

Pengaruh Gangguan Ritme Sirkadian Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2

Anindityo Sumbarwoto^{1*}, Isbandiyah², Halida Nelasari³, Geovani Rarung⁴

¹Rumah Sakit Bhayangkara Kediri

^{2,3,4}Universitas Muhammadiyah Malang

ABSTRAK

Secara global, diperkirakan sekitar 422 juta orang dewasa menderita diabetes pada tahun 2014. Penderita diabetes kemudian memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit lain, seperti: stroke dan serangan jantung. Gangguan ritme sirkadian seperti gangguan tidur merupakan salah satu faktor penyebab diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini dimaksudkan menambah pengetahuan dan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh sirkadian misalignment pada diabetes mellitus tipe 2 dan untuk mengetahui pengaruh gangguan tidur pada diabetes tipe 2. Penelitian ini merupakan literatur review dengan database artikel pada Google Scholar, PubMed, dan Science Direct tahun 2016 hingga 2021 dari jurnal nasional, dan jurnal internasional yang terindeks Scopus maupun ISSN. Sirkadian misalignment yang dibahas dalam penelitian ini adalah gangguan tidur berpengaruh terhadap kejadian diabetes mellitus tipe 2. Kurang atau sedikit waktu tidur akan berpengaruh pada diabetes mellitus tipe 2. Efek ini dimediasi oleh sejumlah hormon seperti melatonin, kortisol, leptin, dan ghrelin. Terdapat pengaruh misalignment sirkadian terhadap kejadian diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci: Ritme Sirkadian, Diabetes Mellitus Tipe 2, Gangguan Tidur

ABSTRACT

Globally, it is estimated that around 422 million adults had diabetes in 2014. Diabetics then have a higher risk of developing other diseases, such as: stroke and heart attack. Circadian rhythm disorders such as sleep disorders are one of the factors causing type 2 diabetes mellitus. This study is intended to increase knowledge and as a basis for further research on the effect of circadian misalignment in type 2 diabetes mellitus and to determine the effect of sleep disorders on type 2 diabetes. This research is a literature review with a database of articles on Google Scholar, PubMed, and Science Direct from 2016 to 2021 from national journals, and international journals indexed by Scopus and ISSN. Circadian misalignment discussed in this study is that sleep disorders affect the incidence of type 2 diabetes mellitus. Lack of or little sleep will affect type 2 diabetes mellitus. This effect is mediated by a number of hormones such as melatonin, cortisol, leptin, and ghrelin. There is an effect of circadian misalignment on the incidence of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Circadian Rhythm, Type 2 Diabetes Mellitus, Sleep Disorders

*Korespondensi penulis:

Nama : Anindityo Sumbarwoto

Instansi : Rumah Sakit Bhayangkara Kediri

Alamat : Jl. Kombes Pol Duryat No.17, Kota Kediri, Jawa Timur, (0354) 671100

Email : andityo@umm.ac.id

Pendahuluan

Diabetes dikatakan sebagai salah satu penyebab penting dari kematian dini dan disabilitas, pada tahun 2012 terdapat sekitar 1,5 juta kematian yang disebabkan oleh diabetes. Kadar gula darah yang terbilang lebih tinggi dari normal merupakan salah satu sumber besar terjadinya kematian dan morbiditas di dunia. Secara global, diestimasikan bahwa sekitar 422 juta orang dewasa mengidap diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta di tahun 1980. Prevalensi dari diabetes secara global hampir berlipat ganda sejak tahun 1980, meningkat dari 4.7% menjadi 8.5% pada populasi dewasa.¹ Sedangkan, di Indonesia prevalensi diabetes terus meningkat, yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 yang kemudian memiliki risiko terkena penyakit lain, seperti: stroke, dan serangan jantung.² Faktor risiko dari terjadinya diabetes melitus tipe 2 (DMT2), sebagai jenis diabetes melitus yang paling sering terjadi, yaitu adanya pengaruh dari genetik, lingkungan, dan gaya hidup, dengan gaya hidup sebagai salah satu faktor terbesar yang dapat menyebabkan terjadinya DMT2.³ Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya beberapa perubahan metabolisme ini, salah satunya adalah gangguan ritme sirkadian. Ritme sirkadian diketahui memiliki kontrol penting terhadap proses biologis seperti siklus bangun-tidur, sekresi hormon, regulasi suhu tubuh, homeostasis energi, dan regulasi siklus sel.⁴ Beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada ritme sirkadian adalah shift kerja dan gangguan tidur seperti insomnia dan *sleep deprivation*.⁵

Pada masa sekarang ini gangguan tidur merupakan hal yang sering terjadi, didapatkan bahwa terdapat 50-70 juta orang di Amerika mengalami gangguan tidur. Serta

pada pekerja dengan *shift* didapatkan 25% dari pekerja menunjukkan bahwa *shift* kerja yang mereka lakukan tidak memberikan mereka waktu untuk memiliki waktu tidur yang cukup.⁶ Sedangkan di Indonesia, prevalensi penderita gangguan tidur seperti insomnia diperkirakan mencapai 10% yang menandakan terdapat 23 juta orang penderita insomnia dari total 238 juta penduduk Indonesia.⁷ Berdasarkan data dan penjelasan diatas penulis merasa perlu untuk mengkaji topik mengenai “Pengaruh Gangguan Ritme Sirkadian Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2”.

Metode

Penelitian ini merupakan literatur review yang dilakukan pencarian literatur berupa jurnal, *textbook* melalui database google scholar, PubMed, dan Science Direct yang ditentukan dari tahun 2016 sampai dengan tahun 2021 yang merupakan jurnal nasional, dan jurnal internasional serta terindeks scopus dan ISSN.

Hasil dan Diskusi

Istilah *circadian misalignment* atau gangguan ritme sirkadian dapat menggambarkan berbagai keadaan baik dalam laboratorium dan lingkungan alam. Menurut Kamus Oxford, misalignment mengacu pada “pengaturan atau posisi yang salah dari sesuatu yang berkaitan dengan sesuatu yang lain”. Salah satu dari jenis Gangguan ritme sirkadian yang paling umum dipelajari adalah gangguan dari siklus bangun-tidur yang berkaitan dengan *biological night*. Selain itu, Gangguan ritme sirkadian lain yang sering terjadi ialah gangguan pada pola makan yang berkaitan dengan siklus bangun-tidur serta siklus gelap-terang.⁸

Pada sebuah penelitian *case-control* tahun 2016 menemukan bahwa subjek dengan durasi tidur kurang atau disebut *nocturnal sleep duration* (<6 jam per hari) memiliki hubungan yang signifikan terhadap terjadinya DMT2, hal ini menyebabkan orang dengan durasi tidur kurang dari enam jam memiliki risiko 3,9x lebih besar untuk mengalami DMT2. Mendukung hal tersebut, sebuah meta-analisis tentang durasi tidur terhadap kontrol glukosa pada 29.649 subjek ditemukan bahwa subjek dengan durasi tidur pendek (<6 jam per hari) memiliki kadar HbA1c yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan subjek dengan durasi tidur normal. Pada subjek dengan durasi tidur pendek juga ditemukan memiliki kadar gula puasa yang lebih tinggi. Beberapa hal yang menyebabkan gangguan tidur memiliki peran terhadap terjadinya DMT2 ini adalah seperti terjadinya penurunan sensitivitas insulin yang diakibatkan oleh kurangnya durasi tidur, lalu beberapa hal lain yang terjadi adalah terjadinya perubahan pada inhibisi sistem saraf simpatik yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap perubahan hormon seperti peningkatan kortisol dan penurunan melatonin, seperti diketahui kortisol dan melatonin memiliki pengaruh terhadap sensitivitas dan sekresi insulin. Pada sebuah meta-analisis oleh didapatkan penelitian tentang pemberian *prolonged-release* melatonin pada 36 pasien DMT2 selama 5 bulan, ditemukan bahwa pada minggu ke-3 tidak terdapat perubahan pada parameter glukosa (glukosa, c-peptide, insulin, fruktosamin), namun pada bulan ke-5 kadar HbA1c pada subjek mengalami penurunan secara signifikan. Hal ini berbanding terbalik dengan temuan pada sebuah *crossover study* pada 20 pria sehat, umur 20-40 tahun, yang diberikan sebuah kapsul melatonin atau placebo, ditemukan bahwa pada awal

pemberian tidak ada efek yang signifikan, namun setelah terjadi penyesuaian, *Insulin Sensitivity Index* (ISI) pada subjek mengalami penurunan, hal ini menandakan terdapat penurunan terhadap sensitivitas insulin, namun tidak didapatkannya perubahan pada kadar gula darah.^{9,10} Pada penelitian yang sama mengatakan bahwa pada beberapa kelompok subjek lain berdasarkan genotip nya, tidak didapatkan pengaruh terhadap sensitivitas insulin. Secara teori, Pada pasien DMT2 terdapat penurunan tingkat melatonin sistemik yang bersirkulasi dalam tubuh dan peningkatan ekspresi mRNA dalam reseptor membran melatonin. Diasumsikan bahwa ekspresi mRNA reseptor membran melatonin yang lebih tinggi ini terjadi sebagai bentuk kompensasi terhadap rendahnya melatonin pada pasien DMT2.¹¹ Selain itu, polimorfisme dalam gen MTNR1B yang membawa alel risiko G telah terbukti meningkatkan ekspresi mRNA di sel yang menyebabkan pengurangan sekresi insulin karena penurunan produksi cAMP. Akibatnya, meningkatkan kadar glukosa plasma yang mengarah ke DMT2. Hasil klinis telah menunjukkan bahwa melatonin meningkatkan kontrol glikemik dan ketidakcukupan melatonin dapat menyebabkan DMT2.¹²

Selain peran hormone melatonin, hormon kortisol memiliki peran yang sama besar terhadap kejadian DMT2. Kortisol adalah pengatur penting fungsi endokrin, metabolisme, dan diferensiasi adiposit, berkontribusi untuk adipogenesis dan peningkatan simpanan lemak visceral. Selain itu, kortisol memainkan peran penting dalam jalur pensinyalan insulin, kortisol dapat mengganggu sensitivitas insulin di beberapa jaringan, akibatnya mengurangi *intake* glukosa dan berkontribusi pada resistensi insulin.¹³ Pada penelitian mengenai

hubungan serum kortisol dengan kadar insulin pada tahun 2016 menemukan bahwa beberapa karakteristik seperti jenis kelamin, umur, persentase lemak, kadar kolestrol, dan adiponectin memiliki korelasi dengan *Homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), namun tidak ditemukan adanya korelasi dengan kadar serum kortisol. Pada penelitian yang sama ditemukan bahwa kadar serum kortisol memiliki korelasi dengan HOMA- β (mewakili sekresi insulin), hal ini menunjukkan bahwa kadar serum kortisol yang lebih tinggi merupakan risiko signifikan terhadap penurunan sekresi insulin.¹⁴ Mendukung hal tersebut, penelitian pada 4206 subjek ditemukan bahwa partisipan dengan serum kortisol pagi yang lebih tinggi (dengan DMT2 atau tanpa DMT2) memiliki GDP yang lebih tinggi. Pada penelitian yang sama menemukan bahwa peningkatan serum kortisol pagi sebanyak 100% berhubungan dengan peningkatan HbA1c sebesar 0,59% pada orang yang mengalami DMT2.¹⁵

Pola tidur dan pola makan memiliki kesinambungan terhadap pengaruhnya pada kejadian DMT2, buruknya pola tidur dan waktu tidur akan berpengaruh terhadap pola makan dalam beberapa cara. Berkaitan dengan asupan makanan, seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya terdapat dua hormon yaitu hormon leptin dan ghrelin yang dapat berubah dan hal tersebut dapat mempengaruhi berkembangnya DMT2. Pada penelitian lain tentang kadar serum leptin pada subjek *obese* dengan hubungannya pada resistensi insulin yang diukur dengan HOMA-IR, ditemukan bahwa kadar serum leptin memiliki hubungan yang signifikan terhadap resistensi insulin. Dalam empat kelompok berbeda yang diteliti ditemukan bahwa semakin tinggi kadar serum leptin akan didapatkan hasil HOMA-IR yang lebih

tinggi.¹⁴ Sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan pada pasien lipodystrophy yang sedang dalam terapi metreleptin (rekombinan leptin). *Crossover study* ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu ; *leptin initiation & leptin withdrawal* , pada penelitian ini menemukan bahwa pada pasien yang dilanjutkan terapi metreleptin mengalami peningkatan sensitifitas insulin perifer dari 4.4 ± 2.3 mg/kg *fat-free mass* (FFM) per menit menjadi 5.8 ± 2.2 mg/kg FFM per menit. Sedangkan pada pasien yang terapi metreleptinnya terhenti ditemukan bahwa terjadi penurunan sensitifitas insulin perifer serta peningkatan Gula darah puasa (GDP).¹⁵ Hormon lain yang berhubungan dengan terjadinya DMT2 adalah ghrelin, peningkatan ghrelin dapat mengakibatkan peningkatan rasa lapar fisiologis, peningkatan rasa lapar ini akan mengakibatkan meningkatnya asupan makanan yang jika terjadi pada jangka Panjang akan mengakibatkan sensitivitas insulin dan sekresi insulin menurun.¹⁶ Penelitian *crossover* pada tujuh subjek yang sedang menjalani terapi *growth hormone* dan salah satu kelompok subjek diberikan intervensi infus ghrelin, ditemukan bahwa pada kelompok yang diberikan infus ghrelin terjadi resistensi insulin perifer. Berbanding terbalik dengan sebuah meta-analisis tahun 2017, tujuh penelitian pada subjek obesitas dengan Gula darah puasa (GDP) normal ditemukan bahwa ghrelin dan resistensi insulin memiliki korelasi negatif, hal tersebut menandakan jika terjadi peningkatan ghrelin, resistensi insulin akan menurun. Namun, pada subjek dengan GDP yang tinggi tidak terdapat signifikansi terhadap kadar ghrelin dengan resistensi insulin.^{17,18} Sedangkan, pada penelitian *In Vitro* tentang hubungan ghrelin dengan sekresi insulin yang diukur pada islet manusia, ditemukan ghrelin tidak

memiliki efek pada sekresi insulin pada subjek dengan glukosa 2,8 mM, namun pada 16,7 mM glukosa ghrelin 100 nM menyebabkan penurunan sekresi insulin sebesar 32% pada subjek non-DM. Sedangkan pada subjek DM mengalami penurunan sekresi insulin sebesar 30-50%.^{19,20}

Dari beberapa bahasan diatas mengenai hubungan gangguan tidur dengan kejadian DMT2 ditemukan bahwa hubungan tersebut dimediasi oleh beberapa hormon seperti melatonin, kortisol, leptin, dan ghrelin. Pada melatonin, hormon ini memiliki pengaruh terhadap sekresi insulin, dan kekurangan melatonin akan menyebabkan berkurangnya sekresi insulin. Sedangkan pada kortisol memiliki hubungan yang terbalik dengan melatonin, kortisol memiliki pengaruh terhadap sekresi insulin, orang dengan kortisol tinggi akan menyebabkan sekresi insulin berkurang, hal tersebut akan menyebabkan gula darah tinggi. Lalu, dua hormon terkait pola makan yaitu ghrelin dan leptin, dua hormon ini memiliki pengaruh yang berlawanan, kekurangan leptin pada subjek akan menyebabkan resistensi insulin, walaupun pada beberapa penelitian mengatakan kadar leptin tinggi dapat menyebabkan resistensi insulin, hal tersebut dapat dipengaruhi akibat faktor lain seperti obesitas. Lalu, lebih ghrelin pada subjek ditemukan memiliki pengaruh terhadap menurunnya sekresi insulin. Diperlukannya penelitian lebih lanjut pada hubungan ghrelin dan leptin dengan insulin, perlu disingkirkan faktor lain yang dapat membuat hasil menjadi rancu atau bias seperti adanya obesitas pada subjek.

SIMPULAN

Gangguan ritme sirkadian, dalam kajian ini yaitu gangguan tidur, dapat

menyebabkan perubahan pada regulasi hormon yang selanjutnya akan menyebabkan peningkatan gula darah dan risiko kejadian DMT2, pengaruh ini di mediasi oleh perubahan hormon seperti kortisol, melatonin, leptin, dan ghrelin yang pada akhirnya akan berpengaruh terhadap perubahan pada resistensi dan sekresi insulin.

Referensi

1. WHO. Global Report on Diabetes. ISBN. 2016;978:6-86.
http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html
http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
<http://www.who.int/about/licensing/>.
2. Kemenkes RI. Riskesdas 2018. In Journal of Chemical Information and Modeling. 2019.
3. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11(11):1185-1200.
<https://doi.org/10.7150/ijms.10001>.
4. Onaolapo, A. Y., & Onaolapo, O. J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World Journal of Diabetes*. 2018;9(7):99-114.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>.
5. Khan, S., Malik, B. H., Gupta, D., & Rutkofsky, I. The Role of Circadian Misalignment due to Insomnia, Lack of Sleep, and Shift Work in Increasing the Risk of Cardiac Diseases: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(1):1-8.
<https://doi.org/10.7759/cureus.6616>.
6. Yong, L. C., Li, J., & Calvert, G. M. Sleep-related problems in the US working population: Prevalence and association with shiftwork status. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017;74(2):93-104.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103638>.
7. Oliy, N., Kepel, B. J., & Silolonga, W. Hubungan Kejadian Insomnia Dengan Konsentrasi Belajar Pada Mahasiswa Semester V Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran

- Universitas Sam Ratulangi. *Jurnal Keperawatan*. 2018;6(1).
8. Baron, K. G., & Reid, K. J. Circadian Misalignment and Health. *Physiology & Behavior*. 2017;176(12):139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
 9. Al -Abri, M. A. et.al. Habitual Sleep Deprivation is Associated with Type 2 Diabetes: A Case-Control Study. *Oman Medical Journal*. 2016;31(6):399–403. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.81>.
 10. Ogilvie, R. P., & Patel, S. R. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2018;18(10):82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>.
 11. Kothari, V., Cardona, Z., Chirakalwasan, N., Anothaisintawee, T., & Reutrakul, S. 2021.
 12. Kampmann, U., Lauritzen, E. S., Grarup, N., Jessen, N., Hansen, T., Møller, N., & Støy, J. (Acute metabolic effects of melatonin—A randomized crossover study in healthy young men. In *Journal of Pineal Research*. 2021;70(2). <https://doi.org/10.1111/jpi.12706>.
 13. Mok, J. X., Ooi, J. H., Ng, K. Y., Koh, R. Y., & Chye, S. M. A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;1–14. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0036>.
 14. Morais, J. B. S., Severo, J. S., Beserra, J. B., de Oiveira, A. R. S., Cruz, K. J. C., de Sousa Melo, S. R., do Nascimento, G. V. R., de Macedo, G. F. S., & do Nascimento Marreiro, D. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research*. 2019;191(2):323–330. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1629-y>
 15. Kamba, A., Daimon, M., Murakami, H., Otaka, H., Matsuki, K., Sato, E., Tanabe, J., Takayasu, S., Matsuhashi, Y., Yanagimachi, M., Terui, K., Kageyama, K., Tokuda, I., Takahashi, I., & Nakaji, S. Association between higher serum cortisol levels and decreased insulin secretion in a general population. *PLoS ONE*. 2016;11(11):1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166077>.
 16. Ortiz, R., et.al. The association of morning serum cortisol with glucose metabolism and diabetes: The Jackson Heart Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103(July 2018):25–32. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.237>.
 17. Osegbe, I., Okpara, H., & Azinge, E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African Medicine*. 2016;15(1):14–19. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.158524>.
 18. Brown, R. J., et.al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(8):3504–3516. <https://doi.org/10.1172/JCI95476>.
 19. Grandner, M. A., Seixas, A., Shetty, S., & Shenoy, S. Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(11):106. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0805-8>.
 20. Vestergaard, E. T., Jessen, N., Møller, N., & Jørgensen, J. O. L. Acyl ghrelin induces insulin resistance independently of GH, cortisol, and free fatty acids. *Scientific Reports*. 2017;7:1–10. <https://doi.org/10.1038/srep42706>.
 21. Zhang, C. S., Wang, L. X., Wang, R., Liu, Y., Song, L. M., Yuan, J. H., Wang, B., & Dong, J. The correlation between circulating ghrelin and insulin resistance in obesity: A meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2018;9(SEP):1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01308>