

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Hipoglikemia

Hipoglikemia didefinisikan sebagai keadaan di mana kadar glukosa plasma lebih rendah dari 45 mg/dl– 50 mg/dl.²

Bauduceau, dkk mendefinisikan hipoglikemia sebagai keadaan di mana kadar gula darah di bawah 60 mg/dl disertai adanya gejala klinis pada penderita.⁷

Pasien diabetes yang tidak terkontrol dapat mengalami gejala hipoglikemia pada kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal, sedangkan pada pasien diabetes dengan pengendalian gula darah yang ketat (sering mengalami hipoglikemia) dapat mentoleransi kadar gula darah yang rendah tanpa mengalami gejala hipoglikemia.²

Pendekatan diagnosis kejadian hipoglikemia juga dilakukan dengan bantuan *Whipple's Triad* yang meliputi: keluhan yang berhubungan dengan hipoglikemia, kadar glukosa plasma yang rendah, dan perbaikan kondisi setelah perbaikan kadar gula darah.^{2,8}

Hipoglikemia akut diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, dan berat menurut gejala klinis yang dialami oleh pasien (Tabel 1) ⁸

Tabel 2.1. Klasifikasi Klinis Hipoglikemia Akut ⁸

Ringan	Simtomatik, dapat diatasi sendiri, tidak ada gangguan aktivitas sehari – hari yang nyata
Sedang	Simtomatik, dapat diatasi sendiri, menimbulkan gangguan aktivitas sehari – hari yang nyata
Berat	Sering tidak simtomatik, pasien tidak dapat mengatasi sendiri karena adanya gangguan kognitif <ol style="list-style-type: none"> 1. Membutuhkan pihak ketiga tetapi tidak membutuhkan terapi parenteral 2. Membutuhkan terapi parenteral (glukagon intramuskuler atau intravena) 3. Disertai kejang atau koma

American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia mengklasifikasikan kejadian hipoglikemia menjadi 5 kategori sebagai berikut:

Tabel 2.2. Klasifikasi Hipoglikemia menurut *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* tahun 2005 ⁹

<i>Severe hypoglycemia</i>	Kejadian hipoglikemia yang membutuhkan bantuan dari orang lain
<i>Documented symptomatic hypoglycemia</i>	Kadar gula darah plasma ≤ 70 mg/dl disertai gejala klinis hipoglikemia
<i>Asymptomatic hypoglycemia</i>	Kadar gula darah plasma ≤ 70 mg/dl tanpa disertai gejala klinis hipoglikemia
<i>Probable symptomatic hypoglycemia</i>	Gejala klinis hipoglikemia tanpa disertai pengukuran kadar gula darah plasma
<i>Relative hypoglycemia</i>	Gejala klinis hipoglikemia dengan pengukuran kadar gula darah plasma ≥ 70 mg/dl dan terjadi penurunan kadar gula darah

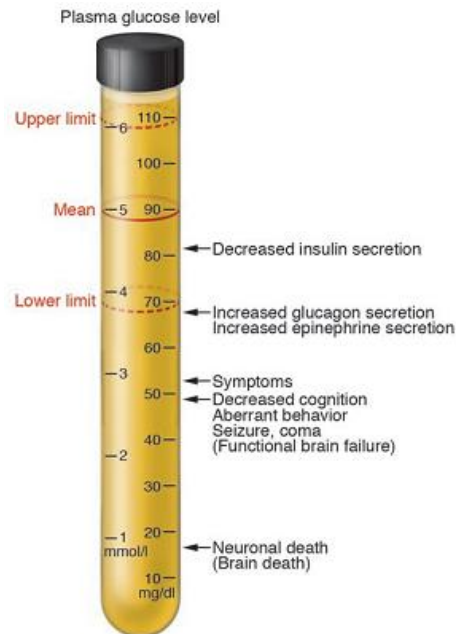
2.2. Gejala dan Tanda Hipoglikemia

Gejala dan tanda dari hipoglikemia merupakan akibat dari aktivasi sistem saraf otonom dan neuroglikopenia.

Pada pasien dengan usia lanjut dan pasien yang mengalami hipoglikemia berulang, respon sistem saraf otonom dapat berkurang sehingga pasien yang mengalami hipoglikemia tidak menyadari kalau kadar gula darahnya rendah (*hypoglycemia unawareness*). Kejadian ini dapat memperberat akibat dari hipoglikemia karena penderita terlambat untuk mengkonsumsi glukosa untuk meningkatkan kadar gula darahnya.¹⁰

Tabel 2.3. Gejala dan tanda yang muncul pada keadaan hipoglikemia¹¹

Kadar Gula Darah	Gejala Neurogenik	Gejala Neuroglikopenik
79,2 mg/dL	gemetar, goyah, gelisah	irritabilita, kebingungan
70,2 mg/dL	gugup, berdebar – debar	sulit berpikir, sulit berbicara
59,4 mg/dL	berkeringat	ataxia, paresthesia
50,4 mg/dL	mulut kering, rasa kelaparan	sakit kepala, stupor,
39,6 mg/dL	pucat, midriasis	kejang, koma, kematian



Keterangan Gambar:

Rangkaian respon yang terjadi pada penurunan glukosa plasma. Garis utuh menunjukkan rata – rata, sedangkan garis putus – putus menunjukkan batas atas dan batas bawah dari kadar gula darah puasa.

Batas – batas penurunan sekresi insulin, peningkatan sekresi glukagon, gejala, dan gangguan kognitif ditentukan pada orang sehat.

Batas kadar gula darah untuk kejang, koma, dan kematian neuron ditentukan

Gambar 2.1. Kadar gula darah dan manifestasi hipoglikemia ¹²

2.3. Mekanisme Kontra Regulasi Kadar Gula Darah

Penurunan kadar gula darah dapat memicu serangkaian respon yang bertujuan meningkatkan kadar gula darah (Tabel 3)

Tabel 2.4. Respon fisiologis terhadap penurunan kadar gula darah plasma ⁴

Respon	Batas Kadar Gula Darah (mg/dl)	Efek fisiologis
Penurunan sekresi insulin	80 – 85	Mempercepat peningkatan glukosa (Menghambat penurunan glukosa)
Peningkatan sekresi glukagon	65 – 70	Mempercepat peningkatan glukosa
Peningkatan sekresi <i>epinephrine</i>	65 – 70	Mempercepat peningkatan glukosa, Menghambat penurunan glukosa
Peningkatan sekresi <i>cortisol</i> dan <i>growth hormone</i>	65 – 70	Mempercepat peningkatan glukosa, Menghambat penurunan glukosa
Symptom hipoglikemia	50 – 55	Sebagai tanda bagi pasien untuk mengkonsumsi glukosa

Keterangan tabel: Peningkatan glukosa adalah produksi glukosa yang dilakukan oleh hati dan ginjal (glukoneogenesis). Penurunan glukosa adalah penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin. ⁴

Pertahanan fisiologis yang pertama terhadap hipoglikemia adalah penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pasien diabetes melitus tipe 1 yang menerima terapi substitusi insulin tidak memiliki penurunan sekresi insulin fisiologis (sekresi insulin berkurang saat kadar gula darah rendah) karena insulin yang beredar dalam tubuh merupakan insulin pengganti yang berasal dari luar (eksogen).

Pertahanan fisiologis yang kedua terhadap hipoglikemia adalah peningkatan sekresi glukagon. Sekresi glukagon meningkatkan produksi glukosa di hepar dengan memacu glikogenolisis.

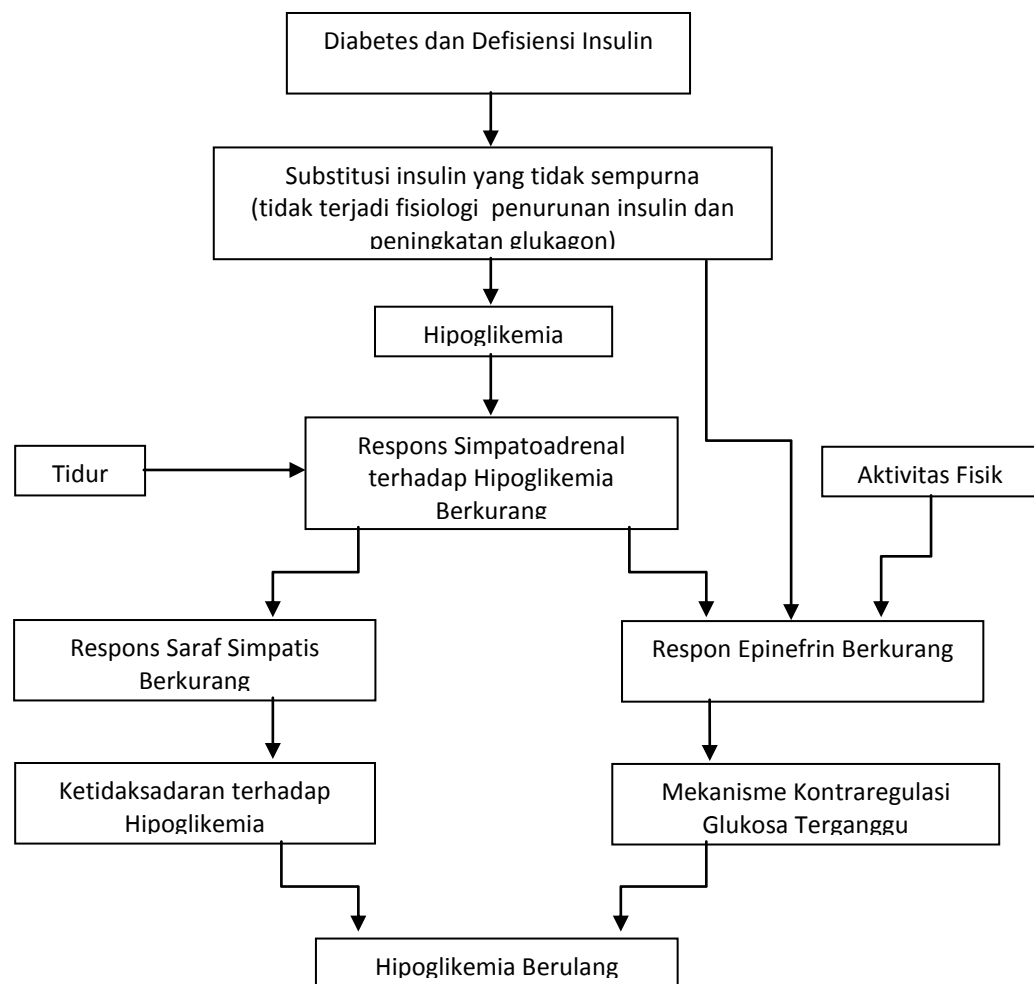
Pertahanan fisiologis yang ketiga terhadap hipoglikemia adalah peningkatan sekresi epinefrin adrenomedullar. Sekresi ini terjadi apabila sekresi glukagon tidak cukup untuk meningkatkan kadar gula darah. Sekresi epinefrin adrenomedullar meningkatkan kadar gula darah dengan cara stimulasi hepar dan ginjal untuk memproduksi glukosa, membatasi penyerapan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin, perpindahan substrat glukoneogenik (laktat dan asam amino dari otot, dan gliserol dari jaringan lemak).

Sekresi insulin dan glukagon dikendalikan oleh perubahan kadar gula darah dalam pulau Langerhans di pankreas. Sedangkan pelepasan epinefrin (aktivitas simpatoadrenal) dikendalikan secara langsung oleh sistem saraf pusat.

Bila pertahanan fisiologis ini gagal mencegah terjadinya hipoglikemia, kadar glukosa plasma yang rendah menyebabkan respon simpatoadrenal yang

lebih hebat yang menyebabkan gejala neurogenik sehingga penderita hipoglikemia menyadari keadaan hipoglikemia dan bertujuan agar penderita segera mengonsumsi karbohidrat. Seluruh mekanisme pertahanan ini berkurang pada pasien dengan diabetes tipe 1 dan pada *advanced diabetes mellitus* tipe 2.⁴

2.4. Patofisiologi Hipoglikemia yang Berhubungan dengan Kegagalan Otonom



Gambar 2.2 Hipoglikemia yang berhubungan dengan kegagalan sistem otonom⁴

2.5. Identifikasi Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Hipoglikemia

2.5.1. Usia

Menurut Lefebvre, gejala (*symptom*) hipoglikemia muncul lebih berat dan terjadi pada kadar gula darah yang lebih tinggi pada orang tua dibanding dengan usia yang lebih muda.¹³

Sedangkan menurut Studenski dalam buku ajar *Harrison's Principle of Internal Medicine 18th Ed* dikemukakan bahwa hipoglikemia pada penderita diabetes usia lanjut lebih sulit diidentifikasi karena simptom autonomik dan neurogenik terjadi pada kadar gula darah yang lebih rendah bila dibandingkan dengan penderita diabetes pada usia yang lebih muda. Sedangkan reaksi metabolik dan efek cedera neurologisnya sama saja antara pasien diabetes muda dan usia lanjut. Simptom autonom hipoglikemia sering tertutupi oleh penggunaan *beta-blocker*. Penderita diabetes usia lanjut memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami hipoglikemia daripada penderita diabetes usia lanjut yang sehat dan memiliki fungsi yang baik.¹⁴

2.5.2. Kelebihan (ekses) insulin

2.5.2.1 Dosis insulin atau obat penurun gula darah yang terlalu tinggi.

2.5.2.2 Konsumsi glukosa yang berkurang.

2.5.2.3 Produksi glukosa endogen berkurang, misal setelah konsumsi alkohol.

- 2.5.2.4 Peningkatan penggunaan glukosa oleh tubuh, misal setelah berolahraga.
- 2.5.2.5 Peningkatan sensitivitas terhadap insulin.
- 2.5.2.6 Penurunan ekskresi insulin, misal pada gagal ginjal.

2.5.3. Ekses insulin disertai mekanisme kontra regulasi glukosa yang terganggu

Hipoglikemi merupakan interaksi antara kelebihan (ekses) insulin dan terganggunya mekanisme kontra regulasi glukosa. Kejadian ekses insulin saja belum tentu menyebabkan terjadinya hipoglikemia.

Faktor risiko yang relevan dengan terganggunya mekanisme kontra regulasi glukosa pada penderita diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2 tahap lanjut antara lain ²:

2.5.3.1 Defisiensi insulin pankreas

Menandakan bahwa insulin yang ada merupakan insulin eksogen, sehingga apabila gula darah turun di bawah batas normal, tidak terjadi penurunan sekresi insulin.

2.5.3.2 Riwayat hipoglikemia berat, ketidaksadaran hipoglikemia (*hypoglycemia unawareness*), atau keduanya.

2.5.3.3 Terapi penurunan kadar gula darah yang agresif, ditandai dengan kadar HbA1c yang rendah, target kadar gula darah yang rendah, atau keduanya.

2.5.4. Frekuensi Hipoglikemia

Pasien yang sering mengalami hipoglikemia akan mentoleransi kadar gula darah yang rendah dan mengalami gejala hipoglikemia pada kadar gula darah yang lebih rendah daripada orang normal.²

2.5.5. Obat hipoglikemik oral yang berisiko menyebabkan hipoglikemia

Penggunaan obat hipoglikemik oral yang memiliki cara kerja meningkatkan sekresi insulin pada pankreas dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia. Obat – obat tersebut antara lain *dipeptidyl peptidase-4 inhibitor*, *glucagon-like peptide-1*, golongan *glinide*, golongan *sulfonylurea*: *glibenclamide*, *glimepiride*⁸

2.5.5.1 *Sulfonylurea*

Sulfonylurea bekerja dengan memacu pelepasan insulin dari sel beta pankreas dengan cara berikatan dengan reseptor *sulfonylurea* pada sel beta pankreas yang menyebabkan inhibisi efluks ion kalium dan menyebabkan depolarisasi dan pelepasan insulin.

Pemakaian *sulfonylurea* jangka panjang pada pasien DM tipe 2 dapat menurunkan kadar serum glukagon yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia. Mekanisme inhibisi glukagon ini terjadi karena stimulasi pelepasan insulin dan somatostatin menghambat sekresi sel alfa pankreas.

Obat golongan *sulfonylurea* yang saat ini cukup banyak digunakan merupakan sulfonylurea generasi ke-2 yaitu *glibenclamide* dan *glimepiride*.¹⁵

Glibenclamide (*glyburide*) dimetabolisme di hepar menjadi produk dengan aktivitas hipoglikemik yang sangat rendah. Dosis awal pemberian *Glibenclamide* yaitu 2,5 mg per hari dan dapat ditingkatkan hingga mencapai 5-10 mg dosis tunggal per hari dan diberikan pada pagi hari. Pemberian dosis lebih dari 20 mg per hari tidak direkomendasikan.

Glibenclamide berisiko menyebabkan hipoglikemia. Efek samping *glibenclamide* yang lain adalah dapat menyebabkan *flushing* apabila berinteraksi dengan alkohol. Insufisiensi ginjal dan hepar merupakan kontraindikasi penggunaan *glibenclamide*.¹⁵

Glimepiride digunakan dengan dosis sekali sehari, sebagai terapi tunggal ataupun sebagai kombinasi dengan terapi insulin. *Glimepiride* mencapai pengendalian gula darah pada dosis yang paling rendah bila dibandingkan dengan sulfonylurea yang lain. Dosis tunggal 1 mg tiap hari dapat menunjukkan kerja yang efektif dan dapat digunakan dosis hingga 8 mg per hari. *Glimepiride* memiliki waktu paruh selama 5 jam sehingga dapat diberikan dalam dosis

tunggal sekali sehari. *Glimepiride* dimetabolisme di hepar menjadi bentuk yang inaktif.¹⁵

2.5.5.2 *Meglitinide*

Meglitinide bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin sel beta pankreas dengan mengatur efluks kanal kalsium. *Meglitinide* memiliki tempat perlekatan (binding sites) yang sama dengan yang dimiliki oleh golongan *sulfonylurea*.

Obat yang termasuk dalam golongan meglitinide yaitu *repaglinide*.¹⁵

Repaglinide memiliki onset kerja sangat cepat, dengan konsentrasi puncak dan efek puncak kurang dari satu jam setelah obat ditelan, sedangkan durasi kerja *repaglinide* selama 5–8 jam. *Repaglinide* dimetabolisme di hepar oleh enzim CYP3A4 dengan waktu paruh plasma selama 1 jam. Sifat kerja yang cepat ini membuat *Repaglinide* diindikasikan untuk mengatasi peningkatan glukosa setelah makan (*post-prandial*). *Repaglinide* diminum tepat sebelum makan, dengan dosis 0.25–4 mg (maksimum 16 mg per hari)

Repaglinide berisiko menimbulkan hipoglikemia bila pasien tidak segera makan setelah mengonsumsi obat, atau makan dengan jumlah karbohidrat yang tidak adekuat.

Repaglinide perlu mendapat perhatian khusus pada pasien dengan gangguan hepar dan ginjal. *Repaglinide* dapat digunakan sebagai terapi tunggal ataupun dikombinasikan dengan *biguanide* (*metformin*). *Repaglinide* dapat diberikan pada pasien diabetes yang alergi dengan *sulfonylurea* karena *repaglinide* tidak mengandung unsur sulfur.¹⁵

2.5.6. Terapi Salisilat

Salisilat menurunkan kadar gula darah dan meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa (*glucose-stimulated insulin secretion*) pada orang normal dan pasien diabetes. Salisilat menghambat sintesis prostaglandin pada berbagai jaringan, termasuk jaringan pankreas. Penurunan produksi prostaglandin di pankreas berhubungan dengan peningkatan sekresi insulin, dibuktikan dalam penelitian sebelumnya bahwa pada orang normal, infus prostaglandin E2 dan analog E2 termetilasi menghambat respon insulin akut setelah asupan glukosa.

Pemberian aspirin dalam dosis 1,8g – 4,5g per hari dapat menurunkan kebutuhan suntikan insulin pada pasien diabetes dan pemberian 6g aspirin per hari selama 10 hari menurunkan rata-rata gula darah puasa dari 371mg/dl menjadi 128mg/dl.¹⁶

2.5.7. Terapi Insulin

Terapi insulin dapat menyebabkan hipoglikemia karena apabila kadar gula darah turun melampaui batas normal, tidak terjadi fisiologi penurunan kadar insulin dan pelepasan glukagon, dan juga refleksi simpatoadrenal.⁴

Berdasarkan berbagai penelitian klinis, terbukti bahwa terapi insulin pada pasien hiperglikemia memperbaiki luaran klinis. Insulin, selain dapat memperbaiki status metabolik dengan cepat, terutama kadar glukosa darah, juga memiliki efek lain yang bermanfaat, antara lain perbaikan inflamasi.⁶

Pada awalnya, terapi insulin hanya ditujukan bagi pasien diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Namun demikian, pada kenyataannya, insulin lebih banyak digunakan oleh pasien DMT2 karena prevalensi DMT2 jauh lebih banyak dibandingkan DMT1.⁶

Pasien DMT2 yang memiliki kontrol glukosa darah yang tidak baik dengan penggunaan obat antidiabetik oral perlu dipertimbangkan untuk penambahan insulin sebagai terapi kombinasi dengan obat oral atau insulin tunggal.⁶

Berdasarkan onset kerjanya, terapi insulin diklasifikasikan sebagai berikut:

2.5.7.1 *Rapid acting insulin* (insulin kerja sangat cepat)

Insulin kerja sangat cepat memiliki onset kerja dan puncak kerja yang memungkinkan terapi insulin yang

menyerupai fisiologi sekresi insulin *post-prandial*. Insulin kerja sangat cepat dapat digunakan sesaat sebelum pasien makan.

Durasi kerja insulin kerja sangat cepat tidak lebih dari 4 – 5 jam, dengan demikian memiliki risiko hipoglikemia pasca makan (*late postmeal hypoglycemia*) yang lebih kecil.

Yang termasuk insulin kerja sangat cepat antara lain *insulin lispro, insulin aspart, dan insulin glulisine*.¹⁵

2.5.7.2 *Short acting insulin* (insulin kerja singkat)

Insulin reguler adalah insulin kerja singkat yang larut dalam bentuk kristal zinc. Efek kerja insulin kerja singkat muncul dalam 30 menit, mencapai puncak kerja dalam 2-3 jam setelah injeksi subkutan, dan memiliki durasi kerja 5-8 jam.

Dalam konsentrasi yang tinggi, molekul insulin ini mengalami agregasi di sekitar ion zinc sehingga membentuk molekul heksamer. Bentuk heksamer inilah yang menyebabkan insulin reguler membutuhkan waktu untuk dapat bekerja aktif.

Setelah injeksi subkutan, molekul hexamer insulin akan mengalami pengenceran (dilusi) oleh cairan interstitial jaringan dan terpecah menjadi molekul dimer dan

monomer. Insulin kerja singkat baru dapat bekerja optimal dalam bentuk monomer tersebut.

Apabila insulin disuntikan pada saat pasien makan, maka akan terjadi kenaikan kadar gula darah setelah makan (*early post-prandial hyperglycemia*) karena insulin belum bekerja, dan berisiko menimbulkan hipoglikemia pasca makan (*late post-prandial hypoglycemia*) karena kerja insulin yang terlambat. Insulin kerja singkat harus disuntikkan 30 – 45 menit sebelum makan untuk mencapai penurunan kadar gula yang tepat.

Insulin kerja singkat bermanfaat dalam terapi intravena pada pasien ketoasidosis diabetes dan pada pembedahan ataupun infeksi akut.¹⁵

2.5.7.3 *Intermediate acting insulin* (insulin kerja sedang)

Neutral Protamine Hagedorn insulin (NPH) insulin kerja sedang yang absorpsi dan kerjanya dihambat dengan cara mengkombinasikan insulin dengan protamine dalam jumlah yang tepat.

Setelah penyuntikan subkutan, enzim proteolitik jaringan menguraikan protamin sehingga insulin dapat diabsorpsi dan diedarkan ke seluruh tubuh. NPH memiliki onset kerja 2 – 5 jam dan masa kerja 4 – 12 jam.

NPH biasanya dicampur dengan *rapid acting insulin* (lispro, aspart, atau glulisin) dan diberikan 2-4 kali sehari sebagai pengganti insulin endogen (*replacement therapy*).

Dosis NPH mempengaruhi profil kerja, misal dosis kecil memiliki puncak kerja yang lebih rendah dan lebih cepat dan masa kerja yang singkat, dan terjadi sebaliknya pada penambahan dosis yang lebih besar.

Kerja NPH sangat sulit diprediksi dan memiliki variabilitas absorpsi yang tinggi.

2.5.7.4 *Long acting insulin* (insulin kerja panjang)

Insulin glargine adalah insulin kerja panjang yang tidak memiliki puncak masa kerja (*peakless*). *Insulin glargine* didesain untuk mencapai terpi insulin yang nyaman dan stabil. Molekul *Insulin glargine* larut dalam suasana yang asam (pH pelarut = 4,0) dan mengalami presipitasi sesaat setelah disuntikkan secara subkutan karena pH tubuh yang netral. Monomer insulin secara perlahan-lahan dilepaskan dari kumpulan presipitat insulin pada jaringan sekitar lokasi penyuntikan sehingga menghasilkan profil insulin plasma yang rendah, stabil, dan kontinyu.

Insulin glargine memiliki onset kerja yang lambat (1 – 1,5 jam) dan mencapai kerja maksimum dalam 4-6 jam. Kerja maksimum ini bertahan selama 11 – 24 jam.

Glargine diberikan dalam suntikan sekali sehari, atau dapat dibagi dalam 2 dosis untuk pasien dengan resistensi insulin ataupun hipersensitivitas terhadap insulin.

Glargine tidak dapat dicampur dengan insulin jenis lain karena dapat menurunkan efikasinya karena *glargine* harus dilarutkan dalam suasana asam. Pencampuran dengan insulin lain dalam spuit yang sama juga harus dihindari dan harus disuntikkan dengan spuit yang berbeda.

Pola absorpsi insulin *glargine* tidak terikat dengan letak penyuntikan.¹⁵

Insulin detemir adalah insulin kerja panjang yang dikembangkan paling baru dan memiliki efek hipoglikemik yang lebih rendah daripada NPH insulin. Insulin *detemir* memiliki onset kerja yang bergantung pada dosis (*dose dependent*) selama 1 – 2 jam dan durasi kerja 24 jam. Insulin *detemir* diberikan dua kali sehari untuk mencapai kadar insulin yang tepat.¹⁵

2.5.8. Aktivitas Fisik / Olahraga

Aktivitas fisik atau olahraga berperan dalam pencegahan dan penanganan diabetes. Olahraga dapat memicu penurunan berat badan, meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan hepar dan perifer, meningkatkan pemakaian glukosa, dan kesehatan sistem kardiovaskuler.¹⁷

Namun pada penderita diabetes dengan pengendalian gula darah yang intensif, olahraga dapat meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia bila tanpa disertai penyesuaian dosis terapi insulin, dan atau suplementasi karbohidrat. Hipoglikemia dapat terjadi saat berolah raga, sesaat setelah berolahraga, ataupun beberapa jam setelah berolahraga. Beberapa studi terakhir menemukan bahwa hipoglikemia setelah olah raga dipengaruhi oleh kegagalan sistem otonom pada penderita diabetes.¹⁷

Pada saat olah raga terjadi penurunan insulin secara fisiologis, sedangkan pada penderita diabetes yang tergantung pada terapi insulin eksogen, penurunan insulin fisiologis ini tidak terjadi karena insulin yang beredar di dalam tubuh adalah insulin eksogen dan tidak dapat dikendalikan oleh pankreas.¹⁷

Berbeda dengan penurunan sekresi insulin yang tidak terjadi pada penderita diabetes, pada saat berolah raga sekresi glukagon dari sel – sel alfa pankreas tetap terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. Hilangnya penurunan kadar insulin juga

menghambat proses glikogenolisis dan glukoneogenesis karena kadar insulin yang relatif tinggi beredar dalam darah.¹⁷

Pada penderita diabetes juga terjadi kegagalan sekresi epinefrin. Secara fisiologis, epinefrin berfungsi meningkatkan glikogenolisis dan menghambat pemakaian glukosa pada saat olahraga.¹⁷

2.5.9. Keterlambatan asupan glukosa

Berkurangnya asupan karbohidrat atau glukosa pada pasien hiperglikemia karena terlambat makan atau menjalani puasa dengan tidak mengurangi dosis obat – obatan antidiabetes, dapat terjadi hipoglikemia karena berkurangnya asupan glukosa dari saluran cerna.²

2.5.10. Gangguan Ginjal

Hipoglikemia pada gangguan fungsi ginjal dapat diakibatkan oleh penurunan glukoneogenesis, kerja insulin yang berlebih atau berkurangnya asupan kalori. Pada gangguan fungsi ginjal dapat terjadi penurunan kebutuhan insulin karena perubahan pada metabolisme dan ekskresi insulin (*insulin clearance*).¹⁸ Insulin eksogen secara normal dimetabolisme oleh ginjal. Pada gangguan fungsi ginjal, waktu paruh insulin memanjang karena proses degradasi insulin berlangsung lebih lambat.¹⁹