1,3$  mmol/l hos kvinnor eller specifik behandling. Det är ett vanligt tillstånd och förekommer hos 26 % respektive 16 % hos 50-åriga män och kvinnor i Sverige (Novak 2011). Den som har syndromet har också en ökad risk att drabbas av diabetes typ 2 och hjärtkärlsjukdom (Grundy 2012, Galassy 2006).

I en översiktsartikel av Wang (2011) redovisas 8 studier om samband mellan skiftarbete och metabolt syndrom. Det övervägande flertalet visade att skiftarbetare har ökad risk för metabolt syndrom. Risken jämfört med dagarbetare varierar mellan 1,51 – 5,10. Den högsta risken noterades för nattskiftarbetande i en kohortstudie av Pietrousti (2009).

### **Fysisk aktivitet**

Fysisk aktivitet har definierats som "any bodily movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure." (Caspersen 1985). Fysisk aktivitet brukar kvantifieras genom att beskriva intensitet, frekvens och duration. Energiförbrukningen är ett mått på den fysiska aktiviteten. Vid direkt kalorimetri mäts värmeavgivningen från individen. Direkt kalorimetri anses vara en mycket bra metod för att mäta energiförbrukningen (Laporte 1985), men metoden är dyr och därför olämplig för att undersöka stora populationer. Vid indirekt kalorimetri mäts syrekonsumtionen och/eller koldioxidproduktionen, som korrelerar med energiförbrukningen. Mätningen kräver att individen bär en andningsmask, och kan därför vara opraktisk i vissa arbetssituationer.

Det finns ytterligare metoder som inte baseras på kalorimetri, utan där man använder sig av proxy-variabler, d.v.s. variabler som korrelerar med energiförbrukning. En sådan metod är att använda "doubly labeled water" (DLW), som är

en icke-radioaktiv isotop. Individerna tillförs isotopen i en vattenlösning, och sedan mäter man förändringarna i  $D_2$  och  $^{18}O$  över tid. Från dessa kan man beräkna  $CO_2$  produktion och energiförbrukning (Levine 2005).

För epidemiologiska studier används ofta självrapporterade data insamlade genom frågeformulär, dagböcker eller intervju. Dessa metoder kan vara användbara för jämförelse på gruppnivå, men ger inte tillräcklig precision om man vill bedöma energiförbrukningen hos en individ. Andra metoder är stegräknare, aktivitetsmätare och pulsmätare. Stegmätaren ger endast information om antal steg under en viss tid, men inte om total aktivitetsvolym (Ekelund 2002). Aktivitetsmätare fästs någonstans på kroppen och mäter accelerationer. Denna mäter enbart aktiviteten i den kroppsdel som mätutrustningen sitter på, och ger därför inte ett mått på den totala energiförbrukningen. I en nyligen publicerad översiktsartikel där accelerometermätning jämfördes med DLW fann man en stor variabilitet i accelerometrarnas förmåga att mäta fysisk aktivitet (Plasqui 2012). Pulsmätning är osäker därför att även andra faktorer än fysisk aktivitet kan påverka pulsen, t.ex. stress, och hur vältränad man är. Om hjärtfrekvensen sätts i relation till vilopulsen får man ett säkrare mått på energiförbrukningen (Kelly 2000). Det går också att kombinera pulsmätning med aktivitetsmätning, och på så sätt uppnå bättre validitet i mätningen (Villars 2012).

Metabolic equivalent (MET) definieras som energiförbrukning vid ett visst arbete dividerat med energiförbrukningen vid vila. Referensnivån 1 MET är 1 kcal/kg/timme och är approximativt lika med energiförbrukningen när man sitter stilla (<http://prevention.sph.sc.edu/tools/compendium.htm>). Ainsworth (2011) har sammanställt information om vilken energiförbrukning som karakteriserar olika fritids- och yrkesaktiviteter (Tabell 1).

Tabell 1. Energiförbrukning vid olika yrkesaktiviteter

Yrke, aktivitet	MET
Kontorsarbete	1,5
Byggnadsarbete reparation, konstruktion	4,0
Jordbruk, utfodring av kor, hästar	4,3
Vägbygge, köra tunga maskiner	6,0
Använda tunga kraftverktyg	6,3
Använda tunga verktyg, spade	8,0
Avverka skog, motorsåg, kvistning	8,0
Bära tyngd uppför trappa (11-22 kg)	8,0
Dykning, grodmansdräkt	12,0

Vid behandling av diabetes måste insulin dosen sättas i relation till den fysiska aktiviteten på arbete och fritid. Om den fysiska aktiviteten har liten variation underlättas medicineringen. Vid stor variation uppstår problem. Kraftig fysisk aktivitet som kommer oväntat kan leda till hypoglykemi.



## Syfte

I denna kunskapsöversikt har vi gjort en sammanställning av litteraturen inom området skiftarbete och diabetes. Viktiga frågeställningar här har varit:

1. Är skiftarbete förenat med ökad risk att drabbas av diabetes?
2. Hur fungerar det att ha diabetes och arbeta skift?
3. Vilka problem kan uppkomma för en person som har diabetes när den utsätts för både skiftarbete och hög fysisk aktivitet?

Vi diskuterar också frågeställningar om en diabetesdiagnos innebär att man bör avråda från skiftarbete, och vilka kontroller som bör göras av personer med diabetes i arbetslivet. Detta görs utifrån beprövad klinisk erfarenhet.

## Metod

En systematisk litteratursökning gjordes på Pubmed, Nioshtic2 och Science Direct. Sökord var: shift and work, night and work, shiftwork, nightwork, circadian, diurnal, diabetes, diabetic, hypoglycemia, hypoglycaemia, guidelines, control, exercise och kombinationer av dessa. Publikationer fram till 1 november 2012 söktes. Från artiklar som granskades gjordes dessutom genomgång av referenslistor. Sökresultaten diskuterades. Endast artiklar som på engelska, svenska, norska och danska inkluderades. För att en studie skulle inkluderas krävdes att beskrivningen av population, studiedesign, analyser, exponeringsvariabler och utfallsvariabler skulle vara relevant och begripligt. Dessutom skulle resultat vara rapporterat med siffror och signifikansberäkningar (antingen som p-värden eller konfidensintervall).

Sökorden shift work, night work, shiftwork, nightwork, diabetes, diabetic resulterade i 179 artiklar. Bland dessa kunde 7 relevanta studier som handlade om skiftarbete som riskfaktor för diabetes identifieras. Ytterligare 2 kunde hittas genom referenslistor. Totalt identifierades således 9 studier. I evidensbedömningen användes 6 av dessa.

Samma sökning resulterade i 3 artiklar som handlade om diabeteskontroll hos personer som arbetade skift och hade diabetes.

Inga artiklar hittades som handlade om kombinerad effekt av skiftarbete, fysisk ansträngning och diabetes.

Sökorden shift work, night work, shiftwork, nightwork, hypoglycemic, hypoglycaemic, resulterade i 7 artiklar. Inga av dessa hade relevans för vår

frågeställning, d.v.s. beskrev förekomst eller risk för hypoglykemi i samband med skiftarbete.

För att få information om nationella guidelines för diabetes och skiftarbete valde vi att använda en kvalitativ metod och studera information (Google) från ett antal länder: Sverige (Socialstyrelsen 2010), Norge (Helsedirektoratet 2009), USA (American Diabetes Association 2012a, Begg 2003), Kanada (Meltzer 1998), Skottland (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010). Dessutom granskades guidelines utgivet av the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (Inzucchi 2012). Det visade sig att ingen av de granskade riktlinjerna tagit upp problematiken kring diabetes och skiftarbete. Samtidigt antyds att problem kan finnas: ”Certain types of work schedules, such as rotating or split shifts can make it especially difficult for some individuals to manage diabetes effectively” (American Diabetes Association 2012b).

Evidensgraderingen är gjord enligt Royal College of General Practitioners (RCGP) (Wang 2011):

- \*\*\* Stark evidens baserad på allmänt konsistenta fynd i flera studier med hög kvalitet;
- \*\* Måttlig evidens, baserad på allmänt konsistenta fynd i färre, mindre studier eller studier med lägre kvalitet.
- \* Begränsad eller motsägelsefylld evidens, baserad på en vetenskaplig studie eller inkonsistenta fynd i flera vetenskapliga studier.
- Ej vetenskaplig evidens – baserad på kliniska studier, teoretiska överväganden och/eller klinisk konsensus.

### **Är skiftarbete en riskfaktor för diabetes?**

Ett antal epidemiologiska studier har undersökt samband mellan skiftarbete och uppkomst av diabetes. I en nyligen publicerad genomgång av litteraturen (Wang 2011) redovisas 6 studier. Två av dessa var tvärsnittsstudier och visade förhöjd risk för diabetes hos skiftarbetare (Mikuni 1983, Nagaya 2002). Resten var kohortstudier. I tvärsnittsstudier finns i regel inte information om tidssambandet mellan exponering och utfall, och man kan därför inte veta om exponeringen inträffade före sjukdomsdebuten. Vid vår litteratursökning hittade vi ytterligare tre kohortstudier (Suwazono 2006, Toshihiro 2008, Pan 2011). I tabell 2 finns samtliga kohortstudier summariskt beskrivna.

Tabell 2. Epidemiologiska studier på sambandet mellan skiftarbete och diabetes.

Författare	Studie design	Population, kön (ålder)	Population och yrke	Arbetsstider/ referensgrupp	Resultat	Covariater	Utfall
Mikuni 1983	Tvårsnitt	M:1514 skift, 653 dag (38,1)	Fabriksarb (Japan)	Treskift/dag	Prevalens: 2,1% hos treskift; 0,9% hos dag (p<0,05)	Inga	Diabetes; OGTT, ej definierat om diabetes typ 1 eller typ 2
Kawakami 1999	Kohort	M:1015 skift, 653 dag	Arbetare vid elektriskt bolag (Japan)	Roterande skift/dag, skiftvariabel ej definierad	HR=1,67(0,57-4,90)	Ålder, utbildning, BMI, S, AL, PIA, ärflighet	Diabetes typ 2; OGTT Diabetes vid baseline uteslöts
Nagaya 2002	Tvårsnitt	M:826 skift, 2824 dag (46,7)	Manuella arbeten (Japan)	Nattskift/ dag	Ålder 30-39 år OR=6,75(1,31-56,1); 40-49 OR=1,22(0,68-2,10); 50-59 år OR=0,93(0,53-1,55)	BMI, arbete, S, AL och fysisk träning	Faste-blodsocker $\geq 7$ mmol/l eller behandlad för diabetes
Karlsson 2005	Kohort	M:2354 skift, 3088 dag	Pappersbruk (Sverige)	3- skift/ dag, Skift (<5 år, 5-9 år, 10-19 år, 20-29 år, $\geq 30$ år)/aldrig skift	SRR 1,24(0,91-1,70), Trend per år i skiftarbete (b(linjär koeff) = 4,14x10 <sup>-5</sup> (2,46x10 <sup>-5</sup> -5,81x10 <sup>-5</sup> )	Ålder	Mortalitet, diabetes, typ 1 och typ 2. Primär eller bidragande dödsorsak
Morikawa 2005	Kohort	M: 492 manuella 3-skift; 228 manuella 2-skift; 1099 permanent dag (manuella); 1041 permanent dag (kontor); Ålder vid baseline 29-46 år	Blixtläsfabrik (Japan)	Skiftarbete (2-skift, 3-skift)/ permanent dag	RR=1,73 (0,85-3,52) (manuella 2-skift jmf manuella dag); RR=1,33 (0,74-2,36) (manuella 3-skift jmf manuella dag); RR 2,11 (1,05-4,22) (manuella 2-skift jmf kontor dag)	Ålder, ärflighet, BMI, S, AL, PIA	Diabetes typ 2; HbA1c $\geq 6,1$ eller diagnos ställd av läkare. Personer med diabetes vid baseline uteslöts
Kroenke 2007	Kohort	K: personär: 106170 ej roterande skift, 12670 <12 mån., 85361 1-2 år, 71167 2-5 år, 42127 5-10 år, 19345 $\geq 10$ år. Ålder vid baseline 25-42	Sjuksköterskor (USA), Nurses Health Study II (NHS II)	Roterande skift $\geq 10$ år/ej roterande skift	Åldersjust RR=1,64(1,11-2,37). Multivariat analys. (justerad för BMI): RR= 0,98(0,66-1,45). Multivariate analys (ej BMI): RR= 1,41(0,96-2,06)	Ålder, ärflighet, BMI, S, AL, PIA, arbetstid/vecka, arbetsstress, socialt stöd, arbete, kaffe, civilstånd m.fl.	Diabetes typ 2, självrapporterad. Personer med diabetes vid baseline uteslöts
Pan 2011	Kohort	K: personär: 1104796 ej roterande skift, 312008 1-2 år, 891827 3-9 år, 215679 10-15 år, 61973 $\geq 20$ år. Ålder vid baseline var 53,9 i NHS I och 34,3 i NHS II	Sjuksköterskor (USA), Nurses Health Study I (NHS I)	Roterande skift/ ej roterande skift	Multivariate analys (ej justerad för BMI): 1-2 år i skift HR=1,05 (1,00-1,11), 3-9 år HR=1,20(1,14-1,26), 10-19 år HR=1,40(1,30-1,51), $\geq 20$ år HR=1,58(1,43-1,74). P-värde för trend <0,001. Multivariat analys (justerad för BMI): 1-2 år i skift HR=1,03 (0,98-1,08), 3-9 år HR=1,06(1,00-1,11), 10-19 år HR=1,10(1,02-1,18), $\geq 20$ år HR=1,24(1,13-1,37). P-värde för trend <0,001	Ålder, ärflighet, BMI, S, AL, PIA, arbetstid/vecka, arbetsstress, socialt stöd, sittande arbete, kaffe, civilstånd m.fl.	Diabetes typ 2, självrapporterad. Personer med diabetes vid baseline uteslöts
Suwazono 2006	Kohort	M:3203 day (35,1), 2426 roterande skift inklusive natt (37,4)	Stållindustri (Japan)	Alternerande dag & nattskift/ dagskift	Multivariat analys: OR=1,35 (1,05-1,75)	Ålder, BMI, AL, S, PIA, total kolesterol, kreatinin, $\gamma$ -GTP, urinsyra,	Diabetes typ 2, diagnostiserad vid årliga hälsokontroller: HbA1c $\geq 6,0\%$ eller läkardiagnostiserad
Toshihiro 2008	Kohort	M:128 (49,3); 16 natt, 98 dag	Anställda vid järnvägsbolag (Japan)	Nattskift/dag	8/16 med nattarbete och 8/98 med dagarbete utvecklade diabetes. RR 6,1. Multivariat regressions analys: HR 5,48 (1,82-16,49)	Ålder, BMI, blodtryck, ALT, LDH, $\gamma$ -GTP, ALP, blodfetter, AL, S m.fl.	Faste-blodsocker $\geq 7$ mmol/l eller OGTT > 11,1 eller icke-fastevärde > 11,1

Förkortningar: AL = alkohol, ALT = alanin-aminotransferas, BMI = body mass index,  $\gamma$ -GTP = gamma-glutamyl-transpeptidas, IFG = Impaired fasting glucose, IGT = Impaired glucose tolerance, LDH = laktat-dehydrogenas, PIA = fysisk inaktivitet, S = rökning, RR = relativ risk, HR = hazard ratio, OR = oddskvot, SRR = Standardized relative rates. Risk uttrycks på följande sätt, t.ex. OR 2,0(1,2-3,0). Detta betyder att oddskvoten är 2,0 och uttrycket inom parentes anger 95 % konfidensintervall.

Kawakami (1999) undersökte anställda män vid ett elektriskt bolag med frågeformulär. Personer med diabetes eller hjärtkärlsjukdom vid baseline exkluderades. Totalt 1015 skiftarbetare och 1179 dagarbetare följdes under 8 år. Endast de som fortfarande var anställda vid företaget vid den slutliga uppföljningen inkluderades. Skiftsystemet innebar 2- eller 3-skiftsarbete (bägge inkluderade nattskift) samt daggående. Insjuknande i diabetes typ 2 undersöktes i form av årliga hälsokontroller. Diagnosen ställdes med WHO kriterier från 1980. De som hade socker i urinen undersöktes vidare med mätning av fastebloodsocker. Om fastebloodsockret var högre än 110 mg/dl (=6,1 mmol/l) gjordes OGTT. Studiedesignen, där man inte följt upp de som lämnat kohorten kan ha lett till bias, t.ex. om skiftarbetare som får diabetes tenderar att lämna kohorten i högre grad än dagarbetare. De metoder man använt för att diagnostisera diabetes har lett till att personer med IGT inte upptäcktes vid baseline. Författarna påpekar att studien har låg power eftersom endast 34 nya fall av diabetes diagnostiserades under uppföljningsperioden. Ytterligare ett problem med studien är att skift/dag variabeln endast baserades på information vid baseline. Man har inte tagit hänsyn till om deltagarna bytt från dag till skift eller tvärtom.

I en svensk mortalitetsstudie av manliga anställda på ett företag som producerade papper och pappersmassa fann man att personer som arbetade roterande skift hade en moderat riskökning för diabetes typ 1 och typ 2 (SRR 1,24, 95%CI 0,91-1,70) (Karlsson 2005) jämfört med daggående. Uppföljningstiden var 50 år. När riskerna beräknades i grupper med olika tid i skiftarbete (skiftår) fann man en signifikant trend med ökad risk för ökat antal skiftår ( $b(\text{linjär koeff}) = 4,14 \times 10^{-5}$  (95%CI  $2,46 \times 10^{-5} - 5,81 \times 10^{-5}$ ). En brist i studien är att man inte kontrollerat för potentiella confoundingvariabler som BMI, utbildning, ärftlighet och alkoholintag.

Morikawa (2005) undersökte manliga arbetare och tjänstemän vid en japansk fabrik. Deltagarna var 19-49 år vid baseline. Initialt gjordes en medicinsk hälsoundersökning 1993. Kohorten följdes till 2001. Under uppföljningstiden gjordes årliga hälsokontroller som inkluderade frågeformulär och HbA1c. Diabetes typ 2 diagnostiserades under uppföljningstiden om individen hade  $\text{HbA1c} \geq 6,1\%$  eller om diagnosen ställts av läkare. Den åldersjusterade incidensraten för de fyra grupperna var: kontorsarbeten/administration 3,34, manuella dagarbeten 4,43, manuella arbeten med 3-skift (inklusive natt) 5,32, manuella arbeten med 2-skift (ej natt) 6,84. Resultat av Cox regression visade förhöjda risker för både 2-skift och 3-skift jämfört med dagarbete i gruppen med manuella arbeten. Kontroll gjordes för flera variabler, inklusive BMI, ärftlighet och alkohol. Riskökningarna var dock inte statistiskt signifikanta. När jämförelsen gjordes med kontorsarbetande/administratörer så ökade riskerna och riskökningen för 2-skift var statistiskt signifikant. Det framgår inte hur man hanterat deltagare som bytt från dag till skift eller tvärtom under uppföljningstiden. Alla oberoende variabler förefaller ha baserats på uppgifter från baseline. Att riskestimaten blir högre när man jämför de skiftarbetande grupperna med anställda på kontor, kan

delvis bero på socioekonomiska skillnader mellan grupperna. Resultaten indikerar dock att det finns en ökad risk för diabetes typ 2 bland skiftarbetare, eftersom incidensen i grupperna med skiftarbete är högre än incidensen i de dagarbetande grupperna. Denna jämförelse har dock inte testats i artikeln. Denna studie har liten power med tanke på att 2-skiftgruppen hade endast 11 fall (av 228 individer totalt), 3-skiftgruppen 19 fall (av 492).

I en annan japansk studie undersöktes manliga stålverksarbetare (Suwazono 2006). De som hade alternerande dag- och nattsift (N = 2426) jämfördes med dem som arbetade dagtid (N = 3203). Alla deltagare hade manuella arbeten. Uppföljningstiden var 10 år. Personer som hade behandlats för diabetes, hjärtkärlsjukdom, hyperlipidemi eller malign sjukdom vid baseline exkluderades. Under uppföljningstiden gjordes årliga hälsokontroller med frågeformulär och bestämning av HbA1c. Diabetes typ 2 diagnostiserades hos de som hade HbA1c  $\geq$  6,0% eller läkardiagnostiserad diabetes. I analysen användes ”pooled logistic regression”. Denna analysmetod gör det möjligt att använda sig av informationen i varje årlig hälsokontroll för att beräkna risken för diabetes typ 2. I regressionsmodellen inkluderades ålder, BMI, alkohol, medelblodtryck, totalt serum kolesterol, kreatinin, alkoholintag, rökning, fysisk aktivitet,  $\gamma$ -GTP och urinsyra. Risken för personer som hade alternerande dag- och nattsift var förhöjd jämfört med dem som arbetade dag (OR 1,35, 95%CI 1,05-1,75).

Toshihiro (2008) undersökte en liten kohort av personer som hade förhöjt fasteblodsocker, men inte uppfyllde kriterierna för diabetes (IFG och/eller IGT). Kohorten, som bestod av 16 personer med nattarbete och 98 med dagarbete, följdes i 5 år. Under den tiden utvecklade 8 av nattarbetarna och 8 av dagarbetarna diabetes (kumulativ incidens 50% respektive 8,2%). Multivariat analys visade att de personer som hade nattarbete hade en starkt ökad risk att utveckla diabetes (HR 5,28, 95%CI 1,82-16,49). Det vida konfidensintervallet indikerar dock att riskestimatet är osäkert. I analysen justerades för bl.a. ålder, BMI, blodtryck, ALT, LDH, alkoholintag, rökning och blodfetter.

Två studier av sambandet mellan skiftarbete och diabetes har gjorts i Nurses' Health Study (NHS) (USA). NHS I startade 1976 och inkluderade 122000 sjuksköterskor i åldrarna 30-55 år. NHS II, som startade 1989, inkluderade 116000 sjuksköterskor i åldrarna 25-42 år. I en publikation från 2007 analyseras risk för diabetes typ 2 hos sköterskor med roterande skiftarbete (inkl. nattsift) jämfört med sköterskor som inte hade roterande skiftarbete i NHS II (Kroenke 2007). Några år senare gjordes en analys av samma samband för NHS I och II sammanslagna (Pan 2011). Riskerna för diabetes beräknades i olika exponeringskategorier baserade på antal år individen hade arbetat roterande skift. Justering gjordes för bl.a. ålder, ärftlighet, rökning, alkoholintag, fysisk inaktivitet, arbetstid/vecka, arbetsstress, socialt stöd, sittande arbete och civilstånd. I den ena analysen kontrollerades dessutom för BMI, i den andra inte (se tabell 3).

Tabell 3. Relativ risk för diabetes typ 2 i relation till antal år i roterande skiftarbete. Resultat från studie av Pan (2011).

Antal år i skiftarbete	Modell 1		Modell 2	
	HR	95%CI	HR	95%CI
1-2	1,05	1,00-1,11	1,03	0,98-1,08
3-9 år	1,20	1,14-1,26	1,06	1,00-1,11
10-19 år	1,40	1,30-1,51	1,10	1,02-1,18
≥20	1,58	1,43-1,74	1,24	1,13-1,37

p-värde för trend < 0,001.

Modell 1 justerad för: ålder, alkoholkonsumtion, fysisk aktivitet, rökning, ras, menopausal status och hormonanvändning, p-piller, ärftlighet, aspirin användning, diet.

Modell 2 justerad för samma variabler som modell 1, med tillägg av BMI.

Att riskerna minskade vid justering för BMI indikerar att orsakskedjan mellan skiftarbete och diabetes delvis medieras av viktuppgång.

Vid en sammanvägning av resultaten exkluderades tvärsnittsstudierna. Studien av Kroenke (2007) exkluderades, eftersom studien av Pan (2011) inkluderade det material som användes av Kroenke (2007). Studien av Pan (2011) är den största studien, och har därför störst power. Den har också hög kvalitet i övrigt. En brist är att diabetesdiagnosen bygger på självrapporterade data, vilket kan ha fått till följd att asymptomatisk diabetes inte diagnostiserats. Författarna har dock gjort en separat analys av symptomatiska diabetesfall och fått ungefär samma resultat. En annan brist är att i referensgruppen (ej roterande skift) ingår inte enbart dagarbetande utan också sköterskor med permanent nattarbete. Om nattarbete är förenat med ökad risk för diabetes typ 2, kommer detta att leda till att risken underskattas. Tre av de japanska studierna har samma design, där man följt en arbetande manlig kohort och under uppföljningstiden gjort årliga hälsokontroller. I hälsokontrollerna har man i studien av Kawakami (1999) baserat diabetesdiagnosen på patologisk OGTT, men OGTT gjordes endast på deltagare med glukosuri och förhöjt fasteblodsocker. Användning av denna metod innebär att man underdiagnostiserat diabetesincidensen. I studierna av Morikawa (2005) och Suwazono (2006) användes HbA1c för diagnostik, vilket förmodligen har inneburit en högre sensitivitet. Studierna av Kawakami (1999) och Morikawa (2005) har bägge låg power, vilket kan förklara de insignifikanta resultaten. Studien av Suwazono (2006) har störst power av de tre japanska studierna, och har dessutom en statistisk analysmetod som utnyttjar data från de årliga hälsokontrollerna under uppföljningstiden. Studien av Karlsson (2005) har en utförlig beskrivning av skiftarbetsvariabeln. Utfallet är död i diabetes som primär eller underliggande dödsorsak. Man har inte skiljt på diabetes typ 1 och typ 2. Dessutom är analysen justerad enbart för ålder och inte för andra potentiella confoundingvariabler som BMI, alkoholintag, rökning och fysisk inaktivitet.

Studien av Toshihiro (2008) var den minsta studien, med endast 16 personer som arbetade natt. Denna studie skiljer sig från de övriga på så sätt att den följt en grupp som redan fått en störning i sockermetabolismen, men inte uppfyller kriterierna för diabetes. Hälften av dem som arbetade natt utvecklade under en 5-årsperiod diabetes typ 2, jämfört med 8,2% av de som arbetade dag.

Av de sex kohortstudierna hade fyra signifikanta resultat för samband mellan skiftarbete och diabetes typ 2. De två studierna som bedömts ha bästa kvaliteten visade bägge på signifikanta riskökningar för skiftarbetare som hade skiftsystem med nattarbete (Suwazono 2006, Pan 2011). Studien av Morikawa (2005) visade endast på signifikant riskökning för 2-skift i jämförelse med de som arbetade på dagtid på kontor. Riskestimaten i den största studien varierade mellan 1,05 och 1,40 beroende på hur många år individen hade arbetet skift (Pan 2011). Studien av Suwazono (2006) visade ett riskestimat på 1,35. De två studier som inte fann några statistiskt signifikanta samband hade bägge riskestimat större än 1. Utebliven signifikans kan bero på låg power. Noteras bör också att i studien av Karlsson (2005) fann man en statistiskt signifikant trend med ökad risk för ökande antal år i skiftarbete.

I den review som gjordes av Wang (2011) baserades evidensgranskningen rörande skiftarbete och diabetes på följande studier: Mikuni (1983), Nagaya (2002), Kawakami (1999), Karlsson (2005), Morikawa (2005), and Kroenke (2007). Den epidemiologiska evidensen graderades som RCGP \*, d.v.s. begränsad. I föreliggande litteraturgenomgång har det tillkommit tre studier: Pan (2011), Suwazono (2006) och Toshihiro (2008). Evidensen har därför stärkts och graderas till RCPG \*\* (Måttlig).

### **Hur fungerar det att ha diabetes och arbeta skift?**

En person som har diabetes har lättare att kontrollera sin diabetes om livsföringen är likartad från dag till dag. Skiftarbete som innebär variation av arbetstiderna, och kanske även nattarbete, leder till att den fysiska aktiviteten kommer att variera mellan dygnet. Detta leder i sin tur till att tillförsel av insulin och/eller annan diabetes medicin måste förändras beroende på arbetstiderna. En sämre kontroll leder till risk för hypoglykemi, men också på lång sikt ökad risk för att personen ska drabbas av hjärtkärlsjukdom, njurskada och nervskada.

Forskningen på detta område är emellertid mycket begränsad. I de stora kliniska läroböckerna finns ingen information om diabetes i kombination med skiftarbete, inte heller i publicerade guidelines. I en tidig artikel konstaterade Bell (1995) att inga av de större textböckerna har någon information om den diabetiska patienten i nattarbete, och i litteraturen finns ingen översiktsartikel. Han menar

att den diabetiska patienten tenderar att få större hälsoproblem vid skiftarbete än den som inte har diabetes, och därför bör personer med diabetes avrådas från att arbeta nattskift. Han rekommenderar bl.a. att personer med diabetes typ 1 använder kontinuerlig subkutan insulininfusion (insulinpump).

I vår litteratursökning har vi hittat tre studier som undersökt glukoskontroll vid skiftarbete.

I en prospektiv studie undersöktes 33 sjuksköterskor med diabetes (Poole 1992). De som insulinbehandlades delades in i en grupp som arbetade endast dag (n=8) och de som arbetade skift (n=16). Skiftarbetet inkluderade nattskift. Dessutom bildades en grupp (n=9) av dem som behandlades med peroral medel, som arbetade antingen dag eller skift. Under studien gjordes en förändring av skiftsystemet från långsamt roterande till snabbt motsolsroterande. På dem som arbetade skift gjorde man mätning av blodsocker och serumfruktosamin före och efter skiftschemaändringen. Man fann ingen skillnad i blodsocker, fruktosamin eller HbA1c vid jämförelse mellan de tre grupperna. Däremot såg man en förhöjning av fruktosaminnivån efter skiftschemat ändrades till snabbroterande. Antalet hypoglykemiska episoder var lika i skiftarbetande gruppen och dagarbetande. Den diabetiska kontrollen i bägge grupper med insulinbehandling var dålig. Författarna konkluderar att diabeteskontrollen i gruppen som arbetade skift inte var sämre än i gruppen som arbetade dag.

I en studie från Thailand undersöktes blodsockret hos 120 dagarbetare och 120 skiftarbetare i åldrarna 30-60 år. Samtliga kontrollerades vid en diabetesklinik och hade diabetes typ 2. Skift- och dagarbetarna hade haft diabetes under samma tid (4,35 år jämfört med 4,51 år,  $p = 0,99$ ). Andelen som behandlades med peroral diabetesmedicin var 86,7 % hos dagarbetarna och 85,8 hos skiftarbetarna. Med frågeformulär insamlades uppgifter om bl.a. arbetsförhållanden mental hälsa och hypoglykemiska symptom. Information om fastebloodsocker under de senaste sex månaderna hämtades från journaler. Genomsnittligt fastebloodsocker  $\leq 130$  mg/dl (7,2 mmol/l) under de senaste 6 månaderna definierades som god glykemisk kontroll. Resultaten visade att god glykemisk kontroll var vanligare hos dagarbetarna än skiftarbetarna (28,3 % jämfört med 15,8 %). Dessutom var hypoglykemiska symptom vanligare hos skiftarbetarna (42,5 % jämfört med 26,7 %) (Chalernvanichakorn 2008).

Young (2012) undersökte kontrollen av typ 1 diabetes hos 67 skiftarbetare och 164 dagarbetare i åldrarna 16-65 år. Skiftarbete definierades som arbetstider utanför vanligt dagarbete, och nattarbete definierades som 3 timmars arbete mellan kl 23 och 06. Gruppen som hade nattskift utgjorde 70 % av totala skiftarbetsgruppen. Samtliga deltagare hade haft diabetes minst ett år. Resultaten visade att skiftarbetarna hade högre HbA1c värden än de som inte arbetade skift (9,0 % jämfört med 8,6 %,  $p < 0,05$ ). Författarna drog slutsatsen att skiftarbete har



en negativ påverkan på kontrollen av diabetes, och att det ökar deras risk för mikrovaskulära komplikationer.

Studien av Poole (1992) är en mycket liten studie, som kan betraktas som en pilotstudie. Det framgår inte vilka som hade typ 1 respektive typ 2 diabetes. Syftet var att undersöka effekten av en omläggning av skiftsystemet. Studiedesignen gör det svårt att dra några slutsatser om glukoskontrollen hos dag och skiftarbetare. Studien av Young (2012) inkluderade enbart personer med diabetes typ 1. Även om studien var en tvärsnittsstudie, visste man att deltagarna hade diabetes vid den tidpunkt då bedömningen av blodsockerkontrollen startade. Resultaten av den multivariata regressionsanalysen finns inte redovisat, varför confoundingkontrollen är osäker. Studien av Chalernvanichakorn (2008) undersökte blodsockerkontroll genom upprepade fastebloodglukosmätningar retrospektivt under 6 månader. Det framgår inte hur ofta mätningarna gjordes, och vid vilken tidpunkt. Det framgår att alla hade diabetes vid tidpunkten då blodglukosmätningarna startade. Analysen är inte kontrollerad för confounding, men ålder, diabetesduration och antal år i arbete var likartat mellan grupperna.

Baserat på studierna av Chalernvanichakorn (2008) och Young (2012) bedöms att det finns begränsad evidens för att diabetiker som arbetar skift har en sämre glukoskontroll.

### **Vilka problem kan komma för en person som har diabetes vid exposition för skiftarbete och hög fysisk aktivitet?**

Hos personer med diabetes typ 1 är avvägningen av insulin, mat och fysisk aktivitet central. Om den fysiska aktiviteten innebär stark fysisk ansträngning blir det ofta problematiskt att få en god blodsockerkontroll. Detta problem finns både i privatlivet (utövande av idrott eller träning) och i arbetslivet. Både intensiteten och durationen av den fysiska ansträngningen har betydelse (Tamborlane 2007). Vid kraftig ansträngning är det hypoglykemin som är det stora hotet. Hypoglykemi i omedelbar anslutning till den fysiska ansträngningen är dock relativt ovanligt. Det är betydligt vanligare att hypoglykemin kommer 6-15 timmar efter kraftig fysisk ansträngning, vilket oftast betyder under natten efter den fysiska aktiviteten (MacDonald 1987). Orsaken till detta kan vara att perifert glukosutnyttjande ökar vid fysisk aktivitet och motverkande hormonsvar minskar under sömn (Tamborlane 2007).

Teoretiskt sett skulle en desynkronisering av den circadiana rytmen också kunna spela in. Insulinresistensen har en dygnsrytm, liksom insöndring av hormoner som påverkar blodsockernivåerna (adrenalin, kortisol, tillväxthormon). Det finns dock inga studier som har undersökt samvariationen mellan blodsockernivåer, fysisk aktivitet och skiftarbete hos personer med diabetes.

## Befintliga råd och regler för diabetes i arbetslivet

För vissa yrkesgrupper finns särskilda regler för personer med diabetes, t.ex. motorfordonsförare, piloter, sjömän och lokförare. Arbetsmiljöverket har dessutom gett ut anvisningar för medicinska krav för vissa arbeten, t.ex. dykning och stolparbete.

### Fordonsförare

För fordonsförare (både yrkesförare och privata förare) finns regler för att ha körkort i Transportstyrelsens författningssamling (Transportstyrelsen 2012). Där finns en detaljerad genomgång av föreskrifterna för de olika körkortsbehörigheterna. För innehav av körkort AM, A1, A, B, BE, C, CE, D, DE, traktorkort och taxiförarlegitimation sägs att ”Diabetessjukdom som inte är under godtagbar kontroll med avseende på risken för hypoglykemi, utgör hinder för innehav. Vid hypoglykemi ska särskilt beaktas tecken på nedsatt hjärnfunktion (neuroglukopena symptom) samt risk för medvetslöshet, särskilt sådan som inte föregåtts av varningssymptom. Innehavaren ska ha kunskap om varningstecken på akut hypoglykemi och motåtgärder.” Vidare säger man att egenkontroller av blodsocker bör göras för innehav av behörigheterna AM, A1, A, B, BE eller traktorkort göras tillräckligt ofta. Om det förelegat en situation med allvarlig, återkommande hypoglykemi (definierat som hypoglykemi som krävt hjälp av annan för att hävas) så innebär det hinder för innehav av körkort under en observationstid om ett år. En allvarlig hypoglykemi leder till körkortsförlust under en observationstid på 6 månader för behörigheterna AM, A1, A, B, BE och traktorkort. För behörigheterna C, CE, D, DE och taxiförarlegitimation är observationstiden 12 månader.

Insulinbehandlad diabetes utgör hinder för innehav av behörigheterna C, CE, D, DE och taxikort. Undantag görs dock för dem som har diabetes typ 2, och har förmåga att känna varningstecken på akut hypoglykemi, eller aldrig haft hypoglykemi. Dessutom krävs egenkontroller.

Vid insulinbehandlad diabetes förenas körkortsinnehavet med villkor om läkarintyg och omprövning första gången efter ett år, och därefter vart tredje år.

Vid diabetes som behandlas med annat läkemedel än insulin finns särskilda regler för läkarkontroller. Man betonar vikten av att läkaren lägger stor vikt vid att bedöma risken för hypoglykemi.

### Sjöfolk

I Transportstyrelsens föreskrift om läkarintyg för sjöfolk (Transportstyrelsen 2011a) sägs att intyget ska baseras på en skriftlig hälsodeklaration samt en medicinsk läkarundersökning, som ska innehålla en allmän undersökning, synundersökning, hörselundersökning och undersökning om förekomst av tuberkulos. I anvisningarna (Transportstyrelsen 2009) nämns att diabetes i många fall utgör ett hinder för sjötjänst. En redan yrkesverksam sjöman som fått diabetes kan

fortsätta om sjukdomen är under god kontroll. Personer med insulinbehandlad diabetes bör inte tjänstgöra till sjöss i obegränsad fart (med obegränsad fart menas oceanfart över hela jorden, utan restriktioner). I anvisningarna finns inga detaljerade regler för hur diabetes ska upptäckas vid läkarundersökningen. Det står endast att ”om så anses erforderligt” ska undersökningen innehålla bedömning av urin och/eller blod.

### Piloter och flygledare

För piloter regleras behörigheterna i Luftfartstyrelsens författningssamling (Luftfartsstyrelsen 2008). Olika klasser finns definierade där högsta nivån, Klass 1- intyg krävs för trafikflygarcertifikat. Klass 2 – intyg krävs för bl.a. privatflygarcertifikat. För arbete som flygledare krävs Klass 3 – intyg.

Diabetes är i regel ett hinder för klass 1 – intyg. Vid glukosuri och onormala blodglukosnivåer krävs utredning. Individens kan få intyg om en ”normal glukostolerans uppvisas eller om en nedsatt glukostolerans utan diabetisk patologi är fullt kontrollerad genom kosten och regelbundet bedömd.” Användning av diabetesläkemedel utgör hinder men i vissa fall kan bruk av biguanidderviat (metformin) eller alfa-glukosidashämmare (akarbos) godtas för flygning, där mer än en pilot är i tjänst. Individer med insulinkrävande diabetes bedöms olämpliga.

För klass 2 – intyg får den sökande inte ha insulinbehandlad diabetes. Om personen har diabetes kan han/hon i vissa fall bedömas som lämpliga. Det krävs då normal glukostolerans eller att sjukdomen är fullt kontrollerad genom kosten och regelbundet bedömd vid nedsatt glukostolerans. Bruk av diabetesläkemedel utgör hinder, men i vissa fall kan bruk av biguanidderviat (metformin) eller alfa-glukosidashämmare (akarbos) godtas för ett intyg utan begränsningar. Användning av sulfonylureider kan också godtas för förlängning eller förnyelse av ett intyg klass 2 med begränsningar.

Klass 3 intyg krävs för flygledare. Reglerna där är likartade som för klass 2.

I LFS 2008:2 finns även en definition på normala blodglukosvärden i fasta och efter oral glukosbelastning. Man ger också råd rörande behandling med olika perorala, antidiabetiska medel.

### Lokförare

Hälsokraven för lokförare beskrivs i Transportstyrelsens författningssamling (Transportstyrelsen 2011b). Där står att ”en förare får inte lida av sjukdom eller tillstånd som kan påverka medvetandet eller medföra nedsatt uppmärksamhet, vakenhet, omdöme eller koncentration.” Sedan listas sjukdomar som är aktuella, däribland ”diabetessjukdom som behandlas med tabletter eller insulin.” Den medicinska hälsoundersökningen ska innehålla kontroll av blodsockernivå och man ska göra kontroll av urin- och blodprov.

### Medicinska krav för vissa typer av arbeten

I Arbetsmiljöverkets författningssamling finns anvisningar för hur man ska förhålla sig till diabetes vid några olika arbeten (Arbetsmiljöverket 2005). För arbete i och kring master och stolpar anges att den medicinska undersökningen behöver inriktas på ”förekomst av glukos och farmakologiskt aktiva ämnen eller deras metaboliter i kroppsvätskor.” Några ytterligare konkreta råd rörande diabetes finns inte. Däremot betonas att arbetet är ”ofta förenat med klättring uppför stegar, vilket innebär extrem fysisk belastning med betydande påfrestning på hjärta och cirkulationsorgan.” (AFS 2000:6).

Dykeriarbete och annat arbete under högt tryck medför speciella påfrestningar på organismen. I Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS 2010:16) sägs att ”Den som utför eller kommer att utföra dykeriarbete ska genomgå medicinsk kontroll enligt Arbetsmiljöverkets föreskrifter.” I föreskriften (AFS 2005:6) nämns att diabetes är en sjukdom som i samband med dykning kan medföra ökad risk för ohälsa. Därför ska det göras en ”kvalitativ kontroll av förekomst av glukos eller protein i urinen.” Vidare sägs:”i fall av tveksamhet vid påvisande av glukos och protein i urinen är det lämpligt att göra en mer omfattande bedömning av njurfunktionen liksom av glukostoleransen.” Det finns dock inga ytterligare konkreta råd och anvisningar för hur diabetes ska bedömas i förhållande till dykning.

För rökdykning och skiftarbete nämns inte diabetes som ett problem.

## **Diskussion**

Skiftarbete har ökat under de senaste decennierna i Sverige och övriga Europa. Samtidigt har det kommit allt tydligare bevis för att skiftarbete kan öka risken för kronisk sjukdom som hjärtkärlsjukdom, cancer och diabetes (Wang 2011). Diabetes är en folksjukdom som också haft en ökande trend i Sverige och andra länder. Det gäller både diabetes typ 1 och typ 2. En viktig orsak är att befolkningen ökar i vikt, men också minskad fysisk aktivitet bidrar. Hur ska vi hantera de problem som sammanhänger med diabetes i arbeten där man arbetar på udda arbetstider?

Den litteraturgenomgång av epidemiologiska studier vi gjort visar att det finns evidens för att skiftarbete är en riskfaktor för diabetes typ 2. De två studierna i the Nurses' Health Study indikerar att skiftarbetarnas viktuppgång var en bidragande faktor till diabetes (Kroenke 2007, Pan 2011). Eventuellt samband mellan skiftarbete och diabetes typ 1 är däremot inte undersökt och kan därför inte bedömas. Sambandet mellan skiftarbete och diabetes styrks av att det i litteraturen finns flera studier som visat att skiftarbete även är en riskfaktor för metabolt syndrom

(Wang 2011). Diabetes är en del av det metabola syndromet. Det finns belägg för att även personer som inte har diabetes får en påverkan på sockermetabolismen med förhöjda blodsockernivåer vid skiftarbete som inkluderar natt (Suwazono 2009). Mekanismerna för sambandet mellan skiftarbete och diabetes är inte klarlagt, men djurexperimentell forskning har visat att rubbad biologisk dygnsrytm och sömnrestriktion leder till viktuppgång och förändrad socker/insulinmetabolism. Det är också känt att klockgenerna, som genetiskt styr vår inre klocka, har en koppling till lipid/glukosomsättningen, och att en försämrad funktion av dessa gener ger en påverkan på metabolismen med förhöjt blodsocker och ökade blodfetter.

Diabetes kan skapa problem i arbetslivet. Ett problem är symptomgivande hypoglykemi.

Behandling av diabetes med insulin eller sulfonylurea/glinider kan orsaka återkommande hypoglykemi, som innebär försämrad kognitiv förmåga och i värsta fall medvetlöshet. Om man arbetar som fordonsförare, eller på hög höjd, eller vid en farlig maskin så innebär medvetlöshet en livsfara, både för individen själv och i vissa fall för omgivningen. Hypoglykemi är en behandlingseffekt vid diabetes. De mediciner som kan ge hypoglykemi är insulin och tablettbehandling med SU-preparat och glinider. Hur vanligt problem med hypoglykemi är för personer med diabetes som arbetar skift vet vi inte. I vår litteraturgenomgång har vi inte hittat någon studie som undersökt detta. Vi har inte heller hittat några studier som undersökt förekomst av hypoglykemi hos diabetiker som har fysiskt tunga arbeten och arbetar skift. Vi vet därför inte om hypoglykemi är vanligare hos skiftarbetare än dagarbetare.

Skiftarbetare med diabetes anses ha större problem att ha god kontroll av blodsockret.

I den litteraturgenomgång vi gjort har vi funnit endast ett fåtal studier som undersökt sockerkontrollen hos personer som arbetar skift och har diabetes. Evidensen är dock begränsad. I klinisk praxis anses dock att personer med diabetes kan få ökade problem med sockerkontrollen vid oregelbundna arbetstider och/eller nattarbete.

Ett annat problem i arbetslivet är följsjukdomarna till diabetes. En person som har diabetes löper ökad risk för att senare i livet drabbas av hjärtkärlsjukdom, vilket i sin tur kan leda till akut insjuknande med medvetlöshet eller förlamning (hjärtinfarkt, stroke). Även dessa sjukdomar kan innebära en fara för eget och andras liv. Om skiftarbete innebär att den anställde har svårare att hålla sin diabetes välkontrollerad, så leder detta till ökad risk för hypoglykemi och hjärtkärlsjukdom jämfört med dem som har diabetes och arbetar enbart på dagtid.

I arbetslivet finns följaktligen skäl att skydda personer med diabetes för att inte drabbas av hypoglykemi, och om man får hypoglykemi, så ska det inte innebära risk för ett svårt olycksfall. Det finns också skäl att göra vad som går att göra för att minska risken för följsjukdomar hos personer med diabetes. Detta innebär också ett skydd för omgivningen.

Vad kan man göra? En radikal lösning är att förbjuda personer med diabetes att arbeta på nätterna. Om man inte anställer personer som har diabetes till nattskiftarbete, och omplacerar redan anställda som drabbats av diabetes till dagarbete, så skulle problemet bli betydligt mindre. En invändning skulle kunna vara att man med den metoden utestänger en växande del av befolkningen från anställningsformer som är relativt vanliga.

En annan radikal lösning är att begränsa antalet anställningar med nattarbete. Det kan göras genom att tillåta nattarbete endast när det är absolut nödvändigt. Det är säkert möjligt att åstadkomma i viss tillverkningsindustri genom att automatisera processen. I stället för att ha personal som arbetar skift eller natt kan man i stället ha ett jourssystem när åtgärder behöver utföras på nätterna. Inom servicesektorn är det svårare. Inom sjukvården måste det finnas folk på plats för att ta hand om sjuka och skadade. En intressant lösning är att styra på distans. Det finns möjlighet att kontrollera en process i ett land från ett land i annan tidszon. På så sätt kan man arbeta dagtid när man kontrollerar en process som pågår på natten.

Det finns också en möjlighet att tillämpa samma metoder i arbetslivet, som redan görs för professionella fordonsförare. För dessa krävs ett läkarintyg för att få licens att köra fordonet. Speciella regler gäller för personer med diabetes med krav på kontroller och tidsbegränsad licens.

När vi studerat de regler som finns för mast- och stolparbete, och rökdykning när det gäller diabetes så frapperas vi av hur olika de är utformade, och hur föräldrade prover som rekommenderas. Man rekommenderar att använda urinsticka för att upptäcka diabetes, när sjukvården sedan länge övergått till mätning av blodglukos. Urinsocker är ett mycket trubbigt och oexakt mätvärde p.g.a. njurens varierande förmåga att hantera förhöjt blodsocker. Vidare finner vi det anmärkningsvärt att man i många fall inte skiljer på hur en patients diabetes är behandlad eller vilken typ av diabetes man har.

Hypoglykemi är ytterst ovanligt om inte patienten behandlas med insulin eller SU-preparat/glinider. Den vanligaste behandlingen vid diabetes typ 2 är metformintabletter, som ytterst sällan ger hypoglykemi, utan samtidig kombination med t.ex. alkohol. Andra nyare preparat som inte leder till ökad risk för hypoglykemi, därför att dess effekt är glukosberoende, är alla de nya DPP-4 hämmarna som Januvia, Galvus, Onglyza och Trajenta. Även de nya GLP-1 analogerna, Byetta, Bydeuron och Victoza, som ges som injektion, är glukosberoende och skall ej ge hypoglykemi, såvida de ej kombineras med insulin/

SU/glinider. Även s.k. glitazoner, där enda registrerade tabletten f.n. är pioglitazon, skall ej ge hypoglykemi, såvida de inte kombineras med insulin eller SU/glinider.

De mest omfattande och detaljerade reglerna finns för trafikflygarcertifikat. För att få detta får man inte ha insulinbehandlad diabetes. Användning av andra diabetesläkemedel kan godtas för flygning, då mer än en pilot är i tjänst. Endast speciellt utbildade läkare, flygläkare får utfärda intyg. Intygen ska förnyas med täta intervall. Man undersöker också om det finns tecken på hjärtkärlsjukdom. Detaljerade regler finns för blodsockernivåer och resultat av oralt glukostoleranstest.

Lokförare tillåts inte heller ha diabetes, men kraven på medicinsk undersökning är mindre omfattande. Denna ska innehålla kontroll av urinsocker och blodsocker, men inte oralt glukostoleranstest. För sjöfolk sägs allmänt att diabetes i många fall kan utgöra hinder för sjötjänst. Personer med insulinbehandlad diabetes får dock tjänstgöra till sjöss i begränsad fart (innebär Europafart norr om Brest) och det finns inga detaljerade regler för hur diabetessjukdomen ska upptäckas och kontrolleras.

För körkort finns detaljerade regler för de olika körkortsklasserna. För behörigheterna C, CE, D, DE och taxikort är insulinbehandlad diabetes typ 1 ett hinder. Stor vikt läggs vid betydelsen av att bedöma risken för hypoglykemi. Däremot finns inget krav på att göra blodglukosbestämning eller oralt glukostoleranstest för att upptäcka diabetes. Läkaren får där lita på vad individen själv uppger.

För andra än fordonsförare skulle man kunna definiera vilka arbeten som är speciellt farliga med hänsyn taget till risken för hypoglykemi eller akut hjärtkärlsjukdom, och skärpa övervakningen genom att kräva läkarintyg, där det specificeras vilka läkare som får utfärda intyg, hur länge som intyget gäller, och vilka metoder som ska användas för att upptäcka diabetes och kontrollera blodsockernivån. Bestämning av blodsocker eller HbA1c kan användas för blodsockerkontroll. Blodtryckskontroll och EKG för diagnostik av hjärtkärlsjukdom. HbA1c kontroll visar hur den genomsnittliga glukosnivån varit under de senaste sex veckorna, och ger därför viktig information om glukoskontrollen. HbA1c kan däremot inte användas för att se variationen av blodglukosnivån under de senaste 6 veckorna, och är därför inte användbart för att upptäcka hypoglykemier.

För skiftarbetare där inte hypoglykemi är farligt, kan hälsokontrollerna inriktas enbart på att förebygga långsiktiga följsjukdomar av diabetes.

Hur en enskild individ med diabetes reagerar på skiftarbete kan man inte förutsäga. Enda sättet att undersöka detta är att följa blodsockret noggrant under första månaderna. Det kan göras genom upprepad provtagning, eller genom kontinuerlig

blodglukosmätning. Särskilt viktigt är detta om individen har diabetes som behandlas med insulin eller SU/glinider, och om arbetet inkluderar nattarbete. Det är också önskvärt att blodsockret registreras under de olika skiften som förekommer, t.ex. förmiddag, eftermiddag och natt. I en nyss publicerad studie fann man att skiftarbete var förknippat med minskad insulinkänslighet och författarna konkluderar att en tidig upptäckt av moderata förändringar i insulin/glukos balansen skulle kunna vara användbart för att förebygga diabetes (Esquirol 2012). När en person med diabetes anställs i ett arbete som innebär skiftarbete, bör han/hon informeras om riskerna för att blodsockerkontrollen kan försämrats, särskilt vid skiftarbete som inkluderar nattskift. Viktigt är också att informera om betydelsen av en hälsosam livsstil. Eftersom flera studier har visat att skiftarbetare löper större risk än dagarbetare att gå upp i vikt, och att viktuppgång ökar risken för diabetes typ 2, är det särskilt betydelsefullt att individen lägger ner stor ansträngning på att undvika viktuppgång.

Behandlingen måste också anpassas till den fysiska ansträngningen på arbetet. Om arbetsbelastningen ökar, kommer blodsockret att tendera att sjunka, vilket måste pareras med minskat insulin och/eller ökat intag av energi. Vid skiftarbete med oförutsedda snabba ändringar av energibelastning, kan personer med diabetes få stora problem att få sin diabetes under acceptabel kontroll.

Det skulle också vara värdefullt att kartlägga olika arbeten med avseende på fysisk belastning. Eftersom variationen kan vara stor, bör studier göras av de olika arbetsmomenten. Fysiskt tunga arbeten, som innebär krav på hög syreupptagningsförmåga, har minskat under senaste decennierna, men finns fortfarande inom vissa sektorer, t.ex. linjearbete, stolparbete, byggnadsarbete, anläggningsarbete, räddningstjänst, brandkårsarbete och takarbete. När man gör en bedömning av hur energikrävande ett arbetsmoment är bör den aktuella belastningen ställas i relation till individens maximala syreupptagningsförmåga. I en finsk undersökning studerade man 14 mast- och stolparbetare där man bl.a. undersökte syreupptagning vid arbete. Man fann att vid 40 % av de utförda mätningarna överskreds gällande rekommendation, som innebär att belastningen inte får överstiga 50 % av individens maximala kapacitet (Oksa 2011).

En person med diabetes som använder medicin som ger risk för hypoglykemi, måste få undervisning i att känna igen hypoglykemisymptom och hur det kan förebyggas genom frekventare blodsockermätningar. Om hypoglykemier inträffar ofta, bör den rekommenderande blodsockernivån höjas.

Arbetsgivaren kan ge stöd till personer med diabetes genom aktiva åtgärder på arbetsplatsen. Personer med diabetes har behov av att kunna göra pauser i arbetet för att kontrollera sitt blodsocker, men även för att tillföra insulin. Personer som behandlas med medicin som kan ge hypoglykemi behöver ha möjlighet att förvara mat och dryck på sitt arbetsställe för att vid behov häva hotande hypoglykemi.



## **Konklusion**

Vår litteraturgenomgång har visat att det finns tydliga indikationer på att skiftarbete är en riskfaktor för diabetes typ 2, särskilt skiftarbete som inkluderar nattarbete. Evidensstyrkan bedöms vara måttlig. Skiftarbete som eventuell riskfaktor för diabetes typ 1 är inte närmare studerat.

I klinisk praxis har det länge varit känt att orgelbundna arbetstider och särskilt nattarbete innebär ett problem för personer med diabetes att ha god blodsockerkontroll. Vår genomgång av nationella riktlinjer har dock visat att problemet inte diskuteras närmare. Litteratursökningen har visat att det är ytterst få vetenskapliga studier som har undersökt hur blodsockret reagerar på olika arbetstider. Evidensgraderingen bedöms som begränsad. Inga studier har undersökt hur blodglukoskontrollen är hos personer med diabetes som exponeras för skiftarbete och fysiskt tungt arbete.

Kontinuerlig blodsockermätning kan vara ett sätt att hjälpa individen att förbättra diabeteskontrollen både vid arbete på oregelbundna tider och vid kraftig fysisk ansträngning. Risken för hypoglykemi måste särskilt beaktas hos individer som har behandling med insulin, sulfonylureider eller glinider och som har arbeten som kan innebära stor fara för individen själv eller omgivningen om hypoglykemi inträffar.

De medicinska kontroller som används för fordonsförare skulle kunna vara tillämpbara även i arbeten där medvetlöshet innebär stora risker. Nuvarande regler för hur diabetes ska hanteras i arbetslivet är i behov av översyn.

## **Behov av mer forskning**

Det finns ett uppenbart behov att initiera mer forskning kring problemet med diabetes i arbetslivet för att fördjupa vår kunskap om hur diabetes ska hanteras i arbetslivet. Exempel på sådana studier kan vara:

Fortsatta studier om samband mellan arbetstidsscheman och diabetes typ 2, men även diabetes typ 1. Hur starka är sambanden? Hur stora är interaktionseffekterna om en person med diabetes och övervikt (alternativt röker eller är fysiskt inaktiv) arbetar skift?

Studier av hur diabeteskontrollen kan förbättras vid skiftarbete.

Studier av hur hypoglykemi kan förebyggas vid arbete som är förenat med hög fysisk ansträngning.

Studier om riskkommunikation: Hur ska kunskaperna om riskerna för personer med diabetes som arbetar skift på bästa sätt förmedlas till arbetsgivare och anställda?

## Referenser

- Agardh EE, Ahlbom A, Andersson T, och medarb. Explanations of socioeconomic differences in excess risk of type 2 diabetes in Swedish men and women. *Diabetes Care* 2004;27:716-21.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, och medarb. AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2011;43:1575-1581
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, och medarb. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012a;35:S11-S63.
- American Diabetes Association. Diabetes and employment. *Diabetes Care* 2012b;35:S94-S98.
- Arbetsmiljöverket (2005). Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS 2005:6).
- Arbetstidslagen (ATL). SFS 1982:673 med ändring 2005.
- Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006;23:37.
- Begg IS, Yale JF, Houlden RL, och medarb. Canadian diabetes association's clinical practice guidelines for diabetes and private and commercial driving. *Can J Diabetes* 2003;27:128-40.
- Bell DSH. Night shift work and the diabetic patient. *The Endocrinologist* 1995;5:344-6.
- Bonds DE, Kurashige EM, Bergenstal R, och medarb. Severe hypoglycemia monitoring and risk management procedures in the Action to Control Cardiovascular risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Am J Cardiol* 2007;99(suppl):80i-89i.
- Bragd J. Clinical studies of glucose variability and hypoglycemia in adult patients with Type 1 diabetes. Doktorsavhandling, Karolinska institutet 2011.
- Briscoe V, Davis S, Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 2006;24:115-21.
- Butte NF, Wong WW, Adolph AL, och medarb. Validation of cross-sectional time series and multivariate adaptive regression splines models for the prediction of energy expenditure in children and adolescents using doubly labeled water. *J Nutr* 2010;140:1516-23.

- Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, och medarb. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012 Apr 11;4(129):129ra43
- Carlsson S, Hildning A, Kark M, och medarb. Diabetes i Stockholms län – förekomst och tidstrender. Centrum för folkhälsa, Epidemiologiska enheten, Karolinska sjukhuset, Rapport 2007:9.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Pub Health Rep* 1985;100:126-31.
- Chalernvanichakom T, Sithisarankul P, Hiransuthikul N. Shift work and type 2 diabetic patients' health. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1093-6.
- Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer – considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36:163–79.
- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, och medarb. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14:2950-61.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, och medarb. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22:749-55.
- Ekelund U. Assessment of physical activity and energy expenditure in adolescents. . Doktorsavhandling, Karolinska institutet 2002.
- Esquirol Y, Bongard V, Ferrieres J, och medarb. Shiftwork and higher pancreatic secretion: early detection of an intermediate state of insulin resistance. *Chronobiol Int* 2012;29:1258-66.
- European Council Directive No 93/104/EC concerning certain aspects of the organization of working time. *Off J Eur Commun*, 1993, L307: 18–24.
- European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. *European Working Conditions Survey*, 2010.
- Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812–9.
- Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008;134:728-42.
- Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiology* 2012;59:636-43.
- Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur J Cancer* 2012a;48:1722–9.

- Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med* 2012b;69:551–6.
- Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling, Oslo, 2009.
- Hoffman AE, Yi CH, Zheng T, och medarb. CLOCK in breast tumorigenesis: genetic, epigenetic, and transcriptional profiling analyses. *Cancer Res* 2010;70:1459–68.
- Holmwood K, Williams D, Roland J. Use of accident and emergency departments by patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 1992;9:386-8.
- Hussen HI, Yang D, Cnattingius S, och medarb. Type I diabetes among children and young adults: the role of country of birth, socioeconomic position and sex. *Pediatric Diabetes* 2012 Aug 28. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00904.x. [Epub ahead of print].
- Inzucchi SI, Bergenstal RM, Buse JB, och medarb. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012. DOI 10.1007/s00125-012-2534-0. <http://www.easd.org/easd/>
- Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, och medarb. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:30-5.
- Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, och medarb. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:1657-62.
- Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, och medarb. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995;92:3178-82.
- Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, och medarb. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Commun Health* 1999;53:359-63.
- Kecklund G, Ingre M, Åkerstedt T. Arbetstider, hälsa och säkerhet – en uppdatering av aktuell forskning. Stressforskningsinstitutet, Stressforskningsrapport nr 322, Stockholms universitet, 2010.
- Kelly K. Patterns of physical activity in 9-10 year-old American children as measured by heart rate monitoring. *Ped Exerc Sci* 2000;12:101-110.
- Knutsson A. Shift work and coronary heart disease. *Scand J Soc Med* 1989, Suppl 44.
- Knutsson A, Åkerstedt T, Jonsson BG, och medarb. Increased risk of ischemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986;12:89-92.

- Knutsson A, Karlsson B, Ornkloo K, och medarb. Postprandial responses of glucose, insulin and triglycerides: influence of the timing of meal intake during night work. *Nutr Health* 2002;16:133-41.
- Knutsson A, Bøggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:85-95.
- Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, och medarb. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2012 Sep 24. pii: 3323. doi: 10.5271/sjweh.3323. [Epub ahead of print]
- Koller M, Härmä M, Laitinen JT, och medarb. Different patterns of light exposure in relation to melatonin and cortisol rhythms and sleep of night workers. *J Pineal Res* 1994;16:127-35.
- Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock. *Mol Cells* 2009;28:75-80.
- Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, och medarb. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2007;165:175-83.
- Landin Olsson M, Nilsson A. Diabetes mellitus. I: Hedin K, Löndahl M. Diabetes och andra endokrina sjukdomar. Studentlitteratur 2010a, sid 11-12.
- Landin Olsson M. Diagnos och klassifikation. I: Hedin K, Löndahl M. Diabetes och andra endokrina sjukdomar. Studentlitteratur 2010b, sid 13-17.
- Landstinget Västernorrland. Terapiråd Diabetes Juni 2012.
- Laporte RE, Montoye HJ, Caspersen CJ. Assessment of physical activity in epidemiologic research: Problems and prospects. . *Pub Health Rep* 1985;100:131-46.
- Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, och medarb. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2008;582:142-51.
- Lennernas M, Hambraeus L, Åkerstedt T. Shift related dietary intake in day and shift workers. *Appetite* 1995;25:253-65.
- Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public Health Nutr* 2005;8:1123-32.
- Lewis R. Diabetic emergencies: Part 1. Hypoglycaemia. *Accident and emergency nursing* 1999;7:190-6.
- Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, och medarb. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol.* 2011;173:1272-9.
- Luftfartsstyrelsen (2008). Luftfartsstyrelsens författningssamling (LFS 2008:2).

- MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent patients. *Diabetes Care* 1987;10:584-8.
- Marcheva B, Ramsey KM, Burh ED, och medarb. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466:627-31.
- Meltzer S, Leiter L, Daneman D, och medarb. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159(8 Suppl):S1-S29.
- Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, och medarb. Glucose intolerance in an employed population. *Tohoku J Exp Med* 1983;141 Suppl1:251-6.
- Morgan L, Arendt J, Owens S, och medarb. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol* 1998;157:443-51.
- Morgan L, Hampton S, Gibbs M, och medarb. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int* 2003;20:795-808.
- Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, och medarb. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:179-183.
- Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Progress in Brain Research* 2012;199:337-58.
- Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, och medarb. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30–59 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2002;75:562-8.
- Nilsson PM, Zethelius B. Metabola syndromet – ingående komponenter och definition. I: Nilsson PM, Olsson AG, Zethelius B (red). *Metabola syndromet, Studentlitteratur* 2007, sid 33.
- Norrbottnens läns landstän  
<https://nllplus.se/For-vardgivare-inom-halso--och-sjukvard/Vardrutiner/HOK---handlaggningsoverenskommelser/Handlaggningsoverenskommelse-diabetes-mellitus/Diagnostik-klassificering-och-screening/>
- Novak M, Björck L, Welin L, och medarb. Gender differences in the prevalence of metabolic syndrome in 50-year-old Swedish men and women with hypertension born in 1953. *Journal of Human Hypertension* 2011; 1-6, 1 December 2011; doi:10.1038/jhh.2011.106.
- Nybäck-Nakell Å. Clinical aspects on glucose-lowering therapies in Type 2 diabetes. Doktorsavhandling, Karolinska institutet 2012.
- Oksa J, Peura S, Mäkinen T, och medarb. Mast- och stolparbeten kräver uthållighet och muskelkondition. Rapport från Arbetarskyddsfonden (Finland).  
<http://www.tyosuojelu.fi/se/aktuellt/3972> (hämtat 2012-12-06).
- Olsson AEM, Sjögren Marklund K. *Diabetes. Liber*, 2009, sid 23-24.

- Pan A, Schernhammer E, Sun Q, och medarb. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PlosMed* 2011.
- Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, och medarb. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012 Oct 3. [Epub ahead of print].
- Pietroiusti A, Neri A, Somma G, och medarb. Incidence of metabolic syndrome among night shift health care workers. *Occup Environ Med* 2009;67:54–7.
- Pilcher JJ, Schoeling SE, Prosansky CM. Self-report sleep habits as predictors of subjective sleepiness. *Behav Med.* 2000a;25:161–8.
- Pilcher JJ, Lambert BJ, Huffcutt AI. Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review. *Sleep.* 2000b;23:155–63.
- Plasqui B, Bonomi AG, Westerterp KR. Daily physical activity assessment with accelerometers: new insights and validation studier. *Obes Rev* 2013 Feb 7. doi: 10.1111/obr.12021.
- Poole DJM, Wright AD, Nattrass M. Control of diabetes mellitus in shift workers. *Br J Ind Med* 1992;49:513-15.
- Pronk A, Ji BT, Shu XO, och medarb. Nightshift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol.* 2010;171:953–9.
- Royal College of Physicians. Type 2 Diabetes. National clinical guide for management in primary and secondary care, 2008. <http://guidance.nice.org.uk/CG66/Guidance/pdf/English>
- Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, och medarb. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004;2:e377.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården, 2010.
- Socialstyrelsen. Kost vid Diabetes, 2011.
- Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, och medarb. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med* 2006;48:455-61.
- Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, och medarb. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int* 2009;26:926-41.
- Swinnen SGHA, Mullins P, Miller M, och medarb. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009;52:38-41.

- Tamborlane WV. Editorial: Triple Jeopardy: Nocturnal hypoglycaemia after exercise in the young with diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92:815-6.
- Toshihiro M, Saito K, Takikawa S, och medarb. Psychosocial factors are independent risk factors for the development of type 2 diabetes in Japanese workers with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2008;25:1211-7.
- Transportstyrelsen (2009). Anvisningar till Transportstyrelsen föreskrifter (TSFS 2009:3) om läkarintyg för sjöfolk.
- Transportstyrelsen (2011a). Transportstyrelsens författningssamling (TSFS 2011:117).
- Transportstyrelsen (2011b). Transportstyrelsens författningssamling (TSFS 2011:61).
- Transportstyrelsen (2013). Transportstyrelsens författningssamling (TSFS 2013:2).
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, och medarb. Obesity and metabolic syndrome in circadian *Clock* mutant mice. *Science* 2005;308:1043-5.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- Wang XS, Armstrong MEG, Cairns BJ, och medarb. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med* 2011;61:78-89.
- Villars C, Bergouignan A, Dugas J, och medarb. Validity of combining heart rate and uniaxial acceleration to measure free-living physical activity energy expenditure in young men. *J Appl Physiol* 2012;113:1763-71.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.
- World Health Organization, WHO. Diabetes (<http://www.who.int/diabetes/en/>). 20121001.
- Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, och medarb. Shift work and vascular events: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2012;345:e4800. doi: 10.1136/bmj.e4800.
- Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, och medarb. Epigenetic impact of long-term shiftwork: Pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. *Chronobiol Int* 2011;28:852-61.
- Yang S, Liu A, Weidenhammer A, och medarb. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* 2009;150:2153-60.



Young J, Waclawski E, Young JA, och medarb. Control of type 1 diabetes mellitus and shift work. *Occup Med (Lond)* 2013;63:70-2.

Åkerstedt T. Sleepiness as a consequence of shift work. *Sleep*. 1988;11:17–34.

Åkerstedt T, Wright KP. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Med Clin*. 2009; 4: 257–71.

## Redaktörernas slutord

*Bengt Järnholm, Maria Albin, Kjell Torén,*

Det finns sannolikt ett betydande antal diabetiker som arbetar på oregelbundna arbetstider. Om man översätter de siffror som redovisas i skriften skulle det kunna handla om i storleksordningen 0,3 % av arbetskraften vilket motsvara ca 15 000 personer i Sverige (prevalensen diabetikerna 3-4 procent varav 10 procent har nattarbete helt eller delvis; arbetskraften= sysselsatta + arbetslösa= ca 5 miljoner personer). Därtill kommer alla diabetiker som arbetar på oregelbundna arbetstider som inte omfattar nattarbete. Frågan om hur arbetet kan påverka den som har diabetes omfattar således många människor. Sjukdomens svårighetsgrad kan variera mellan individer, men också för en samma person över tid varför råd och åtgärder i hög grad måste anpassas till individen och arbetsplatsen.

Denna översikt tyder på att skiftarbete kan öka risken för att drabbas av diabetes. Det ligger då nära till hands att tro att den som har diabetes kan få sin sjukdom försämrad om han eller hon arbetar skift även om det i stor utsträckning saknar studier som belyser detta. Riskerna torde dessutom beror på arbetets natur och sjukdomens svårighetsgrad varför man i varje fall behöver göra en individuell bedömning. Det är då viktigt att den eller de läkare som bidrar med kunskap till diabetikerna både har god kunskap om sjukdomen och om arbetsförhållandena. I den del fall kan det finnas anledning att noga följa sjukdomen, t ex genom tätare blodsockerkontroller, om skiftarbete påbörjas eller om skiftarbetet förändras. Det kan finnas anledning att försöka anpassa skiftarbetet så att det bättre passar diabetikern. Företagshälsovården har i många fall goda möjligheter att kunna tillgodose båda dessa uppgifter. Under gynnsamma förhållanden kan sannolikt många diabetiker arbeta skift, men under ogynnsamma förhållanden kan diabetessjukdomen försämrats, t.ex. genom sämre blodsockerkontroll och sämre kost.

Fysiskt tungt arbete har blivit ovanligare på svensk arbetsmarknad om man jämför med situationen för 50 eller 100 år sedan. Det finns dock fortfarande kvar tunga arbetsmoment. Ihållande tunga arbetsmoment torde innebära en speciell risk för diabetiker särskilt om de kommer oregelbundet då det kan innebära hypoglykemi med påverkan på bedömningsförmåga och i värsta fall medvetlöshet. Som framgår av översikten finns mycket lite studier kring detta i den vetenskapliga litteraturen. Även här torde företagshälsovården kunna ha stor betydelse både för att ge råd till diabetikern men också ha möjlighet att påverka arbetsförhållandena och vid behov kontrollera arbetsbelastning och diabetessjukdomen.

De begränsningar som finns för diabetiker att ha vissa arbeten handlar om risken för att medvetandegrad eller omdömesförmåga ska påverkas av för lågt blodsocker (hypoglykemi). Riskerna kan i någon mån påverkas genom val av terapi vid tablettbehandlad diabetes där preparat som är kända att kunna ge hypoglykemi undviks. Bedömning om ett visst arbete är tillåtet vid diabetes bygger i allmänhet på en läkarundersökning och uppenbarligen är råden och anvisningarna varierande från myndigheterna. Arbete med rökdykning torde t.ex. vara olämpligt för en diabetiker där det finns risk för hypoglykemi. En viss samordning av regelverken mellan myndigheterna skulle underlätta bedömningarna i samband med läkarundersökningar och sannolikt göra dem mer rättsäkra.

Översikten visar tydligt på att många centrala frågor kring arbete och diabetes nästan inte alls blivit föremål för forskning. Det handlar om en stor patientgrupp där förebyggande åtgärder redan gjort att många diabetiker kan leva ett långt liv med god hälsa. Sannolikt kan förebyggande åtgärder inom arbetslivet ytterligare bidra till detta. Förhoppningsvis kan också kunskapsöversikten bidra till att diabetikers arbetssituation förbättras. Det kan vara ytterligare medicinska kontroller av t.ex. företagshälsovård, men det kan också handla om att inte utestänga diabetiker från arbetsuppgifter de kan klara med bibehållen hälsa och utan risk för andra.

## Ordlista

Adipogenes	Bildnings av adipocyter (fettceller).
Adipocytdifferentiering	Differentiering av pre-adipocyter till adipocyter.
CGM	Continuous Glucose Monitoring (kontinuerlig blodglukosmätning)
CHD	Coronary Heart Disease (kranskärslssjukdom). Sjukdomen begränsar blodflödet genom hjärtats kranskärsl och kan leda till kärllkramp eller hjärtinfarkt.
CI	Konfidensintervall (Confidence interval).
95%CI	95 procentigt konfidensintervall. I denna rapport anger detta intervall osäkerheten i skattningen av en relativ risk.
Circadian	Circa=ungefär, Dian=ett dygn.
Circadian rytm	Dygnsrytm som upprätthålls av klockceller.
Desynkroniserad dygnsrytm	Vår circadiana rytm stämmer inte överens med omgivningens dag/natt-rytm
Epigenetiska förändringar	Förändringar i genens funktion, som inte beror på ändring i nukleotid-sekvensen, t.ex. DNA-metylering.
Glukagon	Ett hormon som bildas i bukspottkörteln. Det har motsatt verkan till insulin. Det ökar glukosnivån i blodet.
Glukoneogenes	Nybildning av glukos. Det sker huvudsakligen i levern.
Glukosintolerans	Metabol störning som resulterar i förhöjda glukosnivåer i blodet.
Glykolys	Nedbrytning av glukos. Leder till att energi frigörs.
HbA1c	Ett test som används för att få ett genomsnittligt mått på blodsockernivån de sista 6 veckorna.
Hyperlipidemi	Förhöjda nivåer av fetter i blodet.
Hypoglykemi	Lågt blodsocker som ger symptom.

IFG	Impaired fasting glucose. Blodsockret är förhöjt, men ligger inte på så höga nivåer att man sätter diagnosen diabetes.
IGT	Impaired glucose tolerance. Försämrad glukostolerans.
Incidens	Antal insjuknanden i en sjukdom. Anges ofta i antal insjuknanden/100000 individer/år.
Insulin	Ett hormon som bildas i bukspottkörteln. Det stimulerar upptag av socker från blodet till muskulatur och fett. Det sänker glukosnivån i blodet.
Klockgener	Gener som deltar i styrningen av kroppens biologiska rytmer.
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in the Adult. Latent autoimmun diabetes hos vuxna.
Melatonin	Ett hormon som bildas i tallkottkörteln. Bidrar till reglering av dygnsrytm och säsongrytm.
OGTT	Oralt glukostolerans test. Man undersöker hur blodsockernivåerna förändras efter att man druckit en sockerhaltig vattenlösning.
OR	Oddsquot (Odds Ratio). Ett mått på relativa risken.
Prevalens	Antal individer som vid ett visst tillfälle är sjuka i en viss sjukdom. Anges ofta i procent.
SCN	Suprachiasmatic nucleus (suprachiasmatiska kärnan) Ett nervcentrum i hjärnan som reglerar kroppens dygnsrytm.

## Appendix

*Anders Knutsson, Anders Kempe*

### Typer av diabetes

*Diabetes typ 1* utgör 10-15 procent av alla med diabetes (Landin Olsson 2010b). Diabetes typ 1 och Latent Autoimmune Diabetes in the Adult, LADA är insulinbristsjukdomar på grund av autoimmun betacellsdestruktion. Vid diabetes typ 1 finns vanligen en god insulinkänslighet. Insjuknande kan ske i alla åldrar men vanligen drabbas barn och personer under 35 år. Insjuknanden LADA sker vanligen efter 35 års ålder. Vanliga symptom vid diabetes typ 1 är trötthet, törst, viktnedgång (ofrivillig) och ökade urinnängder. Ketonbildning i urin och blod samt höga glukosnivåer förekommer oftast vid insjuknandet. Personerna är nästan alltid normalviktiga. Behandlingen kräver insulin för överlevnad och är alltid livslång.

*Diabetes typ 2* utgör 85-90 procent av alla med diabetes (Landin Olsson 2010b). Vid diabetes typ 2 finns en markant minskad insulinkänslighet (insulinresistens), med eller utan defekt insulinproduktion och förändrad glukagonsekretion. Diabetes typ 2 ingår i det så kallade metabola syndromet som också omfattar bukfetma, hypertoni och rubbad fettomsättning. Vanligaste symtom vid nysjuknade är ökade urinnängder, dimsyn, genital klåda, trötthet och upprepade urinvägsinfektioner. Andra symtom kan vara torrhet i hud och slemhinnor, infektiösa hudsjukdomar och buksmärtor.

Kronisk stress och långvariga perioder med dålig sömnkvalitet kan bidra till uppkomsten. Vanligen är personerna över 35 år, men övervikt kan göra att även yngre insjuknar. Eftersom sjukdomen ibland inte ger några distinkta symtom har upp till 50 procent redan komplikationer med påverkan på hjärta och kärl, njurar, ögon eller nervbanor när diagnosen diabetes typ 2 ställs.

*Andra specifika typer* utgör 1 procent av alla med diabetes. Genetiska defekter, endokrina och exokrina sjukdomar samt alkoholinducerad pankreatit och steroidutlöst diabetes är några exempel.

*Graviditetsdiabetes* drabbar 1-2 procent av alla graviditeter. Vid graviditet ökar normalt insulinresistensen. Om modern inte kan kompensera detta med ökad insulinproduktion leder detta till graviditetsdiabetes. Efter genomgången graviditetsdiabetes ges allmän rådgivning om livsstilsbehandling. Resistensen upphör oftast vid förlossningen, men risken att modern insjuknar i diabetes typ 2 senare i livet är kraftigt ökad.

Det finns ingen enhetlig definition för graviditetsdiabetes. Följande kriterier används i Norrbottens läns landsting: Graviditetsdiabetes föreligger vid upprepade fP-glukos  $\geq 7,0$  mmol/L eller vid OGTT  $\geq 9,0$  mmol/L 2 timmarsvärde vP-glukos.

### Diagnostiska kriterier

De kriterier för diabetes som fastslagits av WHO 1999, gäller fortfarande i Sverige, tabell 1.

Diagnostiska tester bör inte utföras om personen är akut sjuk eftersom sjukdomen tillfälligt kan påverka blodsockret. Fasteglukos mäts vid två tillfällen.

Tabell 1. Diagnostiska tester av diabetes mellitus och nedsatt glukostolerans

	Venöspasma (vP-glukos)	Kapillärplasma (kP-glukos)
Diabetes mellitus:		
Fastevärde	$\geq 7,0$ mmol/L	$\geq 7,0$ mmol/L
2 timmar efter OGTT*	$\geq 11,1$ mmol/L	$\geq 12,2$ mmol/L
Nedsatt glukostolerans:		
Fastevärde	$< 7,0$ mmol/L	$< 7,0$ mmol/L
2 timmar efter OGTT*	7,8 -11,0 mmol/L	8,9 -12,1 mmol/L

\*OGTT = oralt glukostoleranstest

Ibland är det svårt att utifrån kliniska karakteristika särskilja typ 1 från typ 2. Mått på markörer för autoimmunt ö-cellsengagemang (anti-GAD och anti-IA-2) samt C-peptidanalys kan vara av värde. Fastevärde på S-C-peptid  $< 0,3$  nmol/L talar för att insulinbrist råder.

### Screening

Genom aktiv screening av P-glukos (plasmaglukos) kan främst personer med diabetes typ 2 utan symtom identifieras. Diagnosen bekräftas med fasteplasmaglukos eller med peroral glukostoleranstest (OGTT). Vid stark klinisk misstanke om diabetes eller en stor anhopning av riskfaktorer förordas OGTT före fasteplasmaglukos. Den finns inga enhetliga rekommendationer i Sverige hur screening ska genomföras och på vilka indikationer. I Västernorrlands läns landsting används följande rekommendationer (Landstinget Västernorrland 2012). Ett flödesschema för screening finns i tabell 2.

Screening bör göras på personer med:

- Känd genetisk predisposition (förstegradssläktingar med typ 2 diabetes), bukfetma ( $> 88$  cm för kvinnor,  $> 102$  cm för män), fetma (BMI  $> 30$ ), hypertoni, blodfetsrubbnings, aterosklerotiska (kärlkalksförändringar) manifestationer.

- Utomeuropeisk härkomst (Stor ökning av diabetesincidens i Stora delar av Afrika, Hongkong, Arabländer, Indien m.fl., d.v.s länder där tillgång på mat

och matkultur snabbt förändrats.)

- Bipolär sjukdom, schizofreni eller annan psykosjukdom. (Vissa mediciner ger ökad viktuppgång, samt ofta minskad motion. - Kan även bero på rubbad dygnsrytm)

Tabell 2. Flödesschema för screening av diabetes

Provsvär	Åtgärd
Slumpmässig plasmaglukos:	
≤8,0 mmol/L	Ingen
> 8,0 mmol	Fasteglukos x 1-2, alt OGTT**
Fasteglukos:	
≤6,0 mmol/L	Ingen
6,1-6,9 mmol/L(IFG)*	Fp-glukos x 1-2, alt OGTT**
>7 mmol/L	Fp-glukos x 1, alt OGTT**

\* IFG, (Impaired Fasting Glucose), dvs. förhöjt fasteglukos, är en riskmarkör för framtida diabetes typ 2.

\*\* OGTT för utvärdering av resultat se ovan, diagnos av diabetes (WHO 1999)

### Behandling vid diabetes

Målsättningen med behandlingen vid diabetes måste alltid individualiseras. Förväntad vinst måste vägas mot risk för allvarliga hypoglykemier. Behandlingens syfte är att normalisera blodglukos, lipider och blodtryck för att förebygga akuta och sena diabeteskomplikationer samt uppnå så hög grad av symtomfrihet som möjligt. Behandlingsmålsättningen skall utvärderas och diskuteras kontinuerligt. Det är ett gemensamt ansvar för personal och patient att behandling och vård når avsedda resultat.

#### *Riktlinjer för glukosnivån*

P-glukos före måltid 4,5-8,0 mmol/L. P-glukos 2 timmar efter måltid 4,5-10,0 mmol/L.

Hos patienter för vilka endast symtomfrihet är målet och inte prevention av komplikationer kan målet sättas till 5,0-9,0 respektive 5,0-12,0 mmol/L före och efter måltid.

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2010) sattes följande mål för behandling av diabetes.

- Rökstopp
- Blodtryck: < 130/80 mm Hg (vid mikroalbuminuri < 125/70)
- Blodfetter: LDL- kolesterol < 2,5 mmol/l (ADA och ESC förordar LDL <1,8 vid dokumenterad cardiovascular händelse, typ hjärtinfarkt eller stroke)



- HbA1c: Typ 1 diabetes : < 52 mmol/mol (< 6 %)
- Typ 2 diabetes: : < 42-52 mmol/mol (5-6 %)

HbA1c speglar blodsockernivån de sista 6 veckorna. Tidigare angavs HbA1c i procent. Från januari 2011 används ett nytt sätt (IFCC). Följande översätter värden mellan de två systemen. Se även [www.HbA1c.nu](http://www.HbA1c.nu)

Tabell 3. HbA1c – översättning mellan gammalt (Mono-S) och nytt (IFCC) system

Mono-S, %	IFCC, mmol/mol
4,5	37
5,0	42
5,5	47
6,0	52
6,5	57
7,0	62
7,5	68
8,0	73

### *Diabetes typ 1*

Behandlingen innebär tillförsel av insulin vid de tidpunkter kroppen normalt själv skulle ha frisatt insulin samt kompletteras med långverkande basinsuliner. Direktverkande insulin ges till måltid/mellanmål, medellångverkande och långverkande basinsulin ges 1-2 ggr/dygn. Insulindosernas storlek kan variera men den sammanlagda totaldosen brukar vara cirka 0,5 E-1,0 E/kg kroppsvikt och dygn. Fördelningen brukar sedan vara cirka 40-50 procent för måltidsinsulin och resterade mängd på basinsulin.

Hos personer med diabetes typ 1 kan grav insulinbrist eller helt okontrollerat diabetesläge leda till syraförgiftning, så kallad ketoacidosis. Det är ett livshotande tillstånd som kräver intensivvård. Ketoacidosis kan även förekomma vid måttligt förhöjda blodsockervärden. Symtomen är stora urinmängder, röda kinder, muskelvärk, buksmärtor, kräkningar och acetonluktande andedräkt. Utlösande faktorer kan vara akuta infektioner med feber, gastroenteriter, doseringsfel eller att patienten slutat ta insulin. Andra viktiga riskfaktorer är missbruk och anorexi. Personer med typ 1 diabetes bör vara informerade om symtomen på ketoacidosis och ha tillgång till hjälpmedel för testning av ketonemi via blodsticka.

### *Diabetes typ 2*

Normalviktiga personer med diabetes typ 2 ska i de allra flesta fall ha samma behandling som personer med typ 1. Behandlingen för överviktiga är mer komplex och består av kost- och motionsråd enbart eller i kombination med tabletter och/eller insulin. Hos överviktiga som når normalvikt kan ibland behandlingen

med tabletter och insulin helt avslutas.

Vid diagnostiserad diabetes, debut i lägre åldrar och låg risk för oupptäckt hjärtkärlsjukdom bör intensivbehandling ske. HbA1c-värden i eller nära normalområdet eftersträvas inom sex månader.

Sömnstörning av typ sömnapné syndrom är mycket vanligt hos personer med diabetes och högt blodtryck, speciellt de med kraftig övervikt. Här bör utredning av sömnapné ske på vida indikationer.

Följande behandlingsmetoder ska övervägas vid diabetes typ 2:

1. Livsstilsråd (kostvanor, fysisk aktivitet, tobak och stresshantering)
2. Viktreduktion
3. Metformin -Tablett
4. Insuliner/SU-preparat/Övriga diabetesmedel
5. Blodtryckssänkande läkemedel
6. Blodfettsänkande läkemedel

#### *Livsstil*

Livsstilsförändringar är basen vid diabetes typ 2. Som tidigare angetts handlar råden om ökad fysisk aktivitet, optimal kost, regelbundna matvanor, minska stress och, inte minst, att vara tobaksfri. Få personer har så stor vinning av att sluta röka som just personer med diabetes. Att diskutera och motivera patienten till rökstopp är därför mycket angeläget. Nikotinersättningsmedel, Champix<sup>®</sup> eller Zyban<sup>®</sup> kan komplettera. Detta gäller även för personer med typ 1 diabetes. Den som vill ha hjälp att sluta röka kan finna sådan på [www.slutarokalinjen.org](http://www.slutarokalinjen.org). Information om lokala rökavvänjare finns att hämtas på [www.tobaksfakta.org](http://www.tobaksfakta.org). Gruppbaseade utbildningsprogram bör erbjudas diabetespatienter.

Vid övervikt är viktminskning en betydelsefull målsättning. Grunden för all viktminskning är byte till en kost som innehåller mindre energi i kombination med ökad fysisk aktivitet. Orlistat kan prövas som tillägg till övrig behandling. Vid BMI > 40 bör fetmakirurgi erbjudas. Vid bristfällig glukos- och riskfaktorkontroll kan fetmakirurgi övervägas även vid BMI > 35.

När fetmakirurgi övervägs kan GLP1-analog (inkretin) prövas i 6 månader, innan eventuell remiss till kirurgklinik.

#### *Tablettbehandling med Metformin*

Metformin ger ej hypoglykemi och är förstahandsmedel vid tablettbehandling och sätts in redan efter diagnos. Bör doseras upp långsamt och tas i samband med måltid för att minimera gastrointestinala biverkningar.

Metformin skall ej användas vid nedsatt lever- och njurfunktion, bland annat på grund av risk för laktatacidos. Försiktighet vid RAAS-blockad, ålder > 80 år, eGFR  $\leq$ 45 ml/min, nedsatt leverfunktion eller alkoholism. Metformin bör ej tas samma dag som kontraströntgen och återinsättas tidigast 2 dygn efteråt. Kreatinin ska kontrolleras och vara normalt innan återinsättning.

*Insuliner/SU-preparat/Övriga diabetesmedel.*

Insuliner – Kan ge hypoglykemi

Tidig insulinbehandling kan öka möjligheterna till bevarad betacell-funktion. Medellångverkande insulin ges vanligen till kvällen, vid fastevärden 7,0-8,0 mmol/L. En bra startdos är 0,1 E/kg/dygn, vilken sällan ger hypoglykemier. Dosen ökas sedan med 2-4 E till behandlingsmålsättning med fasteglukos nås. Dosökningen av insulin görs en gång per vecka. Totaldosen kan nå upp till 2,0 E/ kg kroppsvikt och dygn beroende på den kraftiga insulinresistensen. Sammanlagd insulinmängd som kan ges på en och samma injektionsplats finns dåligt beskrivet i studier och litteratur. Ett riktmärke kan vara att vid doser > 60 E bör injektionen delas på minst två injektionsplatser.

Direktverkande insulin ges till måltid vid postprandiella värden 8,0-10,0 mmol/L. Startdoser om 2-6 E är lämpliga.

Humalog Mix<sup>®</sup> och Novomix<sup>®</sup> finns i olika faskombinationer och utnyttjas när fyrdosbehandling är svår att genomföra. Administreras 1-3 ggr/dygn i samband med måltid. Startdoser om 8-12 E föreslås. Man kan välja att starta med endos morgon eller middag för att sedan utvärdera effekten och eventuellt lägga till ytterligare doser utifrån behov.

Notera att Lantus<sup>®</sup> och Levemir<sup>®</sup> ges främst vid typ 1 diabetes och LADA. Personer med typ 2 diabetes skall endast behandlas med dessa preparat vid svårkontrollerade hypoglykemier.

Alla insulinsorter kan med fördel kombineras med metformin.

SU-preparat- Kan ge hypoglykemi

SU-preparat är inget förstahandsval men kan kombineras med metformin när tillräcklig effekt av det sistnämnda inte uppnås. Vid förskrivning av SU är det väsentligt att patienterna informeras om risken för och symtomen vid hypoglykemi. Glibenklamid ger högre risk för hypoglykemi än övriga SU-preparat.

Glinider- Kan ge hypoglykemi

Glinider har något snabbare insättande och kortvarigare effekt än SU. De är något effektivare när det gäller att kapa topparna efter måltid. Även här är den viktigaste biverkningen hypoglykemi som möjligen uppträder i något lägre frekvens i jämförelse med SU. Glinidpreparat är numera ej dyrare än andra SU. En ny avhand-

ling från KI ger stöd för fortsatt SU-användning till typ 2 diabetes (Nybäck-Nakell 2012).

#### Glitazoner

Glitazoner ger ej hypoglykemi.

Pioglitazon har positiv effekt på insulinkänslighet, men bör användas med stor försiktighet p.g.a. ökad frekvens hjärtsvikt, frakturer och ökad risk för urinblåscancer.

#### Inkretiner

Inkretiner ger ej hypoglykemi.

Tarmhormoner som frisätts som svar på födointag. De ökar insulinfrisättningen samt ger en minskning av glukagonnivåerna. Exenatid (Byetta<sup>®</sup> och Bydureon<sup>®</sup>) och Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) är en syntetisk inkretinanalogue, GLP-1, och ges som sc injektion. Vissa studier tyder på positiv effekt vid hjärtsvikt med dessa medel och även viss viktneđgång. Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>), vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>), saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup>) och linagliptin (Trajenta<sup>®</sup>) är DPP-4 hämmare (förhindrar att inkretiner hydrolyseras) och ges peroralt som tabletter. Långtidsdata gällande framför allt säkerhet är ännu begränsade. Januvia<sup>®</sup> har indikation för monoterapi, de andra kräver kombination med Metformin/SU och/eller glitazoner. Januvia<sup>®</sup> och Onglyza<sup>®</sup> har också indikationen som tilläggsbehandling till insulin. DPP4-hämmare kan bland annat användas som alternativ till äldre patienter där insulinbehandling är praktiskt svår genomförbart. GLP1-analoger kan ha sin plats bl.a hos patienter med svår fetma (BMI >35). Om man vill undvika hypoglykemier bör man ej kombinera insulin/SU/glinider med vare sig DPP-4 eller GLP-1 analoger.

### **Komplikationer vid diabetes**

Kärlkomplikationer vid diabetes är av två typer, mikro- och makrovaskulära. De mikrovaskulära komplikationerna (retinopati, nefropati och neuropati) är specifika vid diabetes och ökar i förekomst vid lång diabetesduration, hypertoni, höga blodfetter, förhöjda glukosvärden och vid tobaksbruk. Vid diabetes typ 2 dominerar de makrovaskulära komplikationerna. Den vanligaste orsaken till för tidig död hos personer med diabetes typ 2 är hjärtinfarkt och stroke.

#### *Ögon*

Retinopati (skada på näthinnan) är vanligt och förekommer ibland redan vid diagnos hos personer med diabetes typ 2. Hos personer med diabetes typ 1 kommer skador först efter flera års duration och förknippas också med grad av metabol kontroll.

## *Njurar*

Första tecken på njurskada är läckage av äggvita, kallat mikroalbuminuri. Mätning av kvoten urinalbumin/urinkreatinin ger ett bra mått på eventuell mikroalbuminuri. För diagnos av mikroalbumin behövs två positiva av tre prov tagna inom ett år.

## *Neuropati*

Beroende på vilka nerver som skadas kan neuropatin delas in i sensorisk, motorisk och autonom. Vid sensorisk neuropati får man minskad känsel, beröringssmärter, smärtande känselupplevelse som stickande, brännande eller skärande smärter, särskilt på natten. Det motoriska neuropatin ger nedsatt kraft i fötterna, felställningar och ändrat belastningsmönster. Autonom neuropati kan ge yrsel, illamående, kräkningar, diarré, blåstömningsproblem, impotens och svårighet att känna av lågt blodsocker.

## **Egenkontroll av plasmaglukos**

Med hjälp av egenkontroll kan patienten undvika eller minska risken av lågt blodsocker, även undvika höga blodsockervärden och de komplikationer som detta på sikt kan medföra. All mätning ska ha ett syfte. Frekvensen av mätningar bedöms utifrån varje enskild individs behov där hänsyn tas till behandling, individuell målsättning och risk för hypoglykemi/hyperglykemi. Vid dygnsprofil mäter man fastevärde, värden före huvudmålen och 2 timmar efter samt vid sänggående. För mätning används blodglukosmätare som mäter plasmaglukos i blodet med hjälp av speciella stickor.

Kontinuerlig blodglukosmätning (CGM) är ett mycket bra tillskott i möjligheten att nå stabila blodsockervärden, men även för att upptäcka hypoglykemier och förhindra insulincoma. En mikroelektrod placeras subkutant. Instrumentet mäter kontinuerligt interstitiella glukosflödet under c:a 4-7 dygn. Om längre mätperiod behöver elektroden bytas. De patienter som i nuläget främst drar nytta av denna metod är de med mycket svängande blodsocker, eller de som skall påbörja eller utvärdera insulinpumpsbehandling (Bragd 2011).

### *Egen mätning av glukos vid Typ 1-diabetes, LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) och typ 2-diabetes med 3- eller 4-dos insulinbehandling*

Initial mätning 4-6 värden/dygn. Dygnsprofil under begränsad period. Täta kontroller även vid sjukdom, graviditet, behandlingsförändringar, oklara glukossvängningar, fysisk aktivitet, resor, ändrade arbetsförhållanden, alkoholintag och inför olika trafiksituationer.

### *Egen mätning av glukos vid diabetes typ 2 med 1- eller 2-dos insulinbehandling eller kombinationsbehandling med tablett*

Initial mätning 1-6 värden/dygn. Vid behov dygnsprofil enligt ovan.

### *Egen mätning av glukos vid diabetes typ 2 med kost och/eller tablettbehandling*

I första hand görs kontroll av HbA1c 2-4 ggr/år. Dock vid debut och vid eventuell infektion kan blodglukosmätning ha ett informativt värde. Vid SU/glinid- behandling kan relativt täta B-glukosmätningar vara indicerade på grund av hypoglykemirisken med dessa preparat.

### **Hypoglykemi**

Hypoglykemi kan definieras som ett glukosvärde  $<3,9$  mmol/L, där en minskning av plasmaglukosnivåerna eller dess upptag i vävnaderna resulterar i påvisbara symptom. Dessa uppvisar vanligen någon grad av mental påverkan (Lewis 1999). Hypoglykemi är vanligt vid insulinkrävande diabetes typ 1, men förekommer även vid typ 2 om behandling sker med insulin och/eller SU-preparat/glinider. Hypo-glykemi är en stor källa till oro för den som har diabetes, särskilt de som står på insulin. Hypoglykemi är den vanligaste orsaken till att personer med diabetes hamnar på akutmottagningar (Holmwood 1992).

Kroppens normala svar på minskade nivåer av glukos i blodet är ett frisättande av hormoner till blodet, t.ex. kortisol, adrenalin och glukagon. Dessa hormoner verkar glukoshöjande. En mental påverkan kommer ofta vid blodglukosnivåer under 3 mmol/L. Symptomet kan vara att man får svårigheter att utföra enkla uppgifter. Under 2 mmol/L blir man förvirrad (konfusion) och när blodsockret sjunker under 1 mmol/l så faller man i koma (Lewis 1999). Hypoglykemi med koma är ett livshotande tillstånd, som kräver omedelbar behandling. Koma kan ge permanenta skador på nervsystemet.

Man har uppskattat att 90 % av patienter som tar insulin, oberoende av vilken typ av diabetes man har, har upplevt hypoglykemi (Briscoe 2006). I en studie följde man en grupp diabetiker under ett år och fann att personer med diabetes typ 1 i genomsnitt upplevde 42,9 hypoglykemiska tillfällen under ett år (av vilka 1,2 var svår hypoglykemi). Personer med diabetes typ 2 upplevde 16,4 hypoglykemier per år (0,4 svåra) (Donnelly 2005). I en prospektiv diabetesstudie från England fann man att incidensen av att patienter upplever  $\geq 1$  hypoglykemiskt tillfälle var 11-18 % för sulfonylurea, 37 % för insulin och 1 % för de som behandlades med diet (UK Prospective Diabetes Study Group 1998).

I litteraturen finns inga enhetliga gränser för olika stadier av hypoglykemi, men följande stadier brukar ibland anges:

1. Symtomgivande hypoglykemi där person med diabetes själv kan häva tillståndet.
2. Symtomgivande hypoglykemi som kräver hjälp av annan person för att hävas.
3. Djup hypoglykemi. Personen är medvetslös.

I en holländsk studie (Swinnen 2009) anges två stadier:

1. Icke svår.
2. Svår. Definieras som att patienten kräver hjälp och svarar snabbt på behandling eller självmätt blodglukosnivå är  $< 2,0$  mmol/L.

I en USA-studie (Bonds 2007) utförd i ACCORD-projektet definieras följande två stadier av hypoglykemi:

1. Mild. Självrapporterade övergående symptom som yrsel, svimningskänsla, skakningar mm. Symptomen försvinner snabbt efter intag av enkla kolhydrater.
2. Svår. Blodglukos  $< 2.8$  mmol/L (50 mg/dL) eller symptom som snabbt går tillbaka vid intag av orala kolhydrater, intravenöst glukos, eller glukagon och som kräver assistans av medicinsk eller paramedicinsk personal.

De vanligaste symtomen vid akut hypoglykemi är:

- Adrenerga symptom: blekhet, svettning, darrningar och hjärtklappning.
- Neuroglykopena symptom (orsakas av att det kommer för litet glukos till hjärnan): hunger, oro, ångslan, sänkt uppmärksamhet, sluddrigt tal, förvirring, minnesstörningar, irritabilitet, aggression och avvikande beteende. Även svaghet, synstörningar, fokala neurologiska bortfall, kramper och koma (medvetslöshet) kan förekomma.

De vanligaste orsakerna till hypoglykemi hos personer med diabetes typ 1 är ökad fysisk ansträngning, minskat matintag och ofrivilligt ökad insulinodos. Ibland kan missbedömd energimängd i maten led till hypoglykemi. Den fysiska ansträngningen kan vara motion på fritiden, eller dynamisk belastning av muskulaturen på arbetet. För att belastningen ska kunna utlösa hypoglykemi måste den kräva energi. Statisk belastning innebär i regel för låg energiåtgång för att kunna ge hypoglykemi.

Vanligaste orsakerna till hypoglykemi hos personer med diabetes typ 2, (förutsätter i princip användning av insulin/SU preparat/glinider) är ökad motionsgrad, minskat matintag. Missbedömt energiinnehåll i maten.

Om personen som fått hypoglykemi är vaken och klar i huvudet kan hypoglykemin snabbt avhjälpas med druvsocker, juice, mjölk eller annat glukoshöjande, t.ex. smörgås. Om medvetandet är grumlat är det inte säkert att individen klarar detta. Om personen är medvetslös tillförs 10-80 ml 30 % glukos intravenöst eller glukagon 1 mg intramuskulärt (endosspruta).

## **Prevention**

Primär prevention av diabetes typ 2 framstår som allt mer angeläget. Goda förutsättningar för att inte utveckla diabetes är regelbundna kostvanor (frukost, lunch och middag), intag av rätt mängd mat i förhållande till energibehovet, regelbunden fysisk aktivitet, samt att hålla sig normalviktig och tobaksfri (Socialstyrelsen 2011).

## **Nationella diabetesregistret (NDR)**

NDR är ett verktyg för kvalitetskontroll. Över 330,000 personer med diabetes finns där registrerade. Resultaten redovisas kontinuerligt på ett öppet och jämförbart sätt. Registreringen till NDR görs online på webbplatsen: [www.ndr.nu](http://www.ndr.nu). Vårdgivare ansöker om tillträde till webbplatsen genom enhetens utsedda kontaktperson. Diabetesansvarig läkare och sjuksköterska rekommenderas utarbeta arbetssätt för kontinuerlig uppföljning och utvärdering av enhetens resultat.



# Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

---

**2010;44(1).** Kjell Torén. Arbetskadeförsäkringens historia – en historia om sambandet mellan arbete och sjukdom.

**2010;44(2).** J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 30. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2010;44(3).** L Holm, M Torgén, A Hansson, R Runeson, M Josephson, M Helgesson och E Vingård. Återgång i arbete efter sjukskrivning för rörelseorganens sjukdomar och lättare psykisk ohälsa.

**2010;44(4).** A Johnson and T C Morata. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment.

**2010;44(5).** J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXX. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

**2010;44(6).** B Sjögren, A Iregren and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties.

**2010;44(7).** G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

**2010;44(8).** K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

**2010;44(9).** C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begävnig i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

**2010;44(10).** H Kantelius. Inhyrningens logik. Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

**2011;45(1).** E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

**2011;45(2)** A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

**2011;44(3).** J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2011;45(4).** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 144. Endotoxins.

**2011;45(5).** Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg. 55th Nordic Work Environment Meeting. The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

**2011;45(6).** J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

**2011;45(7).** The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds.

**2012;46(1).** B Lindell. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls. (PCBs)

**2012;46(2).** K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet.

**2012;46(3).** G Sjögren Lindquist och E Wadensjö. Kunskapsöversikt kring samhällsekonomiska kostnader för arbetsskador.

**2012;46(4).** C Mellner, G Aronsson och G Kecklund. Segmentering och integrering – om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

**2012;46(5)** T. Muhonen. Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

**2012;46(6).** J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

**2012;46(7)** Helene Stockmann-Juvala. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.

**2013;47(1)** I Lundberg, P Allebeck, Y Forsell och P Westerholm. Systematiska kunskapsöversikter; 3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012.

**2013;47(2).** K Elgstrand and E Vingård (Ed.) Occupational Safety and Health in Mining. Anthology on the situation in 16 mining countries.

**2013;47(3).** A Knutsson o A Kempe. 4. Systematiska kunskapsöversikter; Diabetes i arbetet.