

ARTIKEL PENELITIAN

**PENGARUH KURANGNYA JUMLAH JAM TIDUR TERHADAP
PERUBAHAN KADAR GULA DARAH PADA MAHASISWA PREKLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIKA ATMA JAYA**

*EFFECTS OF SLEEP RESTRICTION ON BLOOD GLUCOSE LEVELS
IN PRE-CLINICAL STUDENTS AT FACULTY OF MEDICINE,
ATMA JAYA CATHOLIC UNIVERSITY OF INDONESIA*

Zita Arieselia¹, Yenna Tasia², Poppy K. Sasmita³

¹ Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta Utara 14440

² Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta Utara 14440

³ Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta Utara 14440

Korespondensi:

Zita Arieselia, Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya. *E-mail:* zitaarieselia@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: *In this globalized era, a lack of sleep is common as people seek to maximize their time to complete their activities. However sleep is needed for the body to recharge and maintain its optimal function. Recent studies have found that a chronic lack of sleep increases the risk of obesity, cardiovascular diseases and increases blood glucose levels, which can develop into type 2 diabetes mellitus in the long run.*

Objectives: *This study is a preliminary study to determine the effects of reduced hours of sleep to changes in blood sugar levels.*

Methods: *We measured fasting blood glucose levels and blood glucose 2 hours post oral glucose tolerance test (OGTT) in 18 pre-clinical students, first in adequate sleep condition (7 hours or more) and then in sleep restricted condition (less than 7 hours for 2 nights). Data collected was then compared and analyzed using paired T test to assess whether 2 nights of sleep restriction caused changes in fasting blood glucose levels and blood glucose levels 2 hours post-OGTT.*

Results: *Fasting blood glucose levels ($p < 0.001$) and blood glucose levels 2 hours post-OGTT ($p < 0.001$) both increased significantly after 2 nights of sleep restriction.*

Conclusion: *A partial restriction of sleep for 2 nights caused an increase in fasting blood glucose levels and 2 hours post-OGTT blood glucose levels.*

Key Words: *cortisol, glucose utilization, increase in blood glucose level, leptin, sleep restriction, sympathetic nerve activity*

ABSTRAK

Pendahuluan: *Kurangnya jumlah jam tidur adalah suatu hal yang wajar bagi masyarakat zaman sekarang dikarenakan mereka ingin memaksimalkan waktu mereka untuk dapat melakukan semua aktivitasnya. Sementara itu tidur diperlukan untuk mengembalikan proses biokimia atau fisiologis yang menurun ke keadaan semula. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa kekurangan tidur kronis dapat meningkatkan risiko obesitas, penyakit kardiovaskular, dan peningkatan kadar gula darah, yang dapat berlanjut menjadi diabetes mellitus tipe 2.*

Tujuan: *Penelitian ini merupakan studi pendahuluan untuk mengetahui efek berkurangnya jam tidur terhadap perubahan kadar gula darah.*

Metode: Mengukur kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah oral glucose tolerance test (OGTT) pada 18 mahasiswa preklinik Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya dalam keadaan cukup tidur (7 jam atau lebih) dan kurang tidur (kurang dari 7 jam) selama 2 malam. Data dianalisis menggunakan uji T berpasangan untuk melihat apakah kekurangan tidur selama 2 malam menyebabkan perubahan pada kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah OGTT.

Hasil: Kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah OGTT meningkat setelah kekurangan tidur (kurang dari 7 jam) selama 2 malam.

Kesimpulan: Kekurangan tidur parsial selama 2 malam menyebabkan peningkatan kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam setelah OGTT.

Kata Kunci: aktivitas sistem saraf simpatis, kadar gula darah, kortisol, kurang tidur, leptin, utilisasi glukosa

PENDAHULUAN

Kurangnya jumlah jam tidur adalah suatu hal yang wajar bagi masyarakat zaman sekarang dikarenakan mereka ingin memaksimalkan waktu mereka sehingga dapat melakukan semua aktivitasnya. Sementara itu, tidur diperlukan untuk mengembalikan proses biokimia atau fisiologis yang menurun ke keadaan semula.¹ Jumlah jam tidur yang disarankan oleh *National Sleep Foundation* Amerika adalah 7-9 jam bagi dewasa.^{2,3} Dari penelitian yang telah dilakukan di beberapa negara, ditemukan bahwa jumlah populasi yang mengalami kekurangan tidur bertambah banyak. Studi yang dilakukan di Jepang 29% dari responden tidur kurang dari 6 jam, sedangkan di Amerika 35,3% dari responden tidur kurang dari 7 jam.^{4,5}

Kekurangan tidur yang kronis dapat menyebabkan sejumlah efek yang tidak sehat terhadap tubuh. Penelitian telah membuktikan durasi tidur yang tidak cukup akan meningkatkan risiko obesitas dan penyakit kardiovaskular.^{6,7} Selain itu, kurangnya tidur dapat menyebabkan pe-

ningkatan kadar gula darah, yang salah satu penyebabnya adalah gangguan terhadap toleransi glukosa atau *impaired glucose tolerance* (IGT).⁸⁻¹¹ Jika keadaan ini berlanjut, dapat menyebabkan diabetes mellitus (DM) tipe 2.^{8,11,12}

Menurut *World Health Organization* (WHO), jumlah penderita diabetes mellitus di dunia mencapai 346 juta orang dan menyebabkan 3,4 juta kematian di tahun 2004. Diabetes mellitus yang tidak ditangani secara adekuat dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi antara lain gangguan penglihatan, gagal ginjal, dan amputasi. Risiko mortalitas penderita diabetes mellitus adalah dua kali lebih besar daripada orang normal.

Maka dari itu, penulis ingin menekankan lebih lanjut bahwa kekurangan tidur dapat meningkatkan risiko beberapa penyakit, terutama diabetes mellitus tipe 2 yang pada masa awalnya ditandai dengan terdapatnya IGT. Penulis ingin melakukan penelitian yang mempelajari pengaruh kurangnya jumlah jam tidur terhadap perubahan kadar gula darah.

METODE

Penelitian ini merupakan *pilot study* dengan desain eksperimental komparatif *before-after* yang membandingkan kadar gula darah puasa dan *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) pada kondisi cukup tidur dengan kurang tidur (tidur kurang dari 7 jam sehari).

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah 18 mahasiswa preklinik Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya (FKUAJ). Kriteria inklusi meliputi mahasiswa FKUAJ yang tidak menderita diabetes mellitus maupun mempunyai sejarah diabetes mellitus dalam keluarga, tidak menderita hipertensi maupun mengonsumsi obat antihipertensi, memiliki jumlah jam tidur 7 jam atau lebih per malam, memiliki *Body Mass Index* (BMI) normal dan sehat. Kriteria eksklusi meliputi memiliki kebiasaan tidur siang, merokok, dan mengonsumsi alkohol. Mahasiswa yang tidak mengikuti prosedur akan dinyatakan *drop out* dari penelitian ini. Intervensi yang dilakukan berupa pengurangan jam tidur (kurang dari 7 jam) selama 2 malam berturut-turut.

Sampel darah

Pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar

gula darah dilakukan dengan mengambil darah vena sebanyak 4 kali, yaitu 2 kali sebelum intervensi (puasa dan OGTT) dan 2 kali setelah intervensi (puasa dan OGTT).

Analisis Statistik

Analisis deskriptif yang dilakukan adalah nilai rerata (*mean*) dan standar deviasi (SD). Semua data dilakukan uji normalitas menggunakan tes Kolmogorov-Smirnov. Bila data normal, maka dilakukan uji T berpasangan.

HASIL

Subjek penelitian terdiri dari 7 pria dan 11 wanita, dengan rerata umur 19 tahun, rerata berat badan 57,9 kg, rerata tinggi badan 167,4 cm, dan rerata indeks massa tubuh atau BMI 20,5 kg/m². Intervensi yang diberikan berupa restriksi jumlah jam tidur menjadi kurang dari 7 jam per malam selama 2 malam berturut-turut. Sebelum intervensi dilakukan, subjek diharuskan untuk tidur cukup (7 jam atau lebih). (Tabel 1)

Gula darah diambil sebanyak 4 kali, yaitu gula darah puasa sebelum dan setelah intervensi dan gula darah setelah mengonsumsi minuman

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Responden

Variabel	Rerata
Jenis Kelamin	
- Pria [n(%)]	7 (38,9 %)
- Wanita [n(%)]	11 (61,1 %)
Berat badan (kg)	57,9
Tinggi badan (cm)	167,4
Indeks massa tubuh (kg/m ²)	20,5

Tabel 2. Kadar Gula Darah Responden Sebelum dan Sesudah Intervensi

Variabel	Sebelum	Sesudah	Selisih	Nilai p
Kadar gula darah puasa	71,22 ± 15,90	89,17 ± 15,20	17,95	0,001
Dengan Intervensi (<i>Oral Glucose Tolerance Test/OGTT</i>)	104,83 ± 29,40	139,94 ± 39,08	35,11	0,001

glukosa standar dengan OGTT (gula darah 2 jam setelah OGTT) sebelum dan setelah intervensi. Rerata kadar gula darah puasa sebelum intervensi adalah 71,22 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 15,90. Rerata kadar gula darah puasa setelah intervensi adalah 89,17 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 15,20. Rerata kadar gula darah 2 jam setelah OGTT sebelum intervensi adalah 104,83 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 29,40. Rerata kadar gula darah 2 jam setelah OGTT setelah intervensi adalah 139,94 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 39,08. (Tabel 2)

Uji T berpasangan menunjukkan bahwa adanya peningkatan kadar gula darah puasa yang bermakna setelah intervensi dibandingkan dengan sebelum intervensi ($p < 0,001$) dengan selisih rerata 17,95 mg/dL. Pada data kadar gula darah 2 jam setelah OGTT, uji T berpasangan menunjukkan bahwa adanya peningkatan kadar gula darah yang bermakna setelah intervensi dibandingkan dengan sebelum intervensi ($p < 0,001$) dengan selisih rerata 35,11 mg/dL. (Tabel 2)

PEMBAHASAN

Restriksi tidur parsial selama 2 malam menyebabkan peningkatan kadar gula darah puasa dan 2 jam setelah OGTT melalui berbagai jalur,

yaitu perubahan kadar kortisol dalam tubuh, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, penggunaan glukosa oleh otak yang menurun, penurunan kadar hormon leptin, peningkatan kadar *non-esterified fatty acids* (NEFA), penurunan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH), dan peningkatan kadar *growth hormone* (GH).

Pada keadaan normal, kadar kortisol di darah akan menurun menjelang malam hari, sehingga mencapai kadar terendah saat tidur.¹³ Namun pada keadaan *sleep deprived*, kadar kortisol akan meningkat disebabkan karena teraktivasi aksis *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA).¹⁴⁻¹⁷ Pengaktifan aksis HPA berfungsi untuk mempertahankan keadaan terjaga, yang telah dibuktikan oleh adanya korelasi positif antara pelepasan kortisol dengan aktivitas tinggi di EEG. Namun menurut beberapa penelitian, pengaktifan aksis HPA ini akan berkurang seiring dengan meningkatnya frekuensi kurang tidur, yang disebabkan oleh penurunan efektivitas aktivitas aksis HPA.¹⁴ Kortisol menghambat penyerapan glukosa oleh otot, menghambat sintesis dan sekresi insulin, dan meningkatkan produksi glukosa oleh hepar.^{18,19} Pada penelitian yang dilakukan oleh Dinneen et al., peningkatan kadar kortisol pada malam hari akan mengganggu aktivitas insulin, sehingga penyerapan glukosa oleh otot menurun. Penelitian ini juga membuktikan

bahwa produksi glukosa oleh hepar meningkat karena kortisol mengganggu fungsi sel β pankreas, serta meningkatkan kadar dan aktivitas enzim yang terlibat dalam proses pembentukan glukosa (glukoneogenesis) dan pemecahan glikogen (glikogenolisis).¹⁹

Pada keadaan kurang tidur, terdapat peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis.²⁰ Peningkatan aktivitas ini dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah melalui peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis.^{8,11,21} Aktivitas saraf simpatis juga menghambat sekresi insulin oleh sel β pankreas dan menurunkan penyerapan glukosa oleh hepar (*net hepatic glucose uptake*), sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah.^{6,15,16,22}

Menurut penelitian oleh Cumberbatch et al., dalam keadaan kurang tidur, penggunaan glukosa (*glucose utilization*) oleh otak akan menurun, sehingga terdapat peningkatan kadar gula darah.^{8,11,15} Hasil penelitian ini didukung oleh Spiegel et al. yang menggunakan teknologi *Positron Emission Tomography* (PET) untuk membuktikan hal ini.⁶ Penurunan metabolisme glukosa di otak ini bisa disebabkan oleh adanya penurunan kadar leptin pada keadaan kurang tidur, yang akan dibahas lebih lanjut.²³ Selain di otak, penggunaan glukosa oleh bagian tubuh lainnya juga berkurang (*peripheral glucose utilization*).¹⁶ Menurut penelitian Rizza et al., salah satu penyebabnya adalah karena peningkatan kadar *growth hormone* yang mengganggu pelepasan penggunaan glukosa oleh jaringan.²⁴

Leptin adalah suatu adipokin yang memberi sinyal *satiety* atau perasaan kenyang, yang

berperan dalam homeostasis kadar glukosa di darah, terutama pada pengaturan sensitivitas insulin di jaringan perifer tubuh.^{17,23} Pada keadaan kurang tidur, terdapat penurunan kadar hormon leptin.^{17,20} Menurut penelitian Spiegel et al., pada keadaan kurang tidur penurunan kadar leptin disebabkan oleh peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang menghambat pengeluaran leptin.²⁰ Berbagai penelitian membuktikan bahwa penurunan kadar leptin atau reseptornya menyebabkan peningkatan kadar gula darah hingga terjadi resistensi insulin.²³ Mekanisme terjadinya resistensi insulin melibatkan hepar. Leptin berperan dalam transduksi sinyal insulin yang abnormal, meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam glukoneogenesis dan meningkatkan kadar glukagon yang berfungsi untuk mengubah glikogen menjadi glukosa. Menurut penelitian Morton dan Schwartz, leptin merangsang glukoneogenesis melalui jalur *melanocortin-dependent*. Penurunan kadar leptin juga mengakibatkan terganggunya metabolisme glukosa di otak, sehingga terdapat penurunan penggunaan glukosa oleh otak dan peningkatan kadar gula darah.²³ Selain itu, penelitian Haque et al. menemukan bahwa leptin mempunyai efek sinergis dengan insulin di perifer, sehingga terdapat peningkatan penyerapan glukosa oleh jaringan. Peningkatan penyerapan glukosa ini melibatkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis (β adrenergik) yang mempersarafi jaringan tersebut oleh karena leptin, dan bukan disebabkan oleh peningkatan sekresi insulin. Maka dari itu, penurunan kadar leptin menyebabkan penurunan penyerapan glukosa, sehingga terdapat peningkatan kadar gula darah.²⁵

Non-esterified fatty acids (NEFA) adalah hasil dari hidrolisis trigliserida. NEFA berperan dalam pengaturan produksi glukosa oleh hepar. Keadaan kurang tidur meningkatkan kadar trigliserida sehingga terdapat peningkatan kadar NEFA.¹⁷ NEFA menghambat fungsi insulin yang menekan produksi glukosa oleh hepar sehingga peningkatan kadar NEFA akan meningkatkan jumlah dan laju produksi glukosa atau glukoneogenesis. Selain itu, NEFA juga akan meningkatkan kadar prekursor glukoneogenik dan penyerapannya ke dalam hepar sehingga mendukung peningkatan produksi glukosa oleh hepar.²⁶

Penelitian terbaru tentang efek dari kurang tidur menemukan bahwa penurunan kadar hormon *thyroid stimulating hormone* (TSH) dapat menyebabkan peningkatan gula darah. Diduga menurunnya kadar TSH akan menyebabkan keadaan hipotiroid sehingga menyebabkan menurunnya sensitivitas insulin.¹³

Peningkatan kadar gula darah pada keadaan kurang tidur bisa disebabkan oleh meningkatnya kadar dan durasi *growth hormone* (GH) yang bersirkulasi dalam darah. GH adalah salah satu hormon yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa (*glucoregulatory hormone*).²⁷ GH berfungsi untuk mempertahankan kadar glukosa darah saat tidur dengan cara menurunkan penyerapan dan penggunaan glukosa oleh otot dan menstimulasi produksi glukosa oleh hepar.^{13,15,16,18} Dalam keadaan normal, GH disekresi sekitar 1 jam setelah onset tidur. Akan tetapi pada keadaan kurang tidur, GH disekresi dalam 2 fase, yaitu sebelum dan saat tidur, sehingga jaringan tubuh terpapar pada kadar GH yang tinggi untuk durasi yang lebih panjang, me-

nyebabkan peningkatan kadar gula darah pada keadaan kurang tidur.^{13,15,16} Penelitian Rizza et al. membuktikan bahwa peningkatan kadar GH yang terus-menerus menyebabkan peningkatan kadar gula darah, disebabkan oleh terganggunya fungsi insulin untuk menekan produksi glukosa dan merangsang penggunaan glukosa. GH menyebabkan gangguan fungsi insulin di *post-receptor*. Pada penelitian yang dilakukan pada tikus, GH menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel tanpa adanya gangguan pengikatan insulin dengan reseptornya. Hasil ini didukung oleh penelitian lain yang menemukan bahwa GH mengganggu enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, dan bukan reseptor insulin. Selain itu, GH juga secara tidak langsung memengaruhi kerja insulin di *post-receptor* dengan meningkatkan kadar glukagon. Maka dari itu, kadar GH yang tinggi pada keadaan kurang tidur dapat meningkatkan kadar gula darah. Selain itu, menurut hasil penelitian Rizza et al., GH juga berperan dalam regulasi produksi glukosa oleh hepar, yang terbukti dengan adanya reseptor GH di hepar. Namun, mekanisme kerja GH pada hepar masih belum jelas.²⁴

Hasil yang didapat pada penelitian ini menitikberatkan peran tidur dalam regulasi kadar gula darah dan sensitivitas insulin dan mendukung hasil yang didapat pada penelitian-penelitian lain. Salah satunya adalah penelitian oleh Schmid et al. yang merestriksi tidur selama 2 malam pada 15 subjek dan menemukan bahwa pada kondisi kurang tidur terdapat peningkatan kadar gula darah.²⁸ Hasil penelitian oleh Chaput et al. juga mendukung hasil penelitian ini.¹² Kadar gula darah puasa pada penelitian Chaput et al. me-

ningkat sebanyak 22,52 mg/dL setelah keadaan kurang tidur, dengan penelitian ini meningkat sebanyak 17,95 mg/dL.¹² Kadar gula darah 2 jam setelah OGTT pada penelitian Chaput et al. meningkat sebanyak 37,84 mg/dL setelah keadaan kurang tidur, dengan penelitian ini meningkat sebanyak 35,11 mg/dL.¹²

Namun, penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya karena pertama, penelitian ini menilai kekurangan tidur parsial (*partial sleep deprivation*) dalam jangka waktu pendek (beberapa malam), dan bukan menilai keadaan kekurangan tidur parsial dalam jangka waktu panjang ataupun keadaan tidak tidur sama sekali (*total sleep restriction*).¹⁶ Selain itu, penelitian ini menggunakan OGTT untuk menilai kadar gula darah 2 jam setelah mengonsumsi glukosa. OGTT dapat menilai efek kurang tidur pada metabolisme glukosa eksogen yang diberikan secara oral dan faktor pencernaan ikut terlibat, dibandingkan dengan *intravenous glucose tolerance test* (IVGTT) yang dilakukan melalui intravena.¹⁶ Desain penelitian ini memungkinkan penelitian untuk dilakukan dengan *carryover* atau *order effects* yang minimal. *Carryover* atau *order effects* terjadi saat suatu kondisi penelitian memengaruhi hasil dari kondisi penelitian lainnya. Dengan meminta subjek untuk mengikuti kebiasaan mereka untuk tidur cukup lalu mengurangi durasi tidur mereka, *carryover effects* menjadi minimal.¹⁶ Hasil yang didapat dari penelitian ini tidak sama dengan hasil yang didapat oleh penelitian Nedeltcheva et al. dengan judul "*Exposure to Recurrent Sleep Restriction in the Setting of High Caloric Intake and Physical Inactivity Results in Increased*

Insulin Resistance and Reduced Glucose Tolerance". Penelitian tersebut menemukan bahwa pada kondisi kurang tidur, kadar gula darah puasa tidak meningkat dan tidak berbeda bermakna dengan keadaan cukup tidur. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan oleh perbedaan metode penelitian dan alat pengukuran yang digunakan oleh Nedeltcheva et al. Penelitian yang dilakukan oleh Nedeltcheva et al. mengukur kekurangan tidur selama 14 malam berturut-turut, sedangkan penelitian ini hanya selama 2 malam berturut-turut. Selain itu, Nedeltcheva et al. memantau aktivitas subjek mereka, sehingga hanya terbatas pada *sedentary activities* saja dan memonitor tidur subjek di dalam sebuah *sleep center*. Penelitian ini tidak memantau aktivitas responden dan menggunakan sistem *self-report* dari subjek untuk mengukur jumlah jam tidur. Untuk pengukuran kadar gula darah, Nedeltcheva et al. menggunakan OGTT dan *intravenous glucose challenge*, sedangkan penelitian ini hanya menggunakan OGTT.²⁹

KESIMPULAN

Kurangnya jumlah jam tidur selama 2 malam menyebabkan meningkatnya kadar gula darah pada mahasiswa prelinik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan pada metabolisme glukosa sudah terjadi dengan restriksi tidur yang parsial dan singkat. *Pilot study* ini membuktikan bahwa terjadinya gangguan pada metabolisme glukosa tidak hanya pada kekurangan tidur parsial yang sering, tetapi pada keadaan kekurangan tidur selama 2 malam saja

sudah terlihat perubahan metabolisme glukosa yang jelas dan bermakna. Hal ini menitikberatkan pentingnya peran jumlah jam tidur pada efektivitas metabolisme glukosa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood L. Human Physiology: From Cells to Systems. 7th ed. Canada: Brooks/Cole; 2010.
2. Bonnet MH, Arand DL. How much sleep do adults need? [Internet]. 2007 [cited 2012 Oct 30]; Available from: <http://www.sleepfoundation.org/article/white-papers/how-much-sleepdo-adults-need>
3. National Sleep Foundation. How much sleep do we really need? [Internet]. 2010 [cited 2012 Oct 30]; Available from: <http://www.sleepfoundation.org/article/how-sleep-works/how-muchsleep-do-we-really-need>
4. Liu X, Uchiyama M, Kim K, Okawa M, Shibui K, Kudo Y, et al. Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry Res.* 2000;93(1):1-11.
5. McKnight-Eily LR, Liu Y, Wheaton AG, Croft JB, Perry GS, Okoro CA, et al. Unhealthy sleep-related behaviors-12 states, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(8):233-8.
6. Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep.* 2010;33(2):161-7.
7. Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: Results from the National Health Interview Survey. *Sleep.* 2010;33(8):1037-42.
8. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large US sample. *Sleep.* 2007;30(12):1667-73.
9. Mallon L, Broman JE, Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration. *Diabetes Care.* 2005;28(11):2762-7.
10. Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2464-9.
11. Cumberbatch CG, Younger NO, Ferguson TS, McFarlane SR, Francis DK, Wilks RJ, et al. Reported hours of sleep, diabetes prevalence and glucose control in Jamaican adults: analysis from the Jamaica lifestyle survey 2007-2008. *Int J Endocrinol.* 2011; Article ID 716214:8 pages.
12. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of Sleep Duration with Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetologia.* 2007;50(11):2298-304.
13. Van Cauter E, Knutson KL, Leproult R, Spiegel K. The impact of sleep deprivation on hormones and metabolism. [Internet]. 2005 [cited 2013 Nov 2]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/502825>
14. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:1-16.
15. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter

- E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2007;11(3):163-78.
16. Spiegel K, Knutson KL, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *Jappphysiol.* 2005;99(5):2008-19.
 17. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HPA, Wittert GA, Harmer LJ, et al. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One.* 2012;7(7):110.
 18. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev.* 1997;18(5):716–38
 19. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest.* 1993;92:2283-90.
 20. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846-50.
 21. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen K, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2963-8.
 22. Moore MC, Coate KC, Winnick JJ, An Z, Cherrington AD. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. *Adv Nutr.* 2012;3:286-94.
 23. Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev.* 2011;91(2):389-411.
 24. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man: mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes.* 1982;31(8):663-9.
 25. Haque MS, Minokoshi Y, Hamai M, Iwai M, Horiuchi M, Shimazu T. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes.* 1999;48(9):1706-12.
 26. McGuinness OP, Ejiofor J, Audoly LP, Schrom N. Regulation of glucose production by NEFA and gluconeogenic precursors during chronic glucagon infusion. *Am J Physiol.* 1998;275(3):432-9.
 27. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectr.* 2004;17(3):183-90.
 28. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Lehnert H, Born J, et al. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep.* 2011;34(3):371-7.
 29. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3242-50.