



TÜRKİYE DİYABET DERNEĞİ
DİYABET VE RAMAZAN KILAVUZU
2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

YAZIM KOMİTESİ

1. Sağlıklılarda Ramazan'da Açlık Fizyolojisi
2. Ramazan'ın Uyku ve Sirkadyen Ritme Etkisi
3. Ramazan'da Sıvı Dengesi
4. Ramazan'da Enerji Dengesi ve Tıbbi Beslenme Tedavisi
5. Sağlıklılarda Glisemik Değişkenlik
6. Sağlıklı ve Diyabetli Oruçlularda Lipid değişiklikleri
7. Sağlıklı ve Diyabetli Oruçlularda Hormonal Değişiklikler
8. Ramazan Orucunda Mikrobiyota ve Gen Ekspresyonları
9. Diyabetlilerde Açlığın Patofizyolojisi
10. Ramazan ve Diyabet Eğitimi
11. Ramazan'da Oral Antidiyabetik Tedavi
12. Ramazan'da İnsülin ve GLP-1 RA tedavisi
13. Risk Sınıflaması ve Öneriler

ÖNSÖZ

Ramazan ayı, İslam coğrafyasında, başta oruç ibadeti olmak üzere Müslümanların dini vecibelerini yerine getirmeye çalıştıkları kutsal bir ay olarak kabul edilmektedir. Oruç tutmak İslam dininin beş farzından biridir. Oruç, günün ağırmasıyla başlayıp güneşin batmasıyla sonlanan, katı veya sıvı herhangi bir gıdanın alınmadığı aç kalma şeklinde uygulanır. Bu yönüyle uzun aç ve susuz kalması sakıncalı olabilecek bireylerde oruç ibadetinin yerine getirilmesi uygun değildir.

Diyabetik bireylerin, eşlik eden hastalıkları var ise, diyabet yaşları ileriye, özellikle çoklu insülin tedavisi gibi hipoglisemi gelişimi açısından riski daha belirgin olan tedaviler uyguluyorlarsa, Ramazan'da oruç tutmaları sakıncalı hale gelebilir. Bununla birlikte pek çok diyabetli birey Ramazan'da oruç tutmayı istemektedir. Bu amaçla çeşitli diyabet dernekleri tarafından hangi diyabetiklerin, hangi şartlarda ve nasıl oruç tutabileceklerini, oruç tutan diyabetiklerde tedavilerinde nasıl değişiklikler yapmaları gerektiğini gösteren kılavuzlar yayınlanmıştır. Nüfusunun çok büyük kısmı Müslüman olan ülkemizde ise bu amaçla hazırlanmış herhangi bir kılavuz yoktur. Oruç tutmak İslam dininde bir ibadet şeklidir ve ibadetin yerine getirilip getirilmemesi tamamen kişisel bir karar olmalıdır. Ancak hekimlerin de bu konuda hastalarına yol gösterici olma ve oruç tutmak isteyenleri problem yaşamadan ibadetlerini yerine getirmelerini sağlayıcı önlemleri alma zorunlulukları vardır.

Bu kılavuz ve içindeki yönlendirmeler, diyabetli bireyleri oruç tutmaya özendirmek amacıyla hazırlanmamıştır. Kılavuzun temel amacı, oruç ibadeti açısından diyabetik bireyleri risk kategorilerine ayırarak Ramazan ayında oruç tutmak isteyen diyabetli bireylere yol göstermek, hekimlere oruç tutan diyabetik bireylerde izlemin ve tedavi uygulamalarının hangi parametrelere göre yapılması gerektiğini vurgulamaktır. Bu yönüyle Türkiye Diyabet Derneği tarafından hazırlanan 'Diyabet ve Ramazan Kılavuzu'nun ülkemizdeki önemli bir eksiği ortadan kaldıracağına inanıyorum.

Prof. Dr. Rifat EMRAL
Türkiye Diyabet Derneği Başkanı

RAMAZAN VE DİYABET KILAVUZU YAZIM KOMİTESİ

Prof. Dr. Mustafa ALTAY

Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Prof. Dr. Mustafa CESUR

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Prof. Dr. Rifat EMRAL

Prof. Dr. Serdar GÜLER

Doç. Dr. Cem HAYMANA

Prof. Dr. Fatma Nişancı KILINÇ

Dyt. Meral MERCANLIGİL

Doç. Dr. İlknur ÜNSAL

Uzm. Hem. Nurdan YILDIRIM

Prof. Dr. Emine AKAL YILDIZ

GİRİŞ

TÜRKİYEDE RAMAZANDA ORUÇ TUTMA SIKLIĞI

Türkiye Cumhuriyeti Diyanet İşleri Başkanlığı'nca Türkiye İstatistik Kurumu'na 37.000 kişilik bir örneklem üzerinde yaptırılan bir anket çalışmasına göre Türkiye genelinde 'Sağlığım elverdiği sürece Ramazan ayında oruç tutarım' diyenlerin oranı %83,4 iken 'Hiç oruç tutmam' diyenlerin oranı %2,5 ve sağlığı elvermediği için oruç tutamadığını belirtenlerin oranı ise %7,3'tür. Yerleşim yeri, eğitim durumu, çalışma durumu değişkenlerinin içinde yer alan gruplarda kişilerin çoğunluğu sağlığı elverdiği sürece Ramazan ayında oruç tuttuğunu belirtmektedir. Erkeklerin %80,7'si sağlığı elverdiği sürece Ramazan ayında oruç tuttuğunu belirtirken bu oran kadınlarda %86'dır. Yaş grubuna göre kişilerin oruç ibadetini yerine getirme durumu değerlendirildiğinde ise yaş ilerledikçe 'Sağlığım elverdiği sürece Ramazan ayında oruç tutarım' diyenlerin oranının genel olarak azaldığı görülmektedir. 18-24 yaş grubunda sağlığı elverdiği sürece Ramazan ayında oruç tuttuğunu belirtenlerin oranı %85,1 iken bu oran 65 ve üstünde %74,4'tür.

KAYNAKLAR

- 1- Türkiyede Dini hayat araştırması raporu. Diyanet İşleri Başkanlığı 2014

BÖLÜM 1. SAĞLIKLI LARDA RAMAZAN'DA AÇLIK FİZYOLOJİSİ

- Birçok kültürde normal beslenme şekli 3 ana öğünden ve ana öğünler arasındaki ara öğünlerden oluşmaktadır. Bu normal beslenme şeklindeki değişikliklerin enerji dengesi üzerinde önemli etkileri olabilmektedir.
- Günümüzde özellikle kilo vermek amacı ile çok sayıda değişik özelliklerde beslenme rejimi uygulanmaktadır. Son yıllarda aralıklı açlık, periyodik açlık ve zaman kısıtlı açlık gibi değişik açlık rejimleri de hem kilo üzerine olan etkileri hem de metabolik etkileri nedeni ile sık olarak kullanılmaya başlanmıştır.
- Aslında bir açlık rejimi olarak nitelendirilebileceğimiz Ramazan orucunda gün içinde herhangi bir yiyecek ya da içecek alınmaz iken akşamları daha yoğun bir şekilde bu maddeler alınabilmektedir. Bu nedenle Ramazan orucunda normal beslenme paterni, nokturnal beslenme paternine doğru kaymaktadır. Ramazan orucu sırasındaki bu yeme düzeni, açlık rejimleri arasından zaman kısıtlı beslenme paternine daha yakın gibidir.
- Ramazan orucu, uyku düzeni ve sirkadiyen ritmi, sıvı dengesi, enerji dengesi ve glikoz homeostazı dahil olmak üzere insan fizyolojisinin birçok temel yönünü etkilemektedir.
- Beslenme paterninin geceye kayması ve özellikle sahur uygulaması nedeni ile normal yeme biçiminde ve aynı zamanda uyku ve uyanıklılık düzeninde değişiklikler olmaktadır. Bununla birlikte eğer iftar tam saatinde ve sahur da imsak vaktine yakın yapılırsa, arada da bir şeyler yenmiyorsa, uyku saati de biraz erkene çekilirse sirkadyen ritim etkilenmeyebilir.
- Ramazan orucunda gündüz saatlerinde herhangi bir yiyecek ve içecek tüketilmediği için öğünler arasındaki süre Ramazan dışındaki zamanlara göre oldukça uzundur. Bu sebeple Ramazan orucu çeşitli homeostatik ve endokrin süreçler üzerinde değişiklikler yaparak insan fizyolojisi açısından önemli etkiler oluşturabilmektedir.
- Orucun süresi meydana gelen fizyolojik değişiklikleri önemli ölçüde etkilemektedir. Bu etkiler özellikle daha yüksek enlemlerde gün ışığının en fazla olduğu uzun yaz günlerine denk gelen Ramazan ayları için daha belirgindir.

KAYNAKLAR

1. Mattson, M.P.; Longo, V.D.; Harvie, M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. Ageing Res. Rev. 2017, 39, 46–58.
2. IDF, Diabetes and Ramadan Prctical Guidelines, 2021.

BÖLÜM 2. RAMAZAN'IN UYKU VE SİRKADYEN RİTME ETKİSİ

2.1. Ramazan'da uyku düzenindeki değişiklikler

- Ramazan'da uyku düzeni belirgin şekilde değişmekte ve bireysel farklılıklar görülebilmektedir. Oruç başlaması ile beraber sahura kalkıldığında şafaktan önce uyku kesilir, sahur sonrası oruç tutanların çoğu tekrar uykuya döner ve güne başlamak için ikinci kez uyanırlar. Bazıları ise öğleden sonra tekrar uyuyabilirler. İftar sonrası ise çoğu kişi gece yarısına veya daha sonrasına kadar uyanık kalır, yine az sayıda da olsa bir bölüm kişi uykuya gidebilir.
- Ramazan'ın uyku üzerindeki genel etkisine bakılacak olur ise; Toplam uyku süresi azalır, uyku başlangıcında gecikme artarken, uyku periyodu süresinin azalması izlenir. REM (hızlı göz hareketi) uyku süresi ve REM uyku oranı azalırken, REM dışı uyku oranı ise artar. Uyku parçalı hale gelir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, Ramazan ayında toplam uyku süresinin yaklaşık 1 saat azaldığı bildirilmiştir. Bu durum gündüz uykusuzluğunda artışa yol açar ve Epworth uykusuzluk ölçeğinde (ESS) 1 puanlık bir artışla belirtilir. Bu değişiklikler ruh halini, uyanıklık durumunu, konsantrasyon ve bilişsel işlevleri etkileyebilir. Sirkadiyen ritimde değişiklikler şeklinde fizyolojik etkileri olabilir.
- Uyku yoksunluğu, azalmış glikoz toleransı ile ilişkilendirilmiştir. Uyku süresi ile insülin direnci arasındaki ilişki ise tıbbın yeni ilgi konusu olmuştur. Kısa uyku süresi, bağımsız olarak özellikle genç bireylerde kilo alımı ile ilişkilidir. Uyku düzeninin Ramazan'dan önce planlanması ve Ramazan ayı boyunca buna uyulması önerilir. Bu durum, uyku değişiklikleriyle ilişkili olumsuz etkilerin hafifletilmesine yardımcı olacaktır.
- Ramazan ayında uyku kalitesi üzerinde beslenmenin de doğrudan bir etkisi olabilir. Ramazan ayında iki öğünde tüketilebilecek gıda miktarında bir sınırlama yoktur ve çoğunlukla insanlar uykuyu doğrudan bozabilecek yağ ve karbonhidrat içeriği yüksek gıdaları tüketirler. Bu durum diyabetik bireyler için çok daha önemlidir.

2.2. Ramazan'ın sirkadiyen ritim üzerindeki etkileri

- Ramazan ayı ile beraber, uyku ve uyanıklık düzeni kadar rutin yemek saatlerindeki ani ve şiddetli değişiklik de oldukça önemlidir. Yemek saatleri gün ışığından, şafak ile gün batımı arasındaki karanlık saatlere doğru yer değiştirir. Ortaya çıkan kardiyometabolik değişiklikler vücudun sirkadiyen düzenini derinden etkileyebilmektedir. Genellikle uykuda yerleşik olan sirkadiyen hormon salgılama kalıpları, oruç tutmanın yanı sıra uyku ve yeme düzenindeki değişiklikler nedeniyle değişir.
- Ramazan orucuyla birlikte birçok hormon ritminin değiştiği de gösterilmiştir. Bunların başında; serum leptin, ghrelin, kortizol ve melatonin düzeyleri gelmektedir. Sirkadiyen saatte kaymaya bağlı olarak vücut sıcaklığı yanı sıra kortizol düzeylerinde de değişiklikler izlenmiştir. Oruç tutan bireylerin bazılarında görülen letarjiden kortizol sirkadiyen ritmindeki kaymaların sorumlu olabileceği bildirilmiştir.
- Yapılan çalışmada, kortizol sekresyon paterninin tersine döndüğü gösterilmiştir. Ramazan'ın 7. gününde daha düşük sabah kortizol düzeyi ve daha yüksek akşam kortizol seviyeleri izlenirken, 21. günde bazale tekrar dönüş olduğu bildirilmiştir. Bu tür değişikliklerin fizyolojik etkileri, daha yüksek enlemlerdeki ülkelerde Ramazan'ın daha uzun yaz günlerine denk geldiği zamanlarda daha da belirgindir.

Kaynaklar

1. Roky, R., et al., Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res*, 2001. 10(4): 319-27.
2. Haouari, M., et al., How Ramadan fasting affects caloric consumption, body weight, and circadian evolution of cortisol serum levels in young, healthy male volunteers. *Horm Metab Res*, 2008. 40(8): 575-7.
3. Faris, M.A.E., et al., Effect of diurnal fasting on sleep during Ramadan: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*, 2020. 24(2): 771-782.
4. Leiper, J.B., et al., Alteration of subjective feelings in football players undertaking their usual training and match schedule during the Ramadan fast. *Journal of Sports Sciences*, 2008. 26(S3): p. S55-S69.
5. Spiegel, K., R. Leproult, and E. Van Cauter, Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 1999. 354(9188): 1435-9.
6. BaHammam, A.S. and A.S. Almeneessier, Recent Evidence on the Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting, Mealtime, and Circadian Rhythm on Cardiometabolic Risk: A Review. *Front Nutr*, 2020. 7: 28.
7. BaHammam, A., et al., Circadian pattern of sleep, energy expenditure, and body temperature of young healthy men during the intermittent fasting of Ramadan. *Appetite*, 2010. 54(2): 426-9.
8. Qasrawi, S.O., S.R. Pandi-Perumal, and A.S. BaHammam, The effect of intermittent fasting during Ramadan on sleep, sleepiness, cognitive function, and circadian rhythm. *Sleep and Breathing*, 2017. 21(3): 577-586.
9. Ahmed, SH., et al., Ramadan and Diabetes: A Narrative Review and Practice Update. *Diabetes Ther* 2020. 11: 2477–2520.
10. Al-Rawi, N., et al., Effect of diurnal intermittent fasting during Ramadan on ghrelin, leptin, melatonin, and cortisol levels among overweight and obese subjects: A prospective observational study. *PLoS One*, 2020. 15(8): e0237922.
11. Hassanein, M., et al., Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diab Res and Clin Pract*, 2017. 126: 303-316.

BÖLÜM 3. RAMAZAN'DA SIVI DENGESİ

- İnsan vücudunda su metabolizması, sıvı kompartmanları, dehidratasyon ve hipervolemi kliniği ve tedavi yaklaşımı Ramazan'da oruç tutan diyabetikler açısından önemlidir.
- Ramazan öncesi, sırası ve sonrasında, oruç tutan diyabetiklerde sıvı dengesi ve bununla ilişkili durumlar (hidrasyon, dehidratasyon, hipervolemi), hasta ve hekimi tarafından dikkate alınmalıdır.
- Burada Ramazan'da düşük riskli ve uzun açlıkta oruç tutan diabetes mellituslu hastaların sıvı metabolizması ve dengesi ele alınmıştır. Ayrıca hekimlere sıvı dengesi ile ilgili öneriler sunulmaktadır.

3.1. Ramazan'da su dengesi

- Sağlıklı bireylerdekinin aksine oruç günü boyunca sıvı ve elektrolit kaybının boyutu diyabetik bireyler üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilir. Diabetes mellitus, birden fazla organı tutan metabolik bir hastalıktır. Diyabetli hasta dehidratasyon, hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi açlığa bağlı çok çeşitli komplikasyonların gelişmesi açısından yüksek risk altındadır.
- Şafak ve gün batımı arasındaki sıvı alımının mutlak kısıtlanması, Ramazan'ın ayrılmaz bir yönüdür. Bunun, özellikle kötü kontrollü diyabetli bireylerde potansiyel olarak önemli sonuçları olabilir. Ramazan'da oruç tutulması, kan şekeri düzeylerini olumsuz yönde etkileyebilen, dehidratasyon, hiperglisemi ve buna bağlı komplikasyonların gelişme riskini artıran bir durumdur.
- Ramazan'da hasta yönetiminde, tüm hastalara beslenme, uygun hidrasyon, fiziksel aktivite ve egzersiz ve kan şekerinin kendi kendini izlenmesi gibi ilgili tüm konularda ayrıntılı rehberlik sağlanmalıdır.
- Ramazan orucuna benzer bir şekilde deneysel ortamlarda toplam sıvı kısıtlamasının etkileri araştırılmıştır. Genç sağlıklı yetişkinlerde uzun süreli gece açlığı sırasında sıvı eksiklikleri. 22:00-16:00 saatleri arasında 18 saatlik uzun süreli gece açlığına maruz kalan 20 katılımcıda (10 kadın) gözlem yapılmıştır. İdrar çıkışı ve tahmini hissedilmeyen terlemenin vücut ağırlığındaki nispi azalmaya katkıları bulunmaktadır. Yirmi genç sağlıklı kadın gönüllüde ağırlıkları ve sıvı çıktıkları kaydedilmiştir. Çalışma, ilk gece dönemi için sıvı kaybı oranının (ertesi gün akşam 22:00'den sabah 08:00'e kadar) 1,26 g/kg vücut ağırlığı/saat ve bir sonraki gün için 0.99 g/kg vücut ağırlığı/saat olduğu gözlenmiştir. Toplam sıvı açığı 18 saatlik tam oruç süresine karşılık gelen 1,47 kg olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma Ramazan ayına yönelik yapılmamış olsa da ölçümler, Ramazan'da açlık sırasındaki sıvı akışlarını da desteklemektedir.
- Ramazan açlığı ile sıvı dengesinde bildirilen değişiklikler, daha fazla sıvı ve toplam su alımını, öğleden sonra idrar ozmolalitesinde belirgin bir artışı içermektedir. Bu da su tasarrufuna ve zorunlu idrar çıkışında bir azalmaya işaret eder. Halihazırda, literatürdeki mevcut kanıtlar, normal koşullarda Ramazan orucunun patolojik dehidratasyon ile ilişkisi hakkındaki endişeleri desteklememektedir. Bununla birlikte, dehidratasyon, sıcak iklimlerde veya yoğun fiziksel emek gerektiren kişilerde ve ayrıca hipergliseminin neden olduğu ozmotik diürez nedeniyle daha önemli bir sorun olabilir. Dehidratasyon hipotansiyona ve ardından düşmelere veya diğer yaralanmalara neden olabilir.

- Bazı ülkelerde 20 saatin üzerine çıkabilen oruç tutma süresi diyabette yüksek risk oluşturmaktadır. Dehidrasyon riski tüm tip 1 diyabetlilerde, çocuklarda ve ergenlerde (daha yüksek yüzey alanı/hacim oranı bulunması nedeniyle) daha yüksek olacaktır.

3.2. Sonuç ve öneriler

- Diyabetli hastalar Ramazan öncesi, Ramazan sırası ve Ramazan sonrası su dengesi konusunda hekimi tarafından değerlendirilmelidir. Potansiyel olağan sıvı ihtiyacı, sıvı kayıpları, sıvı fazlalığı ve özellikle dehidratasyon risklerine karşı hastalar korunmalı ve hastalara gerekli eğitimler verilmelidir.

3.2.1. Ramazan öncesi su dengesi

- Dehidratasyon, hipoglisemi ve olası akut komplikasyonlara karşı eğitim verilmelidir. Tüm hastalar hipoglisemi ve hiperglisemi semptomları konusunda eğitilmelidir. Hipoglisemi, hiperglisemi, dehidratasyon veya akut hastalık semptomlarının ortaya çıkması, kan şekeri seviyesinin <3.9 mmol/L (<70 mg/dL) veya >16.6 mmol/L (>300 mg/dL) olması durumunda orucun durdurulması konusunda eğitilmelidir.

3.2.2. Ramazan sırasında su dengesi

- Diyabetle ilişkili riskler uygun beslenme ile en aza indirgenmelidir. Ana yemekler sonrası ağır hiperglisemi, sıcak ve uzun açlıkta dehidratasyon, fiziksel aktivitede azalma ve artmış kalori alımının ortaya çıkardığı ağırlık artışı, elektrolit bozukluğu, yaşlı veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulunanlarda ağır dehidratasyonla akut böbrek yetmezliği risklerine dikkat edilmelidir.
- Dehidratasyon riski nedeniyle akşama doğru ve iftar öncesi egzersiz yapılmamalıdır. Dehidratasyonu gidermek için iftara bol su ile başlanmalıdır. İki ana öğünde veya aralarında yeterince su ve şekersiz içecekler içerek yeterli düzeyde hidrasyon sağlamak önemlidir ve teşvik edilmelidir (diyet içecekleri tüketilebilir). Şekerli içecekler, şuruplar, konserve meyve suları veya şeker ilave edilmiş taze meyve sularından kaçınılmalıdır. Kafeinli içeceklerin (kahve, çay ve kolalı içecekler) tüketimi, dehidratasyona yol açabilecek diüretikler gibi davranışları için en aza indirilmelidir.
- Diyabet tedavisi için Sodyum glukoz taşıyıcısı-2 inhibitörü (SGLT-2i) kullananların %13,8'inde ve kontrol grubundakilerin %3,8'inde postür al hipotansiyon bildirilmiştir ($p=0.210$). Dapagliflozin kullanan bireylerin %3,5'i susuzluk hissi bildirilmiştirlerdir (11). Tedavide SGLT-2i grubunun %16,1'inde ve sülfonilüre (SÜ) grubunun %5'inde hipovolemi saptanırken SGLT-2i için SÜ'ye karşı ayarlanmış saptanma oranı (Odds Ratio, OR) 3,5 kat bulunmuştur (%95 GA 1,3 – 9,2, $p=0,011$). Ayrıca SGLT2i ve OHA ile tedavi edilenlerde %6,1'e kıyasla SGLT2i ve insülin ile tedavi edilenlerin %13,1'inde susuzluk hissi gözlemlendiği bildirilmiştir ($p= 0.03$).
- Ramazan'da gün batımı ve gün doğumu arasında su veya diğer şekersiz içecekler içilerek susuz kalınmamalıdır. Kafeinli ve şekerli içeceklerden kaçınılmalıdır.
- Dikkatli bir şekilde oruç tutmayı seçen orta riskli diyabetli ve SGLT2-inhibitörleri kullananlarda izin verilen saatlerde yeterli hidrasyon teşvik edilmelidir. Özellikle sıcak nemli ortamlarda dehidratasyon ve postural hipotansiyon riski azaltılır.

3.2.3. Ramazan'dan sonra su dengesi

- Üç günlük bir bayram olan Ramazan Bayramı, Ramazan'ın sonunu işaret eder. Diyabetliler dehidratasyon ve hiperglisemi açısından risklerinin farkında olmalıdır. İlaç ve rejim ayarlamalarını tartışmak ve hastanın Ramazan ayında oruç tutmayı nasıl başardığını değerlendirmek için, sağlık uzmanlarıyla Ramazan sonrası bir takip toplantısı yapılması tavsiye edilir.
- Diyabetli hastaya, diyabetin ilerleyici doğası nedeniyle, bir yıl güvenli oruç tutmanın, bir sonraki güvenli oruç tutmayı garanti etmediği veya Ramazan için düşük risk oluşturmadığı vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1- International Diabetes Federation and DAR International Alliance. Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan and www.daralliance.org, Erişim Tarihi, 13.02.2022)

2-Tootee A, Larijani B. Ramadan fasting and diabetes, latest evidence and technological advancements: 2021 update. *J Diabetes Metab Disord* 2021;20:1003–1009.

3- Tourkmani AM, Alharbi TJ, Bin Rsheed AM, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, Hassali MA, Faya SI, Assiri ES, Al Ghishiayan KI, Alrasheedy AA, Abbas MA. Impact of Ramadan Focused Education Program on medications adjustment for patients with type 2 diabetes in a primary health care institution in Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):161-165..

4- Benaji B, Mounib N, Roky R, Aadil N, Houti IE, Moussamih S, Maliki S, Gressier B, El Ghomari H. Diabetes and Ramadan: review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73(2):117-25.

5-Danielsson EJD, Lejbman I, Akesson J. Fluid deficits during prolonged overnight fasting in young healthy adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019;63(2):195-199.

6-Shirreffs SM, Maughan RJ., Water and salt balance in young male football players in training during the holy month of Ramadan. *J Sports Sci*, 2008;26 (Suppl 3):47-54.

7-Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. *Eur J Clin Nutr*, 2003;57(Suppl 2):30-8.

8- Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, Kendall D, Kishawi S, Al-Madani A, Nakhi AB, Tayeb K, Thomas A. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1895-902.

9-Behrman RE, Vaughan VC. Bölüm VII. Vücut Sıvıları Patofizyolojisi ve Sıvı Tedavisi.Nelson textbook of pediatrics. 2011: WB Saunders company]

10- Wan Seman WJ, Kori N, Rajoo S, Othman H, Mohd Noor N, Wahab NA, Sukor N, Mustafa N, Kamaruddin NA. Switching from sulphonylurea to a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor in the fasting month of Ramadan is associated with a reduction in hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):628-32.

11- Hassanein M, Ehtay A, Hassoun A, Alarouj M, Afandi B, Poladian R, Bennakhi A, Nazar M, Bergmans P, Keim S, Hamilton G, Azar ST. Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS). *Int J Clin Pract*. 2017;71(10):e12991.

12- Bashier A, Khalifa AA, Abdelgadir EI, Al Saeed MA, Al Qaysi AA, Bayati MBA, Alemadi B, Bachet F, Alawadi F, Hassanein M. Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) During the Month of Ramadan in Muslim Patients with Type 2 Diabetes. *Oman Med J*. 2018;33(2):104-110..

13-Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, Annabi FA, Eckel RH, Ba-Essa EM, El Sayed NA, Hess Fischl A, Houeiss P, Iraqi H, Khochtali I, Khunti K, Masood SN, Mimouni-Zerguini S, Shera S, Tuomilehto J, Umpierrez GE. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001248. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001248.

BÖLÜM 4. RAMAZAN'DA ENERJİ DENGESİ VE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

4.1. ENERJİ DENGESİ

- Ramazan orucu öğün düzenini değiştirmektedir. Öğlen öğününün atlanması, öğünler arasındaki sürenin uzaması besin alımı ve açlık-tokluk döngüsünü etkilemektedir. Ana öğünler arasındaki sürenin uzun olması özellikle gün ışığının sonlarına doğru açlık duygularını yoğunlaştırmaktadır.
- Araştırmalar Ramazan orucunda toplam günlük enerji alımının büyük bir bölümünün iftarda gerçekleştiğini, Ramazan orucunun vücut ağırlığı değişimi üzerindeki etkisinin değişken olduğunu, vücut ağırlığında azalma veya hiç değişiklik olmamasının en yaygın bulgular olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı bireylerde alınan enerjinin fazlalığına bağlı olarak vücut ağırlığında artışa neden olduğu da belirtilmektedir.
- Ramazan orucu ile vücut ağırlığındaki değişim bireyler arası farklılık, kültürel ve sosyal faktörler tarafından belirlenir; ancak genetik, epigenetik ve bağırsak mikrobiyomu gibi diğer faktörler de rol oynar. Ramazan orucu ile vücut ağırlığındaki değişim birkaç çalışma ile araştırılmış; Ramazan boyunca ortalama 1-2 kg ılımlı ağırlık kaybı olduğu gösterilmiştir. Genel olarak çalışmalarda Ramazan ayı boyunca kaybedilen ağırlığın Ramazan'dan 4-5 hafta sonra geri alındığı belirtilmektedir.
- Araştırmalarda başlangıç beden kütle indeksi (BKİ) ile Ramazan'da kaybedilen ağırlık arasında da pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Fazla kilolu veya obez bireylerde Ramazan öncesi ve Ramazan sonrası arasında vücut yağ yüzdesinde önemli bir azalma gösterilmiştir. Bu azalma normal ağırlıkta olan bireylerde gözlenmemiştir. Vücut yağsız kütle kaybında da Ramazan öncesi ve Ramazan sonrası arasında önemli fark bulunmuştur. Ancak Ramazan'ın bitiminden 2-5 hafta sonra, vücut ağırlığı ve vücut kompozisyonunda Ramazan öncesi ölçümlere geri dönüş olduğu bildirilmiştir.
- Ramazan orucunda BKİ, vücut yağ kütlesi ve vücut ağırlığında önemli azalmalara yol açmaktadır. Ramazan orucu ile, gruplar arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen (normal ağırlık ve aşırı kilo/obezite) daha yüksek BKİ değerleri sergileyen kişilerde ağırlık kaybının daha belirgin olduğu belirtilmektedir. Bu durum, vücut sıvılarında daha fazla kayıplara bağlı olarak açıklanmaktadır. Ayrıca Ramazan ayı boyunca adenozin trifosfat (ATP) sentezi için yakıt olarak yağ asitlerinin baskın kullanımına doğru bir metabolik kayma olmaktadır ve bu vücut yağının azalmasına neden olmaktadır.
- Meta-analiz sonuçları, Ramazan orucunun yağsız vücut kütlesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ramazan orucuna bağlı vücut ağırlığı ve yağ kütlesindeki değişimlerin geçici ve kısa süre içinde tersine dönüşebileceği belirtilmiştir.

4.1.1. Ramazan'da Dinlenme Metabolik Hızı

- Dinlenme metabolik hızı (DMH) uzun süreli açlıkta azalmaktadır. Dinlenme metabolik hızındaki azalma vücudun enerji kaybını azaltmaya karşı düzenleyici bir yolu olabilir. Ramazan'da DMH'da bir azalma olmakta ve metabolik hız kalıpları Ramazan ve Ramazan dışı günler arasında farklılık göstermektedir. Ramazan'da gün içinde DMH geceye göre daha düşük olup iftar civarında biraz artış olmakla birlikte genel olarak önemli bir değişiklik göstermemektedir. Ayrıca Ramazan orucu sırasında enerji harcaması ve metabolik eşdeğerlerde bir azalma olduğu, DMH'nın Ramazan'ın ilk haftasında daha yüksek iken,

sonraki haftalarda metabolik adaptasyon nedeniyle önemli bir düşüş eğilimi gösterdiği belirtilmektedir.

4.1.2. Ramazan'da Aktivite Enerji Harcaması

- Öğün saatleri ve içeriğindeki değişikliklerin yanı sıra, Ramazan ayında gün boyunca aktivite kalıplarında büyük değişiklikler olmaktadır. Günlük aktivitenin ve aktivite enerji harcamasının çoğu iftardan sonra nokturnal olarak meydana gelme eğilimindedir. Akselometre kullanılarak yapılan bir çalışmada günlük aktivite enerji harcamasında azalma saptanmıştır. Günlük aktivitelerde Ramazan ve Ramazan olmayan periyodlara göre farklılık göstermektedir. Nokturnal aktivite Ramazan'da daha yüksektir. Oruç saatlerinde aktivitede azalma, iftardan sonra ise artış olmaktadır. Uyku süresinde ve şeklinde de farklılık vardır.

4.1.3. Ramazan'da Besinlerin Termik Etkisi

- Besinlerin termik etkisi, besin alımı ile ortaya çıkan enerji harcamasındaki artıştır. Makro besinler farklı termik etkilere sahiptir. Ramazan'da besinlerin termik etkisi ile ilgili özel olarak yapılmış bir çalışma yoktur ve oruçta besinlerin termik etkisinin nasıl değişeceği tahmin edilememektedir.
- Besinlerin termik etkisi serum insülin düzeyi ve insülin direnci ile ilgilidir. Ramazan orucunda insülin direnci ve plazma insülin seviyesinin özellikle akşam saatlerinde, iftar civarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum, besinlerin termik etkisinde bir azalmaya yol açabilir. Diyet yağı, diyet proteininden daha düşük bir termik etkiye sahiptir. Ramazan'da diyetin daha yüksek yağ içeriğine sahip olması nedeniyle besinlerin termik etkisinde azalma olabilir. Ramazan'da ana bir öğün atlanır ve bu kısmen geceleri aşırı atıştırılmalarla telafi edilmiş olsa da besinlerin termik etkisinde azalmaya neden olmaktadır.

4.1.4. Ramazan'da enerji kullanımı

- Ramazan'da enerji kullanımını araştıran az sayıda çalışma vardır. İndirekt kalorimetre kullanılarak yapılan bir çalışmada, Ramazan boyunca oruçta sabahdan iftara kadar karbonhidrat oksidasyonu kademeli olarak azalırken lipid oksidasyonunun kademeli olarak arttığı gösterilmiştir.

4.1.5. Ramazan'da Toplam Enerji Harcaması

- Vücut ağırlığı sabit olduğunda, enerji alımı ve enerji harcaması arasında bir denge vardır. Düşük enerji harcamasına karşın yüksek enerji alımı pozitif enerji dengesiyle sonuçlanır. Ramazan'da oruç dönemlerinde çarpıcı bir şekilde sirkadiyen döngü ve enerji verimliliği etkilenmektedir. Gecelik enerji harcama değerlerinden farklı olarak, Ramazan orucunda 11:00 ile 17:00 saatleri arasında enerji harcamasında önemli bir düşüş olmaktadır. Diğer taraftan sağlıklı obez olmayan bireylerde yapılan bir çalışmada, Ramazan ve Ramazan sonrası arasında toplam enerji harcamasında fark olmadığı gösterilmiştir.

4.2. RAMAZAN'DA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), diyabetin önlenmesi ve tedavisinde temel bileşenlerden biridir. Diyabetli bireylerde oruç gibi aralıklı açlıklar, aldığı medikal tedaviye göre sağlık riski oluşturabilir, beslenme tedavisi için verilen önerilerin uygulanabilirliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Diyabetli bir bireyin oruç tutması kişisel bir tercih olup, oruç tutmak isteyen diyabetli bireylerin Ramazan başlamadan 4-8 hafta önce durum değerlendirmesi için mutlaka hekimine danışması önerilir. Oruç

tutmayı planlayan ve hekimin yaptığı risk değerlendirmesine göre yüksek ve çok yüksek risk grubunda olmayan diyabetli bireyler ramazandan 4-8 hafta önce;

- Beslenme durumunun ayrıntılı olarak değerlendirilmesi,
- Beslenme yönünden risk değerlendirilmesinin yapılması,
- Uzun açlığın neden olabileceği hipoglisemi ve dehidrasyon sorunlarını önleyecek çözüm önerilerinin verilmesi,
- Postprandial hiperglisemiyi önleyecek, metabolik kontrolün kötüleşmemesini sağlayabilecek beslenme tedavisi önerilerinin verilmesi,
- Fiziksel aktivite yetersizliği ve enerji alımının artması nedeniyle oluşabilecek vücut ağırlığı artışının önlenmesini sağlayacak beslenme tedavisi önerilerin verilmesi,
- Ramazan boyunca değişmesi uygun bulunan medikal tedavi önerileri ile uyumlu beslenme tedavisi önerilerinin ve beslenme öz yönetim eğitiminin bireye özgü olarak verilmesi için diyetisyene yönlendirilmelidir.

Oruç tutmak isteyen ve hekim tarafından yapılan risk değerlendirmesi neticesinde diyetisyene yönlendirilen diyabetliler için beslenme tedavisinin bireyselleştirilmesi sadece optimal diyabet kontrolünü sağlamada değil, aynı zamanda tip 2 diyabetli, aşırı kilolu ve obeziteli bireylere vücut ağırlığı yönetiminde yardım etmek için de hayati öneme sahiptir.

Beslenmenin değerlendirilmesi; diyabetli bireye uygulanacak TBT için diyabet tipi, komplikasyon varlığı, kan glukoz kontrolünü sağlama durumu, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, verilen tıbbi tedavi, 24 saatlik veya üç günlük besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, diğer hastalıkların varlığı ve tedavisi, beslenme davranışında yapması gereken muhtemel değişikliklere hazır olma durumu, motivasyonu vb. parametreleri kapsmalıdır.

Değerlendirme aşaması sonucunda beslenme tanısı/tanıları belirlenir, beslenme davranışı ile ilişkili mevcut sorunlar saptanır. Mevcut sorunların çözümünü sağlayabilecek çözüm yolları diyabetli bireyle birlikte geliştirilir. Beslenme tanısı, gereksinime uygun olmayan karbonhidrat (KH) alımı, günden güne ve öğünden öğüne değişen KH alımı, yağ alımının gereksinim düzeylerinden fazla olması, sağlığa uygun olmayan pişirme yöntemlerinin tercih edilmesi, glisemik indeksi yüksek besinlerin tüketim sıklığının fazlalığı vb. tanımlamalar yapılarak belirlenir. Beslenme tanısına ve bireysel tedavi hedeflerine yönelik ulaşılabilir ve uygulanabilir spesifik davranışlar diyetisyen ve diyabetli birey tarafından birlikte saptanır.

Tedavi hedeflerine, bireysel tercihlere, mevcut beslenme alışkanlıklarına dayalı olarak sağlıklı beslenme çerçevesinde makro besin ögesi dağılımı bireyselleştirilir. Total enerji gereksiniminin %45-60'ı karbonhidrattan, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan karşılanabilir. Günlük enerji gereksinimin (GEG) <%7'si doymuş yağ, %12-15'i tekli doymamış yağ olarak planlanır. Trans yağ alımı GEG'nin <%1'ini (2 g/gün) aşmamalıdır. Kolesterol alımı; <300 mg/gün olmalıdır. Posa alımı 14 g/1000 kkal (25-35 g/gün) olarak hesaplanmalıdır. Protein alımı; diyabetli olmayan popülasyona önerildiği gibi diyet proteininin kalitesi (hayvansal ve bitkisel kaynaklı protein oranı) göz önüne alınarak 0.8-1 g/kg (ideal ağırlık)/gün ve GEG'nin %15-20'si olarak planlanır. Sodyum alımı; <2300 mg /gün (yaklaşık 5 gr tuz) olmalıdır. Klinik veya laboratuvar olarak yetersizlik belirtileri olmadığı sürece vitamin-mineral takviyesi önerilmez.

Kaynaklar

1. Diabetes and Ramadan Practical Guidelines (2021) <https://idf.org/e-library/guidelines/165-idf-dar-practical-guidelines-2021.html>. Erişim tarihi 03.03.2022
2. Correia JM, Santos I, Pezarat-Correia P, Silva AM and Mendonca GV. Effects of Ramadan and Non-ramadan Intermittent Fasting on Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021; 7:625240.
3. Lessan N, Tomader A. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective, *Nutrients* 2019 May; 11(5): 1192
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ): Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. (2020). https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf. Erişim tarihi 13.02.2022.
5. Diyabet, Ramazan ve Beslenme-2022 [https:// www.diyabetdiyetisyenligi.org/kopyasi-yayinlar](https://www.diyabetdiyetisyenligi.org/kopyasi-yayinlar) Erişim tarihi 13.02.2022.
6. Diyabet Diyetisyenliği Derneği (DİYED): Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi (2019). https://www.diyabetdiyetisyenligi.org/_files/ugd/d8e695_1202327d321b4867aa2cddb7f48d5222.pdf. Erişim tarihi 13.02.2022
7. Türkiye Diyabet Vakfı (TÜRKĐAB): Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi (2019). https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf. Erişim tarihi 13.02.2022.

BÖLÜM 5. SAĞLIKLI LARDA GLİSEMİK DEĞİŞKENLİK

- Sağlıklı bireylerde, yemek yedikten sonra kan glukoz seviyelerindeki artış, insülin salgısını uyarır, bu da glukozun karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanmasını sağlar. Oruç sırasında, dolaşımdaki glukoz seviyeleri düşer ve insülin sekresyonu baskılanır, glukagon ve katekolamin sekresyonu artar, glikojenolizi ve glukoneogenezi uyararak kan glukoz düzeylerinde artışa yol açar (1). İnsülin duyarlılığının araştırıldığı çalışmaların çoğunda, oruç ile akşam hiperkortizolizmi ve insülin direnci arasında bir ilişki tespit edilmiştir.
- Ramazan orucu, aralıklı bir oruç şeklidir ve iftar dönemi ile kesintiye uğrar. Oruçta her açlık periyodu genellikle 12 saatten uzundur ve bu nedenle oruç, aralıklı glikojen tükenmesi ve yenilenmesi durumu olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, oruç gününün sabah saatlerinde ana yakıt kaynağı olarak karbonhidrat kullanımı belirgin şekilde baskınken, öğleden sonra ve iftar vaktine doğru lipidler daha önemli hale gelir.
- Sürekli glukoz izlem sistemlerinin (CGM) kullanıldığı birkaç çalışmada sağlıklı bireylerde, Ramazan ayında açlık glukoz düzeylerinde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, çoğu CGM çalışması, diyabeti olmayan sağlıklı bireyde, açlık saatlerinde stabil kan şekeri seviyeleri olduğunu göstermiştir ve ortalama, en yüksek veya en düşük glukoz ölçümlerinde ise önemli bir fark saptanmamıştır. Diyabetik olmayan 18 genç birey ile yapılan bir CGM çalışmasında, hem Ramazan öncesi hem de Ramazan ayı ile karşılaştırıldığında, Ramazan'dan sonra eğri altındaki hiperglisemik (>140 mg/dL) alanda istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve artan glisemik değişkenlik bildirilmiştir. Ramazan'dan sonra gelişen bu glisemik değişkenlik uzun süreli kısıtlı beslenme dönemlerinden sonra sınırsız enerji alımına verilen fizyolojik tepkinin bir parçası olarak değerlendirilmiştir.
- 56 diyabetik ve 7 sağlıklı bireyin CGM ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, diyabetik hastalarda iftar sonrası interstisyel glukozda orta düzeyde bir yükselme saptanmış, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Karamat M.A. et al. Review of diabetes management and guidelines during Ramadan. J R Soc Med, 2010. 103(4):139-47.
- 2.Bahijri S. et al. Relative Metabolic Stability, but Disrupted Circadian Cortisol Secretion during the Fasting Month of Ramadan. PLoS One, 2013. 8(4): e60917.
- 3.Ajabnoor G.M. et al. Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. PLoS One, 2014.9(5): e96500.
- 4.Vardarli M.C. et al. Possible metabolic impact of Ramadan fasting in healthy men. Turk J Med Sci, 2014. 44(6):1010-20.
- 5.Lessan N. et al. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. Nutrients, 2019. 11(5).
- 6.Alsubheen S.A. et al. The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men. Br J Nutr, 2017. 118(12):1023-1030.
- 7.Hassanein M. et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. Diabetes Res Clin Pract. Diabetes Res Clin Pract. 2022;109185.
- 8.Pallayova M. et al., Investigating physiological glucose excursions before, during, and after Ramadan in adults without diabetes mellitus. Physiol Behav, 2017. 179:110-115.
- 9.Lessan, N. et al. Glucose excursions and glycaemic control during Ramadan fasting in diabetic patients: Insights from continuous glucose monitoring (CGM). Diabetes Metab, 2015. 41(1): 28-36.

BÖLÜM 6. SAĞLIKLI VE DİYABETLİ ORUÇLULARDA LİPİD METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

- Yağ dokusunun enerji dengesinin düzenlenmesinde ve substrat metabolizmasında önemli ve farklı işlevleri olduğu bilinmektedir. Açlık sırasında, yağ dokusunda depolanan triaçilgliseridlerin artan lipolizi ile serbest yağ asidi açığa çıkar. Bundan dolayı 2009 yılından önce yapılan çalışmalarda lipid profilinin sadece açlık sırasında bakılması gerektiği düşünülmektedir. Bu düşüncenin doğruluğunun değerlendirilmesinin yapıldığı dört büyük prospektif çalışmada normal gıda alımına bağlı popülasyonda lipid profilindeki maksimum ortalama değişiklikler trigliseridler için +0.3 mmol/L (26 mg/dL), total kolesterol için -0.2 mmol/L (8 mg/dL), LDL kolesterol için -0.2 mmol/L (8 mg/dL) ve HDL kolesterol için -0.1 mmol/L (4 mg/dL) olarak belirlenmiştir. Bunlardan dolayı sağlıklı insanlarda ve Tip 2 diyabetli hastalarda açlık olmadan da lipid profili değerlendirmesi yapılabilir.
- 4 haftalık Ramazan orucunun açlık kan şekeri, HbA1c, serum trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol seviyesi, VKİ (vücut kitle indeksi)/ vücut kompozisyonundaki değişimi karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Literatürün tamamı incelendiğinde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır. Bunlardan bazılarından burada bahsedilecektir.
- 195 sağlıklı kadın ve erkeğin dahil edildiği Makedonya çalışmasında Ramazan ayından önceki 2 gün ve Ramazan'ın son günü karşılaştırıldığında total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma, HDL kolesterol düzeyinde artış gözlenmiştir. Suudi Arabistan'da 289 diyabetli hastada 1 ay önceki ve sonraki parametreler karşılaştırıldığında lipid profili üzerinde benzer sonuçlar gözlenmiştir.
- Al-Barha ve meslektaşlarının sağlıklı yetişkin erkeklerden oluşan bir örnekleme yaptığı çalışmada LDL kolesterol düzeyinde azalma gözlemlenmiş; ancak antropometrik indekslerde önemli bir değişim olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu verilerin tersine Nachvak ve arkadaşlarının 160 sağlıklı erkekte yaptığı çalışmada, VKİ ve vücut yağ yüzdesi üzerinde düşüş meydana gelmesine karşılık LDL kolesterolde artış saptanmıştır. Ancak etkilerin tümünün geçici olduğu ve Ramazan sonundaki değerlendirmede başlangıç noktasına geri dönüldüğü gözlenmiştir.
- 58 kişinin dahil edildiği bir başka çalışmada oruç ile vücut kompozisyonunun, lipid panelinin etkilenmediği rapor edilmiştir. Erkek katılımcıların VKİ'nde ve kalça çevresinde azalma yaşansa da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmamıştır.
- Hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan bireylerin randomize seçildiği Al-Shafei'nin çalışması, Ramazan'dan 6 hafta sonrasında da devam eden LDL kolesterol düşüşü ve HDL kolesterol artışının aksine trigliserid üzerindeki azaltıcı etkinin geri dönüşümlü olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma sonuçları sağlıklı popülasyonda bildirilen olumlu sonuçlarla uyumludur.
- Sonuç olarak Ramazan orucu ile diyabetli hastalarda lipid profili değerlendirilirken serum trigliserid, LDL kolesterol, total kolesterol seviyesinde düşüş, HDL kolesterol seviyesinde artış sağlandığını gösteren yayınlar mevcutsa da değişiklik elde edilemeyen/artış gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmaların çoğunda bu değişikliklerin sürdürülebilir olmadığı görüşü ön plandadır. Değişik çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar, bir çok şekilde açıklanabilir. Oruç tutma süresi, ülkenin coğrafi konumu, orucun tutulduğu mevsim ve iklim şartları, farklı beslenme alışkanlıkları, kültürel durum, oruç tutan kişinin yaşı, kilosu v.b. bunlardan bazılarıdır.

KAYNAKLAR

1. Palou M., Sánchez J., Priego T., Rodríguez A. M., Picó C., Palou A. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. *Journal of Nutritional Chemistry*. 2010;21(1), 23–33.
2. Langsted A., Nordestgaard B. G. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *The Journal of the Royal College of Pathologists of Australia*. 2019;(51):131-141
3. Keirns B. H., Sciarrillo C. M., Koemel N. A., Emerson S. R. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. *J Nutr Sci*. 2021; 10: e75.
4. Lokhande S. L., Chandrashekhar I., Ratnendra S., Prerna N.A Comparative Study on the Fasting and the Postprandial Dyslipidaemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(4):627-30
5. Toseska-Trajkovska K., Emin M., Kostovska I., Hristina A., Petrushevska-Stanojevska E., Kerala C., Cibrev D., Toseska-Spasova N., Kostovski O., Cekovska S., Bogdanska J., Topuzovska S. Effects of ramadan fasting on some biochemical parameters. *Acad Med J*. 2021;(1)
6. Mohamed H., Abbas A. M., Huneif M. A., Alqahtani S. M., Ahmed A. M., Babker A. M. A., Elagab E. A. M., Haris P. I. Influence of Ramadan Fasting on Hemoglobin A1C, Lipid Profile, and Body Mass Index among Type 2 Diabetic Patients in Najran City, Saudi Arabia. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021; 9(B):318-325
7. Adawi M. Effects of the Ramadan Fasting on Metabolic and Immunological Disorders. *The Israel Medical Association Journal*. 2021; (23):251–252
8. Hammoud S., Saad I., Karam R., Jaoude F. A., J. F. van den Bemt B., Kurdi M. Impact of Ramadan Intermittent Fasting on the Heart Rate Variability and Cardiovascular Parameters of Patient with Controlled Hypertension. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021
9. Al-Shafei A. I. A. Ramadan fasting ameliorates oxidative stress and improves glycemic control and lipid profile in diabetic patients. *European Journal of Nutrition*. 2014;(53)1475-1481
10. Mohammadzadeh A., Roshanravan N., Alamdari N. M., Safaiyan A., Mosharkesh E., Hadi A., Barati M., Ostadrahimi A. The interplay between fasting, gut microbiota, and lipid profile. *The International Journal of Clinical Practice*. 2021

BÖLÜM 7. SAĞLIKLI VE DİYABETLİ ORUÇLULARDA HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

- Ramazan ayında, oruç nedeniyle aç kalınan sürenin diğer günlere nazaran daha uzun olması, yemek yeme saatlerinin değişmesi ve uyku düzenindeki değişiklikler sirkadyen ritimde değişiklikler ile sonuçlanabilmektedir. Böylece bazı hormonal değişikliklerin de görülebileceği hemen akla gelmektedir. Bu değişiklikler ayrıca kişinin yaşına, cinsiyetine ve eşlik eden hastalıklar gibi birçok faktöre göre farklılık gösterebilmektedir.
- Ramazan ayı ile ilgili çalışma sayılarının ve çalışmalardaki gönüllü sayılarının istenen düzeyde olmaması ve standartları oluşturmanın zor olması gibi nedenlerden dolayı hormonların Ramazan orucundan nasıl etkilendiğine dair kesin yargılara ulaşabilmek şimdilik zor gibi görünmektedir. Buna ilaveten çalışmaların çoğunda fazla kilosu ve obezitesi olanlar dahil edilmiştir.
- Hormon ölçüm yöntemleri ve örnek alma zamanlarının birbirinden farklı olması, oruç süresinin ve yeme-uyku içerik ve zamanlamasının ülkelere ve kültürlere göre farklı olması da hormon ölçümlerinin çelişkili sonuçlar vermesine neden olabilmektedir. Bununla birlikte iyi bir uyku ve yemek yeme zamanının iftar ve sahur ile sınırlandırılması halinde biyolojik saatin etkilenmediği ve bu nedenle hormonal salınım paternlerinin de değişmediği, konunun uzmanları tarafından genel kabul gören bir görüştür.

7.1. Kortizol

- Ramazanda sağlıklı insanlarda kortizol sirkadyen ritmi 3 çalışmada incelenmiş; iki çalışmada sirkadyen paternin bozulduğu, birinde ise ritmin korunduğu gözlemlenmiştir. Serum kortizol düzeyleri Ramazan öncesine göre sabahları daha düşük, akşamları ise Ramazan öncesine göre daha yüksek bulunmuştur.
- Bir çalışmada Ramazan'ın son günlerinde ve Ramazan'dan 1 hafta sonra ölçülen kortizol düzeyleri Ramazan'ın başında ölçülen düzeylerden anlamlı düşük bulunmuştur. İlginç olarak bu anlamlı düşme kadınlarda değil sadece erkeklerde saptanmıştır. Bu, erkeklerin duyu durumu düzeyi ve stresi yönetme şekillerinin farklı olmasına bağlanmıştır.
- Yapılan literatür taramasında Ramazan ayında diyabetli hastalarda kortizolün nasıl etkilendiğini araştıran bir makaleye rastlanmamıştır.

7.2. Melatonin

- Şimdiye kadar yapılmış olan dört çalışmada Ramazan orucunun melatonin düzeylerine etkisi incelenmiştir. Hepsinde de Ramazan boyunca gece melatonin düzeylerinin anlamlı azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmaya rağmen 2 çalışmada sirkadyen paternin korunduğu görülmüştür.

7.3. Leptin

- Hipotalamustaki merkez üzerine negatif etki ile tokluk sağlayan leptin hormonu beyaz yağ dokusunda sentezlenir. İmmün sistem ve kemik doku üzerine de etkili olduğuna dair

araştırma sonuçları vardır. Leptin salınımının sirkadyen bir ritmi vardır; saat 22:00 ile 03:00 arası salınımın pik yaptığı dönemdir. Normalde sağlıklı insanlarda gıda alımı ile leptin salınımı artar.

- Ramazan ayında leptin düzeyi değişimini inceleyen birkaç çalışmada yeme zamanına bağlı olarak leptin salınımının değiştiği görülmüştür. Bir çalışmada Ramazan orucu tutan sağlıklı gönüllülerde leptin düzeyi Ramazan öncesi döneme göre sabah daha yüksek, akşam ise benzer düzeyde bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise Ramazan'da ölçülen gece leptin düzeylerinin Ramazan öncesi ve sonrasına göre daha düşük olduğu raporlanmıştır.
- Tip 2 diyabeti olup Ramazan orucu tutanlarda ise Ramazan ayında kontrol grubuna göre daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır.

7.4. Ghrelin

- İştahı uyarıcı etkisi olan ghrelin vücutta mide başta olmak üzere pek çok yerden salınan peptid yapılı bir hormondur.
- Açlıkta düzeyi artar ve yedikten sonra azalır. Yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerde Ramazan ayında ghrelin düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.
- Başka bir çalışmada ise fazla kilolu ve obezlerde Ramazan ayının son haftasında ghrelinde belirgin azalma saptanmıştır.

7.5. Adiponektin

- Yağ dokusundan salınan bir hormon olan adiponektin yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası üzerine etki ederek metabolik aktivite ve insülin duyarlılığı üzerine faydalı etkiler sağlar. Kalori kısıtlama ile düzeyleri artabilmektedir.
- Bir çalışmada Ramazan ayında sağlıklı erkeklerde adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.
- Başka bir çalışmada ise Ramazan'dan önceki aya göre adiponektin düzeyleri sabah daha düşük iken akşam düzeyleri benzer bulunmuştur.
- Sağlıklı ancak diyabet için risk faktörleri taşıyan erkekler üzerinde yapılmış bir araştırmada ilginç olarak, Ramazan sonunda adiponektin düzeylerinin anlamlı arttığı görülmüştür.
- Tip 2 diyabeti olup Ramazan orucu tutanlarda kontrol grubuna göre anlamlı düşük adiponektin düzeyleri saptanmıştır.

7.6. Büyüme Hormonu ve İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1)

- Ramazan ayında büyüme hormonu (BH) düzeylerinin nasıl etkilendiği 23 sağlıklı bireyle yapılan bir araştırmada incelenmiştir. Sabah 09:00 ve akşam 21:00'de ölçülen BH düzeylerinin Ramazan boyunca düşük olduğu görülmüştür.
- Tip 2 diyabetlilerle yapılan bir çalışmada BH düzeyinin Ramazan orucu ile değişmediği görülmüştür.
- Başka bir çalışmada sağlıklı bireylerde İGF-1 düzeylerinin Ramazan ortasında arttığı ve Ramazan'dan 1 hafta sonra normale döndüğü görülmüş.

KAYNAKLAR

- 1.Özkara A, Altay M. Oruç ve Kanıtı Dayalı Tıp. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. 2020, Sayfa 11-13.
- 2.Altay M. "Ramazan Orucuna Bir Hekim Gözüyle Bakış". Şifa Ayı Ramazan. DİB Yayınları 2021, Sayfa 45-63.
- 3.Chawla S, Beretoulis S, Deere A, Radenkovic D. The Window Matters: A Systematic Review of Time Restricted Eating Strategies in Relation to Cortisol and Melatonin Secretion. *Nutrients*. 2021 Jul 23;13(8):2525. doi: 10.3390/nu13082525. PMID: 34444685; PMCID: PMC8399962.
- 4.Bahijri, S., et al., Relative Metabolic Stability, but Disrupted Circadian Cortisol Secretion during the Fasting Month of Ramadan. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e60917.
- 5.Haouari, M.; et al. How ramadan fasting affects caloric consumption, body weight, and circadian evolution of cortisol serum levels in young, healthy male volunteers. *Horm. Metab. Res*. 2008, 40, 575–577.
- 6.Bogdan, A.; Bouchareb, B.; Touitou, Y. Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? *Life Sci*. 2001, 68, 1607–1615.
- 7.Riat A, et al. Ramadan Fasting in Germany (17-18 h/Day): Effect on Cortisol and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Association With Mood and Body Composition Parameters. *Front Nutr*. 2021 Aug 12;8:697920. doi: 10.3389/fnut.2021.697920. PMID: 34458302; PMCID: PMC8387581.
- 8.Al-Rawi, N., et al., Effect of diurnal intermittent fasting during Ramadan on ghrelin, leptin, melatonin, and cortisol levels among overweight and obese subjects: A prospective observational study. *PLoS One*, 2020. 15(8): p. e0237922.
- 9.Almeneessier, A.; et al. The influence of intermittent fasting on the circadian pattern of melatonin while controlling for caloric intake, energy expenditure, light exposure, and sleep schedules: A preliminary report. *Ann. Thorac. Med*. 2017, 12, 183–190.
- 10.Chennaoui, M.; et al. Effects of Ramadan fasting on physical performance and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in middle-distance runners. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2009, 34, 587–594.
- 11.Caro, J.F., et al., Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 1996. 45(11): p. 1455-62.
- 12.Ajabnoor, G.M., et al., Health impact of fasting in Saudi Arabia during Ramadan: association with disturbed circadian rhythm and metabolic and sleeping patterns. *PLoS One*, 2014. 9(5): p. e96500.
- 13.Alzoghbi, M.A., et al., Diurnal intermittent fasting during Ramadan: the effects on leptin and ghrelin levels. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92214.
- 14.Abdullah K, Al-Habori M, Al-Eryani E. Ramadan Intermittent Fasting Affects Adipokines and Leptin/Adiponectin Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus and Their First-Degree Relatives. *Biomed Res Int*. 2020 Jul 28;2020:1281792. doi: 10.1155/2020/1281792. PMID: 32775407; PMCID: PMC7407010.
- 15.Gnanou, J.V., et al., Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. *J Diabetes Metab Disord*, 2015. 14: p. 55.
- 16.Feizollahzadeh, S., et al., Augmented plasma adiponectin after prolonged fasting during ramadan in men. *Health Promot Perspect*, 2014. 4(1): p. 77-81.

BÖLÜM 8. RAMAZAN ORUCUNDA MİKROBİYOTA VE GEN EKSPRESYONLARI

8.1. Ramazan Orucu ve Gut Mikrobiyotası

- Trilyonlarca bakterinin bulunduğu insan bağırsak mikrobiyotası adeta gizli bir organ gibi çalışmakta olup bu mikrobiyotanın yapısı beslenme, çevre, genetik, ilaç ve yaşam tarzının etkisine bağlı olarak değişebilmektedir.
- Obezite ve diyabet gibi kronik hastalıkların progresyonunda bir dizi başka çevresel ve genetik faktörlerle beraber bağırsak mikrobiyotasının da önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır.
- Beslenme şekli ve türü, mikrobiyotadaki belirli bakterileri ve onların metabolik işlevlerini zenginleştirerek mikrobiyota yapısını etkileyen ana faktör olarak ortaya çıkmaktadır.
- Benzer şekilde son yapılan araştırmalarda da, aralıklı açlık da dahil olmak üzere diyet değişikliklerinin, bağışıklık sistemini ve vücut metabolizmasını iyileştirecek şekilde bağırsak mikrobiyotasını değiştirmede önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasındaki bu olumlu değişikliğin, beyaz yağ dokusunu “kahverengileşme veya bejleşme” olarak bilinen bir süreçle daha yoğun şekilde mitokondrinin olduğu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek vücut yağ kompozisyonunu etkilediği ve bunun da enerji harcamasını artırmaya ve obezite gelişimini azaltmaya yardımcı olduğu bulunmuştur.
- Ramazan orucunun bağırsak mikrobiyomu üzerindeki spesifik etkisi henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Ülkemizde yapılan bir pilot çalışmada, Ramazan orucunun sonunda mikrobiyal zenginliğin önemli ölçüde arttığı ortaya konmuş ancak filogenetik çeşitlilik açısından önemli farklılıklar tespit edilmemiştir.
- Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada Ramazan ayında oruç tutanlarda bağırsak mikrobiyotasının önemli ölçüde yeniden şekillendiği görülmüş ve özellikle bütirik asit üreten Lachnospiraceae'nin miktarının artması Ramazan orucunun sağlık üzerindeki etkilerine yönelik mekanik bir açıklama sağlayabileceği rapor edilmiştir.
- Fareler gibi model organizmalarda yapılan çalışmalar, insanlardaki bulguları desteklemekte ve oruç tutulduğunda bağırsak mikrobiyotasında meydana gelebilecek önemli değişiklikleri vurgulamaktadır.
- Son zamanlarda, aralıklı açlığın sağlıklı farelerde bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirdiği ve günlük açlık aralığının uzunluğunun önemli bir etki faktörü olduğu bulunmuştur.
- İnsan tükürük mikrobiyotası, ağız yüzeylerinden dökülen bakterileri araştırmak için önemli bir non-invaziv yaklaşım olarak görülmektedir. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada Ramazan ayında oruç tutan 64 obez bireyin tükürük mikrobiyotası incelenmiş ve Ramazan sonunda öncesine göre Candidatus Saccharibacteria/TM7 filumunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilmiştir. Ancak bu değişikliğin önemi şu an için bilinmemektedir.

8.2. Ramazan orucu ve gen ekspresyonu

- Günümüzde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin genlerin ekspresyonunu etkileyebildiği iyi bilinmektedir. Özellikle kronik hastalıkların oluşumu üzerinde bu etkiler ortaya çıkabilmektedir.

- Diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin bu etkisi histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla ortaya çıkmaktadır.
- Son yıllarda Ramazan orucunun epigenetik etkileri konusunda da çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ramazan ayında özellikle uyku paterninde, gece uykusunun kaybolması ve uyku süresinin kısalması gibi belirgin değişiklikler olabilmektedir. Sirkadyen ritimdeki bu bozulmaya bağlı olarak özellikle 'CLOCK' gen ekspresyonunda değişiklikler oluşabilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, Ramazan ayına göre öncesi dönemde CLOCK gen ekspresyonunun sabah saatlerinde akşama göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Ramazan ayındaki CLOCK gen ekspresyonundaki bu değişiklik glukoz homeostazisi ve insülin sekresyon paterninde olumsuz yönde değişikliğe neden olabilmektedir. Bunun yanında aynı çalışmada kortizol tarafından upregüle edilen birçok önemli genden biri olan dual spesifik fosfotaz geninin mRNA düzeylerinin sabah ve akşam ortalama değerlerinin Ramazan öncesi döneme göre arttığı ancak diurnal ritminin korunduğu tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar Ramazan ayında, gece saatlerinde uzun süre ayakta ve uyanık kalmanın potansiyel olumsuz etkilerini göstermektedir.
- Ramazan orucunun antioksidan ve metabolizmayı kontrol eden genler üzerindeki etkisi açısından yapılan başka bir çalışmada ise obez ve kilolu kişilerde sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında Ramazan orucunun TFAM, SOD2, and Nrf2 gibi antioksidan genleri up-regüle ettiği ve SIRT3 gibi metabolizmayı kontrol eden genleri ise down-regüle ettiği gösterilmiştir.
- Bu sonuçlar, Ramazan orucunun anti-inflamatuar ve antioksidan düzenleyici genlerin gen ekspresyonlarını iyileştirdiğini ve diyabetik olmayan obez bireylerde oksidatif strese ve onun metabolik olumsuz bozukluklarına karşı koruyucu bir etki yaratabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Li, G., et al., Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell metabolism*, 2017. 26(4): p. 672-685. e4.
2. Ozkul, C., M. Yalinay, and T. Karakan, Structural changes in gut microbiome after Ramadan fasting: a pilot study. *Beneficial Microbes*, 2020. 11(3): p. 227-233.
3. Junhong Su, Yueying Wang, Xiaofang Zhang, Mingfu Ma, Zhenrong Xie, Qiuwei Pan, Zhongren Ma, and Maikel P Peppelenbosch Remodeling of the gut microbiome during Ramadan-associated intermittent fasting *Am J Clin Nutr*. 2021 May; 113(5): 1332–1342.
4. Li, L., et al., The effects of daily fasting hours on shaping gut microbiota in mice. *BMC microbiology*, 2020. 20: p. 1-8.
5. Ajabnoor, G.M., et al., Ramadan fasting in Saudi Arabia is associated with altered expression of CLOCK, DUSP and IL-1alpha genes, as well as changes in cardiometabolic risk factors. *PLoS One*, 2017. 12(4): p. e0174342.
6. Madkour, M.I., et al., Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019. 155: p. 107801.

BÖLÜM 9. DİYABETLİLERDE AÇLIĞIN PATOFİZYOLOJİSİ

9.1. Glisemik kontrol

- Sağlıklı bireylerde gıda alımı sonrası insülin salgılanır ve bu etki ile glukoz periferik dokularda kullanılırken kas ve karaciğerde glukojenez başlar, karaciğerde glukojenoliz ve glukoneogenez baskılanır. Yani karaciğerden perifere glukoz çıkışı durur.
- Gıda alımının kesilmesinden birkaç saat sonra kan glukoz seviyeleri düşmeye başlar ve insülin salgısı azalır. Bunun sonucunda glukagon ve epinefrin gibi kontr-insülinler hormonlar aktif hale gelir.
- Glukoz metabolizması glukojenoliz ve glukoneojenez yönüne kayar, karaciğerden kana glukoz çıkışı artar, kastaki glukojen depoları kullanılmaya başlar. Gıda alımının kesilmesinden 12-36 saat içinde karaciğerdeki glikojen depoları boşalır, adipoz dokuda lipoliz artarak daha fazla yağ asidi ve gliserol kana karışmaya başlar. Serbest yağ asitleri karaciğere geçerek enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere ketoasitlere okside olur. Aynı yağ asidi oksidasyonu kas hücrelerinde de PPAR-alfa etkisiyle artar.
- Diyabetli hastalarda diyabetin tipine göre insülin, glukagon eksikliği, insülin direnci, kullanılan ilaçların insülin ve glukagon üzerine değişen etkileri nedeniyle açlığa fizyolojik cevapta değişkenlikler olabilir.
- Tip 2 diyabetin erken döneminde insülin direnci etkisiyle açlığa olan metabolik cevapta artış ve kilo kaybı, insülin direncinde ve metabolik parametrelerde düzelmeler beklenebilirken, insülin eksikliğinin ön plana çıktığı ileri dönemlerde ve tip 1 diyabette farklı cevaplar alınabilir.
- Açlıkta hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda insülin eksikliği/insülin direnci neticesinde artan glukoneojenez ve glukojen depolarında artmış yıkım görülür. Buna ilaveten özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ketogenezde artış olur. Bu durum artmış ketoasidoz riskine sebep olurken, glukagonun yeterli salgılanmaması da bu hastalarda hipoglisemiye yetersiz cevaba ve hipogliseminin tehlikeli boyutlara ulaşabilmesine neden olabilir.
- Ayrıca Ramazan ayında oruç tutan diyabetli hastaların bozulmuş uyku düzeni HPA aksında aktivasyona, diurnal ritmin bozulmasına, ghrelin artışı, leptin ve adiponektin düzeylerinde azalma gibi durumlara ve sonuçta yeme davranışında değişikliklere, insülin direnci ve glisemide artışa sebep olabilir.
- Bunların neticesinde diyabetli hastalar için Ramazan Orucu bazı risklerde artışa sebep olan bir durum olarak karşımıza çıkar. Bu riskler hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, dehidratasyon ve gün içi kısıtlı sıvı alımına bağlı artmış tromboz riskidir.
- Epidemiology of Diabetes and Ramadan (EPIDIAR) çalışması, Ramazan öncesi periyoda göre, Ramazan ayında oruç tutan tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi görülme oranının 4.7 kat , tip 2 diyabetli hastalarda ise 7.5 kat arttığını göstermiştir.
- Tip 1 diyabetli hastalarda aynı zamanda hipoglisemiye cevaben yeterli glukagon salınımının olmaması da hipoglisemik periyodun daha da ağırlaşmasına sebep olabilir. Yine özellikle bazı tip 1 diyabetlilerde ve ileri tip 2 diyabetlilerde olan otonomik nöropati ve hipoglisemi ilişkili otonom yetmezlik (HAAF) nedeniyle hipoglisemiyi hissedememe ve hipoglisemiye yetersiz otonom cevap hipoglisemik tabloyu daha da ağırlaştırabilir.
- Ramazan orucu sırasında ağır hipoglisemi sıklığının tip 1 diyabetlilerde 3 kat, tip 2 diyabetlilerde ise 5 kat arttığı bilinmektedir.

- Yine önemli bir başka problem olan ağır hipergliseminin tip 1 diyabetli hastalarda 3.2 kat, tip 2 diyabetli hastalarda ise 5 kat daha fazla görüldüğü raporlanmıştır. İftar-sahur arası yeme kompozisyonunun değişmesi, antidiyabetik ilaçların azaltılması ve hastanın hipoglisemi korkusuyla fazla yemesi buna yol açan ana sebeplerdir.
- Diyete uyumun azalması, insülin dozlarının aşırı geri çekilmesi, sıvı kaybı, eklenen enfeksiyonlar gibi ek komorbiditeler, diyabetik ketoasidoza zemin hazırlar. Uzamış açlıkta artan yağ asidi oksidasyonu ve ketogenez bu riski arttırabilir.
- Özellikle yaz aylarında, sıcak ve kuru coğrafik bölgelerde yaşayan diyabetli hastalarda gün içerisinde yeterli sıvı tüketilememesi ve aşırı terleme, kontrolsüz glisemi neticesi üriner glukoz atımına bağlı osmotik sıvı kaybı gibi durumlar dehidratasyona zemin hazırlayabilir. Diyabet ve insülin direnci prokoagülan bir durum olduğundan dehidratasyon varlığı tromboz riskini arttırabilir. Serebral venöz sinüs trombozları ve retinal ven oklüzyonları bildirilmiştir.

9.2. Glisemik variabilite

- Yakın zamanda 'continuous glucose monitoring' (CGM) ve 'flash glucose monitoring' (FGM) sistemlerinin gelişmesiyle, Ramazan ayında tutulan orucun hem sağlıklı hem de diyabetli bireylerde kan şekeri seyri üzerine etkisini inceleyen araştırmalar yapılmıştır.
- Bir CGM çalışmasında Ramazan ayında oruç tutan, insülin kullanmayan 33 tip 2 diyabetli bireyin glukoz değişkenliği incelenmiş olup Ramazanın erken dönemlerinde, Ramazan öncesine göre 'mean amplitude of glycaemic excursions' (MAGE) artışı gözlemlenmiştir (p=0.006). Ancak bu fark Ramazan'ın ilerleyen günlerinde ve Ramazan sonrasında ortadan kalkmıştır.
- En yüksek değişkenlik ikiden fazla oral antidiyabetik ajan kullananlarda ve sulfonilüre grubu ajanları kullananlarda gözlemlenmiştir. 'Coefficient of variation', 'time in range', 'time in hyperglycaemia', veya 'time in hypoglycaemia' gibi farklı glukoz değişkenlik parametrelerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır.
- 50 tip 2 ve 6 tip 1 diyabetli hastada yapılan bir başka CGM çalışmasında glisemik kontrol parametrelerinde Ramazan öncesi ve sırasında önemli bir fark saptanmamıştır. Yüksek veya düşük glukoz piklerinde, öglisemik, hipoglisemik ya da hiperglisemik geçen zamanda belirgin farklılıklar saptanmamıştır. Ancak belirgin şekilde bireysel ve bireylerarası değişkenlikler tespit edilmiştir.
- İftar sonrası karbonhidrattan zengin beslenme ile ilişkilendirilebilecek hızlı glukoz yükselmeleri tespit edilmiştir. Bu çalışmanın subgrup analizlerinde hiperglisemik ya da hipoglisemik açıdan en riskli tedavinin insülin tedavisi olduğu ve bunu sulfonilürelerin izlediği belirlenmiş olup bunun dışındakilerde, metformin alanlarda ya da tedavi almayanlarda belirgin bir olumsuzluğa rastlanmamıştır.
- 112 tip 1 ve tip 2 diyabetli hastanın alındığı bir çalışmada ise Ramazan orucunun açlık kan şekeri üzerine olumlu etkisi saptanmış olsa da aralıklı açlık diyetlerinin tip 2 diyabetli hastalarda etkilerinin incelendiği yedi büyük çalışmanın metaanalizinde bu tür beslenmenin normal diyete göre diyabetli hastalarda kilo kaybı açısından anlamlı fark yarattığı ancak HbA1c, kan basıncı ve lipid profili üzerine anlamlı değişiklikler yapmadığı saptanmıştır.

- Ramazan ayında mevsime ve coğrafik lokalizasyona göre açlık süresi değişkenlik gösterir. Oruç bitiminde, iftar ve sahur olarak iki ana öğün alınsa da çoğunlukla aralarda da atıştırmalar olmaktadır.
- Beslenme zamanlarının değişimi yanında besinlerin kompozisyonu da çoğunlukla değişmekte, karbonhidrat ve doymuş yağ oranları önceki döneme göre genellikle artış göstermektedir. Bu durumlar diyabetli hastalarda glisemik dengede olumsuz etkiler yaratabilir.
- Öğün zamanlarının ve içeriklerinin değişimi dışında uyku paternindeki değişikliklere bağlı diurnal ritmin değişmesi, günlük harcanan enerjinin azalması da benzer şekilde diyabetik hastada glisemik dengeyi etkileyebilir.
- Yine çalışmalar diyabetli hastalarda Ramazan orucunda medikal tedavi uyumunun azaldığını göstermiştir. Dahası, hipoglisemi deneyimi yaşayan diyabetli hastaların bir kısmında hipoglisemi korkusuyla aşırı yeme davranışı da gözlemlenmiştir.
- EPIDIAR (2001), CREED (2010) ve DAR-MENA (2019) çalışmaları geçtiğimiz 20 yılda Ramazan orucunun tip 2 diyabetli hastalar üzerine etkilerini gözler önüne seren önemli gözlemsel çalışmalardır.
- Bu çalışmalar sonrası Ramazan ayında oruç tutmak isteyen hastalar düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk olarak gruplandırılabilmiş, kültürel ve demografik farklılıkların Ramazan'da diyabet üzerine olan etkileri belirlenebilmiş, orucun diyabet seyri ve akut ve kronik komplikasyonları üzerine olan seyri gözlemlenebilmiş, hipertansiyon ve dislipidemi gibi komorbid durumların üzerine olan etkileri izlenebilmiştir.
- Çalışmaların arasında geçen 20 yıla yakın süreçte değişen hasta özellikleri, yeni tedavi stratejileri ve komorbid durumlara tedavide vurgunun artması, hastaların Ramazan dönemini önceye kıyasla biraz daha güvenli geçirdiğini göstermiştir. Buna, IDF ve lokal kılavuzlara bağlı olarak sağlık çalışanı farkındalığının artışı ve hasta eğitiminin de büyük katkıları olduğu aşikardır.
- Ancak hipoglisemi sıklığı geçtiğimiz yıllara rağmen düşme eğilimi gösterse de halen hipoglisemi Ramazan'da oruç tutan hastalarda majör sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan yeni dönem çalışmalar, diyabetik ketoasidoz riskinin; artan farkındalık, hasta eğitimi ve yeni jenerasyon tedaviler sonucunda son yıllarda Ramazan öncesine göre belirgin farklılık göstermediği, kardiyovasküler hastalık ve inme sıklığında çok belirgin artış saptanmadığı, böbrek fonksiyonlarında çok anlamlı değişiklikler olmadığı da gözler önüne sermektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev* 2017;18(Suppl 1):25–33.
- 2.Al-Arouj, M., et al., Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*, 2010. 33(8): p. 1895-902.
- 3.Salti, I., et al., A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*, 2004. 27(10): p. 2306-11.
- 4.Bottini, P., et al., Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes*, 1997. 46(5): p. 814-23.
- 5.Saadatnia M, Zare M, Fatehi F, Ahmadi A. The effect of fasting on cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Neurol Res* 2009; 31: 794-798.
- 6.ALGHADYAN AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol*1993; 25: 394-398.

7. Aldawi, N., et al., Initial increase in glucose variability during Ramadan fasting in noninsulin-treated patients with diabetes type 2 using continuous glucose monitoring. *Libyan J Med*, 2019. 14(1): p. 1535747.
8. Lessan, N., et al., Glucose excursions and glycaemic control during Ramadan fasting in diabetic patients: Insights from continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Metab*, 2015. 41(1): p. 28-36.
9. Al-Hariri M, Khan S, Albaker W, Al Malik W. Impact of Knowledge and Practice on Fasting Blood Glucose Levels among Diabetics During Ramadan Fasting *J Epidemiol Glob Health*. 2019 Dec;9(4):288-293
10. Borgundvaag E, et al. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):902-911.
11. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care* 2010;33:1895–902.
12. Lessan N, Saadane I, Alkaf B, Hambly C, Buckley AJ, Finer N, et al. The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2018;107:54–61.
13. Bahijri S, Borai A, Ajabnoor G, Abdul Khaliq A, AlQassas I, Al-Shehri D, et al. Relative metabolic stability, but disrupted circadian cortisol secretion during the fasting month of Ramadan. *PLoS ONE* 2013;8.
14. Pinelli NR, Jaber LA. Practices of Arab American patients with type 2 diabetes mellitus during Ramadan. *J Pharm Pract* 2011;24:211–5.
15. Lee JY, Wong CP, Tan CSS, Nasir NH, Lee SWH. Type 2 diabetes patient's perspective on Ramadan fasting: a qualitative study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5
16. Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, Zagar A, Tahbaz A, Jabbar A, et al. Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). *Diabet Med* 2015;32:819–28.
17. Hassanein M, Al Awadi FF, El Hadidy KES, Ali SS, Ehtay A, Djaballah K, et al. The characteristics and pattern of care for the type 2 diabetes mellitus population in the MENA region during Ramadan: An international prospective study (DARMENA T2DM). *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:275–84.
18. Hassanein MM, Hanif W, Malek R, Jabbar A. Changes in fasting patterns during Ramadan, and associated clinical outcomes in adults with type 2 diabetes: A narrative review of epidemiological studies over the last 20 years. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb;172:108584
19. Beshyah SA, et al. Ramadan fasting and diabetes 2019: The year in review. *Diabetes Res Clin Pract* . 2021 Feb;172:108593.

BÖLÜM 10. RAMAZAN VE DİYABET EĞİTİMİ

- Diyabet tedavisi; insülin, oral anti-diyabetik (OAD), beslenme, fiziksel aktivite, kendi kendine glukoz izlemi gibi birliktelikten oluşmaktadır. Ramazan ayında oruç tutmanın, potansiyel olarak beslenme alışkanlıklarını, günlük fiziksel aktiviteyi, uyku düzenini, glisemik kontrolü, vücut ağırlığını ve lipid profilini etkilediği bilinmektedir. Oruç tutan diyabetli hastalarda bu dengenin bozulması sonucunda hastaların hipoglisemi, ketoasidoz, tromboz ve dehidratasyon gibi çok ciddi komplikasyonlarla karşılaşması olasıdır. Oruç tutacak diyabetli hastaların sağlıklarının korunması iyi bir sağlık kontrolüyle olabilir; güvenli bir şekilde oruç tutma sorumluluğu kazanmaları için de yapılandırılmış eğitim almaları gerekmektedir. Birçok çalışmada Ramazan öncesinde sağlık profesyonelleri tarafından, hipoglisemi ve hipergliseminin riskleri ve glisemik kontrolün sağlanması yönünde eğitim verilmesi gerektiği vurgulanmış olup bu eğitimin diyabetlilerde öz bakımı iyileştirebildiği, Ramazan öncesi gereksinimlerin daha iyi anlaşılmasını sağladığı, oruç tutma sırasında ciddi komplikasyon geliştiğinde orucunu ne zaman sonlandırması gerektiğine karar verebilmesini sağladığı ve yaşam tarzı değiştirme konusunda etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Dini bilgiler ile diyabet uygulamaları arasında kalan diyabetli bireyin eğitimi planlanırken sağlık profesyonellerinin ve din otoritelerinin diyabetli hastalara yönelik farkındalık geliştirmeleri önemlidir. Bu nedenle eğitim hem sağlık profesyonellerine hem de diyabetlilere yönelik “Ramazan odaklı yapılandırılmış eğitim” şeklinde olmalıdır. Bu eğitimin amacı Ramazan’da oluşabilecek riskler konusunda farkındalık yaratmak ve bu riskleri önleyecek ya da en aza indirecek stratejiler geliştirmektir. Eğitim bu konuda deneyimli ve bilgili sağlık profesyonelleri tarafından basit, ilgi çekici ve kültürel faktörler dikkate alınarak verilmelidir. Diyabet eğitimleri grup eğitimi ya da bireysel eğitim şeklinde verilebilir. Eğitim, en sık ve tehlike içeren durumlar olan hipoglisemiyi ve diyabetin akut komplikasyonlarından olan diyabetik ketoasidozu içermeli ve ayrıca insülin ve OAD kullanımı, kan glukoz izleminin önemini ve keton bakmanın önemini içermelidir. Bu eğitimler oruçtan 6-8 hafta öncesi başlamalı, oruçtan hemen önce ise; insülin, OAD dozlarını ve saatlerini, beslenme programının içeriğini, sıvı alımını ve glisemik takiplerinin değerlendirilmesini içermelidir. Yine bireyin Ramazan boyunca metabolik kontrole göre sağlık profesyoneliyle irtibatta olması önerilmelidir.

10.1. Risk değerlendirmesi

- Diyabetli hastaların Ramazan’dan 6-8 hafta öncesinde risk değerlendirmesi yapılarak bireye uygun planlamalar gözden geçirilmelidir. Çok yüksek risk grubunda olan diyabetlilere oruç tutmamaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

10.2. Kan şekeri izlemi

- Kan şekeri takibi diyabet yönetiminin temelini oluşturmaktadır. Eğitimlerin temeli glukoz ölçümünün, sağlığın güvenlik ve devamlılığı açısından önemini içermelidir. Parmak delme ve vücuttan kan çıkması orucu bozar düşüncesinin yaygın olması, diyabetli bireylerde glisemik kontrolü engellemektedir. Ayrıca kan şekeri ölçümü yaparsa hipoglisemi ataklarını tespit edeceği için orucu bozma düşüncesi nedeni ile takip sıklığını azaltmaktadır. Oysa ki sık izlem

hastalarda hipoglisemik atakların sıklığını ve şiddetini azaltarak orucun güvenle tutulmasını sağlamaktadır.

10.3. Hipoglisemi ve hiperglisemi yönetimi

- Özellikle son üç ay içerisinde ciddi hipoglisemi atakları var ise, hissedilemeyen hipoglisemi ve tedavi edilmesine rağmen düzelmeyen inatçı hipoglisemi atakları oluyorsa oruç tutmanın yüksek riskli olduğu hastaya belirtilmelidir. Yine önceki yıllardaki oruç deneyimi ve bu sürede hipoglisemi ataklarının deneyimlenip deneyimlenmediği de görüşmelerde sorulmalı ve hipoglisemi ataklarını daha önce deneyimleyen hastalar için de orucun tutulması yüksek riskli kabul edilmelidir. Hipogliseminin oluşumunda, yaşanan coğrafyanın, orucun tutulduğu mevsimin, özellikle sıcaklık ve sürenin uzunluğunun da etkili olduğu mutlaka vurgulanmalıdır. Özellikle hipoglisemi geliştiğinde hızla orucu bozarak karbonhidrat alması gerektiği belirtilmelidir. Bilhassa akşam iftar sonrasındaki kontrolsüz beslenmeye, insülin ve OAD dozlarının azaltılmasına, dehidratasyona ve oruç stressine bağlı olarak kan şekeri yükselebilmekte ve ketoasidoz tablosuna kadar durum ilerleyebilmektedir. Bu nedenle eğitimler beslenmenin kontrolünü, sıkı kan şekeri takibini ve idrar ketonu bakmanın önemini mutlaka içermelidir.

10.4. İlaç tedavisi (İnsülin ve OAD) yönetimi

- Hastaların almakta oldukları (diyabet ve diyabet dışı) ilaçlar gözden geçirilerek, ilaç dozu, türü ve saati ayarlanmalıdır. Ramazan ayında hedef kan glukozuna ulaşmak için OAD ve insülin dozu ayarlaması, oruç süresi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Pompa kullanımının oruç esnasında esnek tedaviye neden olduğu için ideal olduğu fakat bazal insülin dozunun takip eden hekimle karar verilerek azaltılması gerektiği eğitimlerde bireye hatırlatılmalıdır.

10.5. Egzersiz planlaması

- Egzersizin hipoglisemi ve dehidratasyona neden olabileceği, özellikle iftara yakın saatlerde ağır egzersizlerden kaçınılması gerekliliği, ayrıca egzersiz sırasında veya sonrasında kendilerini iyi hissetmezlerse kan şekerini kontrol etmelerinin önemli olduğu vurgulanmalıdır. Ramazan süresince akşamları kılınan Teravih Namazı da uzun sürdüğü için yoğun egzersiz sayılmaktadır. Bu konuda da hastaların hipoglisemi riskine karşı dikkatli olmaları konusunda eğitimde vurgu yapılmalıdır.

10.6. Beslenme planlaması

- Ramazan'da hazırlanan sofralar, kan şekeri düzeyini etkileyecek şekilde bol çeşitli, yüksek düzeyde karbonhidrat ağırlıklı olmaları nedeniyle potansiyel risk oluşturabilirler. Bu konuda uzman bir diyetisyen tarafından planlanmış beslenme programının oluşturulması kan şekeri ve kilo kontrolü sağlanması ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca Ramazan sonunda kutlanan Ramazan Bayramı döneminde karbonhidrat tüketimi belirgin bir şekilde arttığı için hastalara bayram öncesinde, bu dönemde oluşabilecek hiperglisemi riskine karşı da bilgi verilmelidir.

- Sonuç olarak, oruç tutmak isteyen diyabetli bireyin, Ramazan'da yaşayabileceği riskleri en aza indirmek ve yönetebilmek adına, Ramazan öncesinde diyabet ekip üyelerinden (takibini yapan hekimi, diyabet eğitim hemşiresi ve diyabet diyetisyeni) danışmanlık alması gerekmektedir. Hekim ve diğer diyabet ekibinin Ramazan'da oruç tutacak diyabetlinin risk değerlendirmesini yaparak, bireysel eğitim programı hazırlamaları ve Ramazan öncesi, sırası ve sonrası dönemde hastaların tedaviye bağlı kalmalarının önemini vurgulamaları önemlidir.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation (İDF) Diabetes and Ramadan Practical Guidelines 2021-ISBN:978-2-930229-99-7
2. Olgun N, Kanadalı KA, Sazak Y. Ramazan ve diyabet. Hemşirelik Forumu Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon, ISSN 1301-9880, Cilt 12 – Sayı-1, Ocak - Haziran 2020: 41-46.
3. Farid D, Rosenberg E, Bartlett G. Importance of education in managing type 2 diabetes during Ramadan. Canadian Family Physician. 2014;60(6):508-10. (Erişim Tarihi: 16 Şubat 2022).
4. Chamsi-Pasha H, Aljabri KS. The diabetic patient in Ramadan. Avicenna Journal of Medicine. 2014;4(2):29-33. (Erişim Tarihi: 16 Şubat 2022).
5. Beshyah S, Benbarka M, Sherif I. Practical management of diabetes during Ramadan fast. Libyan Journal of Medicine. 2007;2(4):185-9. (Erişim Tarihi: 16 Şubat 2022).
6. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. Diabetes care. 2010;33(8):1895-902. (Erişim Tarihi: 15 Şubat 2022).
7. Khalil AB, Beshyah SA, Abu Awad SM, Benbarka MM, Haddad M, Al-Hassan D, et al. Ramadan fasting in diabetes patients on insulin pump therapy augmented by continuous glucose monitoring: an observational real-life study. Diabetes technology & therapeutics. 2012;14(9):813-8. (Erişim Tarihi: 16 Şubat 2022).
8. Bajaj HS, Abouhassan T, Ahsan MR, Arnaout A, Hassanein M, Houlden RL, et al. Diabetes Canada position statement for people with types 1 and 2 diabetes who fast during Ramadan. Can J Diabetes. 2019;43(1):3-12.
9. Onur A, Caferoğlu Z, Hatipoğlu N. Ramazan Ayında Oruç Tutan Diyabetli Bireylerde Diyabetin Yönetimi. Turk J Diab Obes 2021;1: 59-67.
10. Hui E, Bravis V, Hassanein M, Hanif W, Malik R, Chowdhury T, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. Bmj. 2010;340(7761): 1407-1411. (Erişim Tarihi: 15 Şubat 2022).
11. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, Bebakar WMW, Jabbar A, Al-Madani A, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303-316.
12. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, Annabi FA, Eckel RH, Ba- Essa EM, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):1-14.

BÖLÜM 11. RAMAZAN'DA ORAL ANTİDİYABETİK TEDAVİ

Oruç tutmak isteyen diyabetli hastanın kullandığı oral antidiyabetik ilaçlar (OAD) oruçla ilgili potansiyel riskleri artırabilir. Bu nedenle tedavi dikkatlice gözden geçirilmeli ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Aşağıda halihazırda bulunan her OAD için Ramazan'da kullanım önerileri tek tek özetlenmiştir.

11.1. Metformin

- Tüm kılavuzların tip 2 diyabet (T2DM) tedavisinde ilk sırada önerdiği metformin en fazla kullanılan oral antidiyabetiktir.
- Karaciğerden glukoz çıkışını inhibe ederek etki gösteren metformin tek başına kullanıldığında kolay kolay hipoglisemiye neden olmaz. Bu özelliği ile oruç tutmak isteyen diyabetli bir hastada rahatlıkla kullanılabilir.
- Doz değiştirilmesi genellikle gerekmez. Ramazandan önce ilacı günde tek doz alanlarda Ramazan süresince iftar zamanı, günde 2 kez kullananlarda iftar ve sahurda, günde 3 doz alanlarda ise 2 tablet iftarda, 1 tablet sahurda kullanmak uygun olur.

11.2. Sulfonilüreler (SU)

- SU'lar, metforminden sonra T2DM için ikinci basamak tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu nedenle, bu düşük maliyetli etkili ilaç sınıfıyla ilgili çok sayıda kanıt ve deneyim bulunmaktadır.
- SU'lar, glukozdan bağımsız bir süreçte pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarır. Bu nedenle, diğer OAD'lere kıyasla hipoglisemi riski daha yüksektir. Bununla birlikte, bu risk, farklı reseptör etkileşimleri, bağlanma afiniteleri ve etki süreleri nedeniyle bu sınıftaki ilaçlar arasında farklılık gösterir.
- Glimepirid, gliklazid ve glipizid, modifiye salınım (MR) paternine sahip daha modern SU'lar olup bunlar hipoglisemi açısından daha uygun bir güvenlik profiline sahiptirler. Glibenklamid gibi geleneksel SU'lara göre çok daha fazla tercih edilirler.
- Çalışmalar, T2DM'li bireylerin gliklazid MR, gliklazid ve glimepirid gibi modern SU'ları Ramazan ayında güvenli bir şekilde kullanmaya devam edebileceğini göstermektedir. Bu sınıftaki glibenklamid gibi daha eski ilaçların Ramazan ayı boyunca kullanımından kaçınılmalıdır.
- Bu ilaçların iftarda kullanılmaları önerilir. Ramazan öncesi günde iki dozda kullanılan SU'ların da $\frac{1}{2}$ veya $\frac{3}{4}$ doza düşürülerek iftarda kullanılmaları daha uygun görülmektedir.

11.3. Kısa etkili insülin sekretagoları

- Repaglinid ve nateglinid gibi kısa etkili insülin sekretagoları, pankreas β hücrelerinden insülin sekresyonunu uyarırlar ve yemeklerden önce alınırlar. İki küçük gözlemsel çalışmada, Ramazanda repaglinid alanlarda hipoglisemi bildirilmemiştir, üçüncü bir çalışmada ise insülin glarjin veya glimepirid ile karşılaştırıldığında hipoglisemi oranlarında hiçbir fark görülmemiştir (6-8).

- Benzer şekilde, iki randomize çalışmada da glibenklamid ve glimepirid ile tedavi edilen bireylere benzer oranlarda düşük hipoglisemik olay insidansı, bildirilmiştir. Ramazan ayında nateglinid kullanımı bildirilmemiştir, ancak repaglinide göre daha hızlı bir başlangıç ve daha kısa etki süresine sahip olduğundan, hipoglisemi riskinin düşük olması beklenmektedir.
- İftar ve sahurdan önce alınabilmeleri, düşük hipoglisemi riski taşımaları ve etki sürelerinin kısa olması bu grup ilaçların ramazanda kullanımlarını çekici kılmaktadır.

11.4. Akarboz

- Polisakkaridlerin barsaklarda monosakkaridlere dönüşünü katalizleyen alfa-glukozidazı inhibe ederek karbonhidratların emilimini yavaşlatır ve insülin sekresyonunu düzenler.
- Flatulans yan etkisinin çok sık görülmesi nedeniyle günümüzde kullanımı azalmıştır. Ramazan'da kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma olmamasına karşın etki mekanizması nedeniyle Ramazan'da kullanılacak ise doz değişimine ihtiyaç yoktur.

11.5. Pioglitazon

- Pioglitazon, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör (PPAR)-y'yi spesifik olarak aktive ederek yağ, kas, karaciğer ve periferik doku hücrelerinin insülin duyarlılığını iyileştirir; ve özellikle yağ dokusunda glikoz alımını ve kullanımını artırır (13).
- İnsülin sekresyonunu arttırmadığından monoterapisi ile hipoglisemi riski çok düşüktür (14). Ancak, Pioglitazonun Ramazan ayında kullanımına ilişkin klinik veri sınırlıdır.
- Plasebo ile karşılaştırıldığında, pioglitazon erken, orta ve Ramazan sonrası dönemlerde glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirirken, hipoglisemiye yol açmadığı; ancak 3 kg civarında bir kilo artışına yol açtığı bildirilmiştir (15).
- Pioglitazon iftarda alınmalıdır. Bu ilacın optimal antihiperglisemik etkilerinin ortaya çıkması üç ayı bulabileceğinden, halihazırda kullanmayan hastalarda ramazana yakın zamanda bu ilaca geçilmemelidir (16).
- Kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (17).

11.6. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri

- GLP-1'i hızla metabolize eden DPP-4 enzimini bloke eden DPP-4 inhibitörleri dolaşımdaki GLP-1 seviyelerini arttırarak, insülin sekresyonunun glukoza bağımlı bir şekilde uyarılmasına yol açarlar (2).
- Halihazırda mevcut olan DPP-4 inhibitörleri, günde bir veya iki kez oral olarak uygulanan ve aç olmayan hastalarda düşük hipoglisemi riski ile en iyi tolere edilen antidiyabetik ilaçlardan biri olarak kabul edilmekte olup, sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptin içerir (12).
- Dört randomize kontrollü (18-21) ve beş gözlemsel çalışma (22-26), Ramazan ayında DPP-4 inhibitör tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini incelemiştir. Bunlarda sitagliptin ve vildagliptinin HbA1c etkinliği SU ile benzer bulunmuş iken çok daha az hipoglisemi saptanmıştır (26-28).

- Bu bulgular DPP-4 inhibitörlerini Ramazan ayında uygun tedavi seçenekleri haline getirmektedir. Bu ilaçlarda Ramazan ayı boyunca herhangi bir tedavi değişikliği gerekmez.

11.7. Sodyum glukoz co-transporter-2 (SGLT2) inhibitörleri

- Dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin'in aralarında bulunduğu SGLT2 inhibitörleri, OAD'lerin en yeni sınıfı olup, proksimal tübülde geri Emilimi azaltarak idrarda glukoz atılımını arttırıp kan glukozunu düşürürler (29).
- SGLT2 inhibitörleri glisemik kontrol yanı sıra hafif kilo kaybı da sağlarken monoterapide hipoglisemi riskleri düşüktür.
- Bu nedenle, Ramazan ayında oruç tutan T2DM'li bireyler için güvenli bir tedavi seçeneği olabilirler.
- Bununla birlikte, özellikle Ramazan ayında dehidratasyon önemli bir risk oluşturabilir. Loop diüretiği kullananlar, yaşlılar ve böbrek yetmezliği olanlarda dehidratasyona dikkat edilmelidir (30).
- SGLT2 inhibitörü kullanımı, kusma, ishal ve ACE inhibitörleri ve diüretikler gibi ilaçların kullanıldığı önemli hacim azalması durumlarında durdurulabilir (31).
- Son 5 yılda, SGLT2 inhibitörlerinin kullanımını değerlendiren pek çok çalışmanın sonuçlarına göre aşağıdaki önerilerde bulunulabilir:

1-Stabilizasyon için SGLT-2 inhibitörleri Ramazan'dan en az 2-4 hafta önce başlatılmalıdır. SGLT-2 inhibitörlerinin akşam yemeği (İftar) sırasında uygulanması tavsiye edilir. Ancak SGLT-2 inhibitörü tedavisine başlama endikasyonu kardiyovasküler veya renal koruma ise, Ramazan öncesi başlangıç daha düşük dozda yapılmalıdır.

2-İftar ile sahur arasındaki oruç tutulmayan saatlerde sıvı alımının artırılması tavsiye edilir.

3-SGLT-2 inhibitörleri, Ramazan boyunca tedavi değişikliği gerektirmez, ancak birden fazla ilaç kullanıyorsa, riskten kaçınmak için dozlar gözden geçirilmelidir.

4-Ramazan ayında oruç tutarken SGLT2 inhibitörleri kullanımı rutin güvenlik kurallarına uygun olmalıdır.

- Kısaca, SGLT2 inhibitörleri hipoglisemiye yol açmaz ve Ramazan'da doz ayarı gerektirmezler. Bu ilaçların iftarda kullanılmaları daha uygundur. SGLT2 inhibitörleri için güvenlik önlemlerine Ramazan'da da dikkat edilmelidir.

11.8. Çoklu antidiyabetik tedavi gören bireyler

- Birkaç farklı ve yeni glukoz düşürücü tedavinin mevcudiyeti, Ramazan ayında oruç tutan bireylerde de polifarmasiyi arttırmıştır.
- Hipoglisemi riski, özellikle birden fazla glukoz düşürücü tedavi alan bireylerin daha yaşlı olması ve birden fazla komorbiditesi olması nedeniyle artabilir.

- Gerçekten de, geniş, çok ülkeli, retrospektif gözlemsel CREED çalışmasında, çoklu tedavi alan grubun hipoglisemi geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- Prospektif bir çalışmada Ramazan ayında genel hipoglisemi insidansı (semptomatik ve kan şekeri ölçümü ile doğrulanmış) %16,3 bulunmuş olup en yüksek insidans insülin, SU ve diğer ajanlarda (%31,3) saptanmıştır.
- Hipoglisemi riski, bazal insülin + DPP-4 inhibitörleri + metformin kombinasyonu alanlarda ve dört veya daha fazla glukoz düşürücü tedavi alan bireylerde en yüksek saptanmıştır.
- Ayrıca, flaş sürekli glukoz izlemesi (FGM) uygulanan bir alt grupta, fiziksel olarak daha aktif olan bireylerin asemptomatik hipoglisemiye daha yatkın olduğu gösterilmiştir.
- Son zamanlarda, Ramazan ayında oruç tutan bireylerde hiperglisemik ve hipoglisemik oynamaları tahmin etmek için bir pedometre ve flaş sürekli glikoz izleme sistemi ve uygulamalı yapay zeka (AI) ve makine öğrenme modellerinden gelen veriler geliştirilmiştir. Bu prognostik modeller gelecekte risk sınıflandırmalarında ve ilaç tavsiyelerinde çok faydalı olabilir. Ramazan ayında oruç tutan bireylerin glisemik profil verilerinin toplanabileceği bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- CRATOS çalışması, DPP-4 inhibitörü olan veya olmayan, kanagliflozin ve metformin kullananların, DPP-4 inhibitörü olan veya olmayan metformin ve SU kullananlara kıyasla daha düşük hipoglisemi riskine sahip olduğunu göstermiştir.
- Daha yakın zamanda yapılan ORION çalışmasında, Ramazan ayında oruç tutan ve oral ajanlarında (%74'ü metformin, %47'si DPP4i, %45'i SU ve %24'ü SGLT2i) veya bazal insülinlerinde herhangi bir ayarlama yapılmayan T2DM'li bireylerde çok düşük bir genel hipoglisemi insidansı bildirilmiştir.
- Birden fazla antidiyabetik ajan kullanan bireylerde hipoglisemi riskini kullanan ilaçlar, diyabet süresi, böbrek fonksiyonları, Ramazan öncesi glisemik kontrol ve diğer komorbiditelerin varlığı gibi pek çok faktör belirlemektedir. Sürekli glukoz ve aktivite izlemi yapan YAPAY ZEKA tabanlı algoritmalar kullanan tedaviler, iyi doz ayarlaması, ve bireyselleştirilmiş tedaviler ile optimal sonuçlar elde edilebilir.

11.9. DEĞERLENDİRMELER VE ÖNERİLER

1. Çoklu antidiyabetik ajan kullanan birçok kişide uzun süreli diyabet, çoklu komorbiditeler ve böbrek yetmezliği vardır. Bu nedenle, Ramazan ayında oruç tuttuklarında hipoglisemi riski daha yüksektir.
2. Ramazan ayında oruç tutan 3 veya daha fazla antidiyabetik ajan kullanan T2DM'li bireyler, Ramazan'dan önce diyet, yaşam tarzı ve ilaç dozu değişiklikleri konusunda danışmanlık ve kapsamlı tavsiye almalıdır.
3. Özellikle hem insülin hem de SU kullananlar olmak üzere 3 veya daha fazla ilaç kombinasyonu kullanan kişilerde hipoglisemi riski artar. Bu hastalarda gerek SU gerekse insülin dozları düşürülmeli, zamanlaması ayarlanmalı, hatta gerekirse kesilmesi düşünülmelidir.
4. Ramazan ayında oruç tutan ve birden fazla antidiyabetik ajan kullanan diyabetli kişilerde hipoglisemi riskini azaltmak için yapay zeka aracılığıyla sürekli glukoz izleme ve aktivite izleme dahil daha yeni teknolojilerden yararlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1-Mafauzy, M., Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002. 58(1): p. 45–53.
- 2-Godinho, R., et al., The place of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapeutics: A “me too” or “the special one” antidiabetic class? *J Diabetes Res*, 2015. 2015: p. 1–28.
- 3-Al-Arouj, M., et al., The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The VIRTUE study. *Int J Clin Pract*, 2013. 67(10): p. 957–63.
- 4-Aravind, S., et al., Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: A five-country observational study. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27(6): p. 1237–42.
- 5-Belkhadir, J., et al., Muslims with non-insulin dependent diabetes fasting during Ramadan: Treatment with glibenclamide. *BMJ*, 1993. 307(6899): p. 292–5.
- 6-Bakiner, O., et al., Repaglinide plus single-dose insulin glargine: A safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. *Acta diabetologica*, 2009. 46(1): p. 63–5.
- 7-Sari, R., et al., The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res*, 2004. 30(2): p. 169–77.
- 8-Cesur, M., et al., A comparison of glycemic effects of glimepiride, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007. 75(2): p. 141–7.
- 9-Anwar, A., et al., An open label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. *Med J Malaysia*, 2006. 61(1): p. 28–35.
- 10-Mafauzy, M., Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002. 58(1): p. 45–53.
- 11-Drucker, D.J. and M.A. Nauck, The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006. 368(9548): p. 1696–705.
- 12-Al-Arouj, M., et al., Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2010. *Diabetes Care*, 2010. 33(8): p. 1895–902.
- 13-Quinn, C.E., et al., Thiazolidinediones: Effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*, 2008. 153(4): p. 636–45.
- 14-Papanas, N., et al., Pioglitazone: A valuable component of combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Exp Opin Pharmacother*, 2011. 12(10): p. 1457–61.
- 15-Vasan, S., et al., A double-blind, randomized, multicenter study evaluating the effects of pioglitazone in fasting Muslim subjects during Ramadan. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2006. 26: p. 70–6.
- 16-Ibrahim, M., et al., Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2015. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015. 3(1): p. e000108.
- 17-Ibrahim, M., et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/ EASD consensus. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001248. doi:10.1136/bmjdr-2020-001248
- 18-Al Sifri, S., et al., The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomised trial. *Int J Clin Pract*, 2011. 65(11): p. 1132–40.
- 19-Aravind, S.R., et al., Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomized, pragmatic study. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28(8): p. 1289–96.
- 20-Hassanein, M., K. Abdallah, and A. Schweizer, A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The STEADFAST study. *Vasc Health Risk Manag*, 2014. 10: p. 319–25.
- 21-Malha, L.P., et al., Glycemic effects of vildagliptin in patients with type 2 diabetes before, during and after the period of fasting in Ramadan. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014. 5(1): p. 3–9.
- 22-Al-Arouj, M., et al., The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The VIRTUE study. *Int J Clin Pract*, 2013. 67(10): p. 957–63.
- 23-Devendra, D., et al., Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract*, 2009. 63(10): p. 1446–50.
- 24-Halimi, S., et al., Experience with vildagliptin in type 2 diabetic patients fasting during Ramadan in France: Insights from the VERDI study. *Diabetes Ther* 2013. 4(2): p. 385–98.
- 25-Hassanein, M., et al., Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the VECTOR study. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27(7): p. 1367–74.

- 26-Shete, A., et al., Vildagliptin vs sulfonylurea in Indian Muslim diabetes patients fasting during Ramadan. *World J Diabetes*, 2013. 4(6): p. 358–64.
- 27-Lee, S.W., et al., Strategies to make Ramadan fasting safer in type 2 diabetics: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(2): p. e2457.
- 28-Loh, H.H., et al., Comparative studies of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vs sulphonylurea among Muslim Type 2 diabetes patients who fast in the month of Ramadan: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*, 2016. 10(3): p. 210-9.
- 29-Haas, B., et al., Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: Focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes*, 2014. 4: p. e143.
- 30-Hassanein, M., et al., Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. 126: p. 303-316.
- 31-Bajaj, H.S., et al., Diabetes Canada position statement for people with types 1 and 2 diabetes who fast during Ramadan. *Canadian journal of diabetes*, 2019. 43(1): p. 3-12.
- 32-Jabbar, A., et al., CREED study: Hypoglycaemia during Ramadan in individuals with Type 2 diabetes mellitus from three continents. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017. 132: p. 19-26.
- 33-Elhadd, T., et al., Incidence of hypoglycaemia in patients with type-2 diabetes taking multiple glucose lowering therapies during Ramadan: the PROFAST Ramadan Study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2018. 17(2): p. 309-314.
- 34-Bashir, M., et al., A pilot study using flash continuous glucose monitoring in patients with type-2 diabetes on multiple anti-diabetic agents during Ramadan. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018. 12(6): p. 965-968.
- 35-Hassanein, M., et al., Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS). *International journal of clinical practice*, 2017. 71(10): p. e12991.
- 36-Hassanein, M., et al., Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: the observational ORION study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020.

BÖLÜM 12. RAMAZAN'DA İNSÜLİN VE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTİ TEDAVİSİ

12.1. İnsülin Kullanımı

- Çeşitli insülin preparatlarını kullanan Tip 2 diyabetli bireyler, Ramazan ayında oruç tutmak istedikleri zaman, gerekli değerlendirmeler yapıldıktan sonra, eğer oruç tutmalarına engel tıbbi bir durum yoksa; medikal beslenme tedavisi, fiziksel aktivite durumu ve uygun tedavi rejimi düzenlendikten sonra oruç tutabilirler.
- İnsülin kullanan hastalarda en önemli sorun gün içinde, uzamış açlık sırasında olası hipoglisemi gelişimidir. Hipoglisemi riski nedeniyle Ramazan'da insülin tedavi rejimlerinde düzenleme yapılabilir ve daha az hipoglisemi riski olan insülinler tercih edilebilir.
- Özellikle uzun etkili bazal insülin rejimleri ile yapılan çalışmalar, Tip 2 diyabetli bireylerde oruca bağlı açlık sürelerinde hipoglisemi oranlarının oldukça düşük olduğunu ve ciddi hipoglisemi riskinin pek de fazla olmadığını göstermiştir.
- Ülkemizde bu konuda yapılan ve insülin glarjin U100 kullanılmış olan öncü iki çalışmada, Cesur ve ark.ları %10 oranında hafif hipoglisemi bildirirken, Bakiner ve ark.ları hipoglisemik olay olmadığını bildirmişlerdir.
- Çalışmalarda oruç tutmayan diyabetli bireylerle, tutanlar arasında karşılaştırma yapılmış ve her iki çalışmada da hipoglisemi oranları her iki grup için benzer oranlarda bulunmuştur.
- İnsülin detemir ile yapılmış bir çalışmada detemir sahurda, premiks insülin iftarda verilmiş ve bir grubun tedavisi oruç düzenine göre düzenlenirken, diğer gruba mevcut standart tedavileri verilmiştir. Tedavisi düzenlenen grupta anlamlı oranda daha az hipoglisemi görülmüştür.
- Oruç sırasında insülin kullanımında, özellikle daha karmaşık insülin rejimleri kullanıldığında, hipoglisemi riski artmaktadır. Yapılan çalışmalarda analog insülinlerle daha az hipoglisemik atak yaşandığı görülmüştür ve bu nedenle klasik insan insülinlerinin analog insülinlere çevrilmesi önerilmektedir. Yeni jenerasyon bazal insülinler ile yapılan çalışmalarda da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. ORION çalışması, 11 farklı ülkede, 64 ayrı merkezde, Ramazan'da oruç tutan 493 diyabetli bireyle yapılmış prospektif bir çalışma olup bu hastalar glarjin U300 ile tedavi edilmişlerdir.
- Bu bireylerde glarjin U300 ile hipoglisemi riski düşük bulunmuştur. İnsülin degludec ve insülin degludec/aspart karışımının değerlendirildiği küçük bir başka Ramazan çalışmasında da hipoglisemi oranı oldukça düşük saptanmıştır.
- Her iki çalışmada da bildirilen hipoglisemiler hafif şiddette olup ciddi hipoglisemi bildirilmemiştir. Daha kapsamlı bir başka çalışmada ise Ramazan'da oruç tutan tip 2 diyabetli bireylerde bifazik insülin aspart 30 ile insülin degludec/aspart karşılaştırılmış, degludec/aspart kullananlarda %62 oranında daha az hipoglisemi görülürken, yine ciddi hipoglisemi ve nokturnal hipoglisemi oranları da çok belirgin düşük bulunmuştur.
- Kısa etkili insülinlerin ve premiks insülinlerin kullanıldığı çalışmalar da vardır. NPH insülini bazal insülin olarak alan Tip 2 diyabetli bireylere iftar ve sahurda 2 doz şeklinde ayrı gruplar olarak insülin lispro ve regüler insan insülinin verildiği bir çalışmada, lispro grubunun hipoglisemi sıklığının daha az olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada insülin lispro miks 25 ile miks insan insülini 30/70 karşılaştırılmış ve hipoglisemi oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmada insülin lispro miks 25 ile daha iyi bir kan şekeri ayarı sağlanmıştır. İnsülin lispro miks 50 ile miks insan insülini 30/70'in kıyaslandığı bir başka çalışmada da hipoglisemi oranları benzer bulunmuştur.

- Ramazan ayı boyunca oruç tutmak isteyen ve tıbbi olarak bir sakıncası bulunmayan insülin kullanan Tip 2 diyabetli bireyler Ramazan ayı henüz başlamadan, 4-6 hafta içinde mutlaka değerlendirilmelidir.
- Özellikle hem böbrek hem de karaciğer yetersizliği, hipoglisemi riskini artırıp süresini de uzatabileceği için böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır.
- Hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli, kişisel özelliklerine göre hedefler belirlenmeli, iftar ve sahurdaki beslenme düzenine göre insülin doz ve tedavi şekli, yapacağı egzersizin zamanı ve düzeyi konusunda eğitim verilmelidir.
- Ramazan öncesi ve Ramazan süresince kendi kendine glisemi takibi konusunda bir plan çizilmeli ve hastanın takip eden hekime mevcut kan glukoz ayarı ve olası hipoglisemiler konusunda bilgilendirme yapması sağlanmalıdır.
- Tip 2 diyabetli bireylerde Ramazan'da insülin olarak bazal insülinlerin kullanımı özellikle güvenli oluşları nedeniyle tercih edilir. Orta etkili NPH, uzun etkili detemir ve glarjin U100, ultra uzun etkili degludec ve glarjin U300 bazal insülin olarak kullanılabilir.
- Mümkünse NPH insülin gibi insan insülinleri analog insülinlerle değiştirilmelidir. Orta, uzun, ultra uzun olması fark etmeksizin bazal insülinlerin tercihen iftarda tek doz olarak verilmesi uygundur.
- Analog insülinlerde %15-30 oranında, NPH insülinde %25-50 oranında doz azaltılması önerilir.
- İnsülin rejimi eğer iki doz şeklinde kullanılıyorsa, sabah dozunu iftara kaydırmak, akşam dozunu sahurda vermek önerilmelidir. Sahurda verilen dozda %50 azaltma yapılması gerekir.
- Hızlı etkili insülinler aspart, glulisin ve lispro ile kısa etkili regüler insan insülini de oruç sırasında kullanılabilir. Regüler insan insülinin hızlı etkili analog insülinlere çevrilmesi uygundur.
- Hızlı ve kısa etkili bolus insülinlerde öğlen dozunu kaldırmak ve yine sabah dozunu iftarda, akşam dozunu sahurda %25-50 oranında azaltarak vermek tercih edilir.
- Premiks insülinler bifazik insülin aspart 30, miks insan insülini 30/70, lispro miks 25, lispro miks 50 için de düzenleme yapılmalıdır. Yine analog insülinleri tercih etmek gereklidir. Günde tek doz kullanılıyorsa iftarda normal dozun verilmesi, günde iki doz uygulanıyorsa sabah dozunu iftara kaydırıp akşam dozunun sahurda %25-50 oranında azaltılarak yapılması, günde üç doz şeklinde veriliyorsa öğlen dozunun kaldırması, sabah dozunun iftarda aynı dozda, akşam dozunun sahurda %25-50 oranında azaltılarak uygulanması doğru olur. Yeni jenerasyon karışım insülin olan degludec/aspart'ı iftarda tek doz olarak vermek iyi bir tercihtir. Bu durumda doz azaltılmasına gerek yoktur. İkili dozlaşma tercih edilirse sahurda verilen dozda %25-30 oranında doz azaltılması uygun olur.
- İnsülin kullanan Tip 2 diyabetli bireylerde akılcı oral antidiyabetik kombinasyonları yapmak hem insülin ihtiyacını azaltabilir, hem de iyi regülasyona yardımcı olur. Ramazan öncesi dönemde ilaç düzeni belirlenip ayarlama yapılırsa, insülinlerin oral antidiyabetiklerle kombinasyonu hipoglisemi riskini de azaltabilir. Özellikle daha az hipoglisemi riskine sahip bazal insülin uygulamalarına geçmeye imkan tanır. Bu kombinasyonlarda en çok tercih edilen ilaç metformindir (1). DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 analogları da insülin ile kombinasyonda tercih edilebilir.

12.2. GLP-1 Reseptör Agonistleri Kullanımı

- Bu grup ilaçların hipoglisemi yapma etkisi nispeten düşüktür ve bu nedenle potansiyel olarak oruç tutanlarda güvenli ilaçlardır. Kombinasyona yatkın ilaçlar oldukları için tek başlarına veya diğer ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılabilirler.
- Ramazan'da eksenatid ile yapılmış çok kapsamlı bir çalışma olmamakla beraber yapılan küçük çaplı çalışmalarda hipoglisemi riskinin düşük olduğu görülmüştür. Liraglutid ile daha geniş çaplı çalışmalar vardır. 'The Treat 4 Ramadan Trial' bunların içinde en önemli olanıdır ve metformine eklenen liraglutid ile sulfonilüre karşılaştırılmıştır. Liraglutid ile daha iyi glisemik kontrol ve daha düşük hipoglisemi riski gibi olumlu etkiler yanı sıra belirgin kilo kaybı sağlanması önemli avantajlar olarak bulunmuştur.
- Sonuçta, Tip 2 diyabetli bireylerde Ramazan ayında liraglutid kullanımı makul bir seçenek olarak ele alınmaktadır. Bununla beraber Ramazan ayında gastrointestinal sistem sorunları daha sık ortaya çıkabileceğinden, oruç tutan bir hastayı olumsuz etkileyebilecek yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.
- Diğer bir GLP-1 reseptör agonisti liksisenatid de Ramazan'da uygun şekilde kullanılacak bir ilaç olarak öne sürülmektedir. Bir çalışmada Ramazan'da bazal insüline eklendiği zaman düşük hipoglisemi oranı ile etkin bulunmuştur. Sabit liksisenatid insülin kombinasyonu oruç sırasında uygun bir tedavi seçeneği olabilir.
- Ülkemizde de kullanımda olan liraglutid, eksenatid, liksisenatid, dulaglutid ve henüz bulunmayan semaglutid ve uzamış salınımlı eksenatid Ramazan'da kullanılabilir olan GLP-1 reseptör agonistleridir.
- Ramazan'da oruç sırasında GLP-1 reseptör agonisti kullanacak Tip 2 diyabetli bireyler birlikte başka ilaç kullanınsın veya kullanmasın mutlaka Ramazan'ın 4-6 hafta öncesinde değerlendirilmelidir ve ilaç tolere edilebiliyorsa kullanılmalıdır.
- Mide bulantısı, kusma, ishal veya ortostatik hipotansiyon varsa ilaç dozu azaltılır veya kesilir. Ramazan'dan önceki 4 hafta içinde veya Ramazan sırasında başlanması önerilmez. Liraglutid ve liksisenatid Ramazan öncesiyle aynı dozda kullanılmalıdır ve iftarda alınmalıdır. Eksenatid sabah dozu iftarda, akşam dozu sahurda alınmak üzere aynı kalmalıdır. Daha uzun etkili ajanlar her zaman alınabilir.
- Tüm ilaçlar için Ramazan'dan önce uygun şekilde doz titrasyonu en az 2-4 haftalık sürede yapılır ve başka tedavi değişikliği yapılması gerekmez.

Tablo-12.1.Ramazan’da oruç tutacak olan Tip 2 diyabetli bireyler için insülin ayarlama ve değişiklik önerileri

İnsülin Tipi	Öneriler
<p>Bazal</p> <p>*Detemir, Glarjin U100, Degludeg, Glarjin U300</p> <p>*Nötral protamin Hagedorn (NPH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tercih edilen seçenekler; dozu %15 ila %30 azaltmayı düşünün • Daha uzun etkili bazal analoglara geçmeyi düşünün veya dozu %25 ila %50 oranında düşürün
<p>Hızlı Etkili</p> <p>*Aspart, Glulisin, Lispro</p> <p>Kısa Etkili</p> <p>*Regüler insan insulini</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tercih edilen seçenekler; sabah dozunu iftarda alın, doz değişikliği yapmayın, sahurdaakşam dozunu %25 ila% 50 azaltarak alın, öğle yemeği dozunu kaldırın • Regüler insan insülininden hızlı etkili insülin analoglarına geçmeyi düşünün
<p>Premiks Karışım İnsülinler</p> <p>*Premiks bifazik insulin aspart, Miks insan insülini 30/70, Lispro miks 25, Lispro miks 50</p> <p>Yeni Jenerasyon Karışım İnsülin</p> <p>* Degludec/Aspart</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mümkünse, hasta ve anti-diyabetik ajan özelliklerini göz önüne alarak alternatif bir rejime geçmeyi düşünün (bazal insülin, oral ajanlar, bazal insülin + GLP-1 reseptör agonisti kombinasyonu, bazal insülin +bir yemek zamanı bolus insülin veya her öğünde alınan bazal + bolus insülin) • Tercihan iftardatek doz olarak verin

Tablo-12.2.Ramazan’da oruç tutacak olan tip 2 diyabetliler için GLP-1 agonistlerinin kullanımıyla ilgili öneriler

GLP-1 Reseptör Agonistleri	Dozlar	Öneriler
Ekzenatid	5-10 µg/gün, günde 20 µg’a kadar	1- Ramazan öncesinde tolere edilen dozda değişiklik yapmaya gerek yoktur
Liraglutid	0.6-1.2 mg/gün, günde 1.8 mg’a kadar	2- Ramazan’dan önceki 4 hafta içinde ve Ramazan sırasında başlamayın
Dulaglutid	0.75-1.5 mg/hafta	3- Bulantı, kusma, ishal veya ortostatik hipotansiyonolduğu taktirde dozu azaltın, düzelmezse kesin
Liksisenatid	10-20 µg/gün	4- Ekzenatid uygulamasını iftar ve sahurda olmak üzere iki öğünde yapın
		5-Liraglutid ve Liksisenatid uygulamasını iftar yemeği öncesinde yapın
		6-Daha uzun etkili ajanlar her zaman uygulanabilir

KAYNAKLAR

- 1.Cesur M, Corapcioglu D, Gursoy A, Gonen S, Ozduman M, Emral R, Uysal AR, Tonyukuk V, Yilmaz AE, Bayram F, Kamel N. A comparison of glycemic effects of glimepiride, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(2):141-7. doi: 10.1016/j.diabres.2006.05.012.
- 2.Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Repaglinide plus single-dose insulin glargine: a safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. *Acta Diabetol.* 2009;46(1):63-5. doi: 10.1007/s00592-008-0062-7.
- 3.Shehadeh N, Maor Y; Ramadan Study Group. Effect of a new insulin treatment regimen on glycaemic control and quality of life of Muslim patients with type 2 diabetes mellitus during Ramadan fast - an open label, controlled, multicentre, cluster randomised study. *Int J Clin Pract.* 2015;69(11):1281-8. doi: 10.1111/ijcp.12695.
- 4.Diabetes and Ramadan. IDF-DAR Practical Guidelines 2021. DAR practical guidelines for healthcare professionals. Management of Type 2 diabetes when fasting during Ramadan. Bölüm 10, Sayfa: 203-243.<https://www.idf.org/our-activities/education/diabetes-and-ramadan/healthcare-professionals.html>
- 5.Altay M, Özkara A. Ramazan ayında diyabetli hastaların yönetimi. *Oruç ve Kanıta Dayalı Tıp.* Ankara Nobel Tıp Kitapevleri. 2020, Syfa:70-76.
- 6.Hassanein M, Akif Buyukbese M, Malek R, Pilorget V, Naqvi M, Berthou B, Shaltout I, Kumar Sahay R. Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: The observational ORION study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108189. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108189.
- 7.Kalra S. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart in Ramadan: A single center experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug;20(4):564-7. doi: 10.4103/2230-8210.180644.
- 8.Hassanein M, Ehtay AS, Malek R, Omar M, Shaikh SS, Ekelund M, Kaplan K, Kamaruddin NA. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec/insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;135:218-226. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.027.
- 9.Akram J, De Verga V, Ramadan Study Group. Insulin lispro Lys(B28), Pro(B29) in the treatment of diabetes during the fasting month of Ramadan. *Diabet Med.* 1999;16(10):861-6. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00164.x.
- 10.Mattoo V, Milicevic Z, Malone JK, Schwarzenhofer M, Ekangaki A, Levitt LK, Liong LH, Rais N, Tounsi H; Ramadan Study Group. A comparison of insulin lispro Mix25 and human insulin 30/70 in the treatment of type 2 diabetes during Ramadan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Feb;59(2):137-43. doi: 10.1016/s0168-8227(02)00202-4.
- 11.Hajjaji IM, Eshwihdi N, Barrowman N. Comparison of analog insulin mix 50:50 with human insulin mix 30:70 in persons with type 2 diabetes during Ramadan. *Int J Clin Pract.* 2019 Jun;73(6):e13348. doi: 10.1111/ijcp.13348.
- 12.Bajaj HS, Abouhassan T, Ahsan MR, Arnaout A, Hassanein M, Houlden RL, Khan T, Khandwala H, Verma S. Diabetes Canada Position Statement for People With Types 1 and 2 Diabetes Who Fast During Ramadan. *Can J Diabetes.* 2019 Feb;43(1):3-12. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.04.007
- 13.Pathan MF, Sahay RK, Zargar AH, Raza SA, Khan AK, Siddiqui NI, Amin F, Kalra S. South Asian Consensus Guideline: Use of GLP-1 analogue therapy in diabetes during Ramadan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(4):525-7. doi: 10.4103/2230-8210.98003.
- 14.Mudher Mikhael E. Effectiveness and Safety of Newer Antidiabetic Medications for Ramadan Fasting Diabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2016;2016:6962574. doi: 10.1155/2016/6962574.
- 15.Brady EM, Davies MJ, Gray LJ, Saeed MA, Smith D, Hanif W, Khunti K. A randomized controlled trial comparing the GLP-1 receptor agonist liraglutide to a sulphonylurea as add on to metformin in patients with established type 2 diabetes during Ramadan: the Treat 4 Ramadan Trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jun;16(6):527-36. doi: 10.1111/dom.12249.
- 16.Gad H, Hayat T, Al-Muhannadi H, Malik BR, Mussleman P, Malik RA. Efficacy and safety of the newer oral hypoglycemic agents in patients with T2DM during Ramadan: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108562. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108562.
- 17.Hassanein MM, Sahay R, Hafidh K, Djaballah K, Li H, Azar S, Shehadeh N, Hanif W. Safety of lixisenatide versus sulfonylurea added to basal insulin treatment in people with type 2 diabetes mellitus who elect to fast during Ramadan (LixiRam): An international, randomized, open-label trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:331-341. doi: 10.1016/j.diabres.2019.01.035.

BÖLÜM 13. RİSK SINIFLAMASI VE ÖNERİLER

- Diyabetli bireylerin Ramazan orucu sırasında karşılaşılabilecekleri başlıca riskler hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, dehidratasyon ve trombozudur.
- Ramazan ayında oruç tutmak isteyen diyabetik bireylere yapılacak klinik önerilerin bireyselleştirilmesi ve hastanın çok faktörlü değerlendirilmesi gerekir.
- Amerikan Diyabet Derneği (ADA) Ramazan ayında diyabet yönetimine ilişkin önerilerinde diyabetik bireyleri dört risk grubuna (çok yüksek risk, yüksek risk, orta risk ve düşük risk) ayırmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, Ramazan ve Diyabet (IDF-DAR) kılavuzunda ise düşük, orta ve yüksek risk grupları tanımlanmıştır.
- Bu kılavuzun amacı da ülkemizde, çok yüksek, yüksek, orta ve düşük risk gruplarına göre Ramazan orucundan önce değerlendirerek, diyabetik hastalara mevcut tıbbi durumlarına göre öneride bulunmaktır (Tablo 1). Bu kılavuzda yapılan öneriler ile diyabetli kişilerin Ramazan ayında oruç tutmalarına yardımcı olmalarını sağlarken komplikasyon riskini en aza indirmek hedeflenmektedir.
- Diyabet tipi, medikal tedavi, komorbiditelerin varlığı ve kişisel şartlar risk sınıflamasını belirleyen faktörlerdir. Risk sınıflamasından sonra hastanın kararı tıbbi öneri ile çelişebilir.
- CREED çalışmasında, doktorların %62,6'sının oruç yönetimi için kılavuzlara başvurmasına rağmen, en yüksek ve en düşük risk gruplarının oruç tuttuğu gün sayısının sadece 3 gün değiştiği saptanmıştır. Bu durumda hasta bilinçli olarak oruç tutmaya karar verdiğinde bireyselleştirilmiş bir yönetim planı geliştirilmelidir.

Tablo 13.1. Diyabetik hastalarda Ramazan orucu risk sınıflaması

Risk durumu	Öneriler
<u>Çok yüksek riskli</u> <ul style="list-style-type: none">• Kötü kontrollü Tip 1 DM (HbA1c >%9)• Oynak DM (sık hipo-hiperglisemi)• Hipoglisemi duyarsızlığı• Son 3 ay içerisinde ciddi hipoglisemi varlığı• Son 3 ay içerisinde akut makrovasküler olay, akut koroner sendrom, revaskülarizasyon (koroner bypass, koroner arter stenti, periferik arter stenti) inme, son 1 yıl içerisinde diyabetik ayak ülseri• Kırılgan kardiyovasküler hastalığı olan ¶• Child C karaciğer sirozu• Kronik böbrek hastalığı (GFR <30 ml/dk)• Son 3 ay içerisinde akut hiperglisemik acil durum yaşayan hastalar• Gebelik• Bozulmuş bilişsel fonksiyon ve demans• 70 yaş üstü düşkün hastalar• Otonom nöropati	Kesinlikle oruç tutmamalı

<u>Yüksek riskli</u> <ul style="list-style-type: none">• Kontrolsüz DM ((HbA1c >%9)• Tip 1 DM (HbA1c <%9)• Tekrarlayan hipoglisemi• Laktasyon• Kronik böbrek hastalığı (GFR 30-60 ml/dk)• 70 yaş üstü öz bakımını yapamayan hastalar• Sık hipoglisemi (≥2 olay/hafta) yaşayan hastalar (hafif- orta, nokturnal hipoglisemi)• Ağır fiziki güç gerektiren işlerde çalışma• Kompanse kronik karaciğer hastalığı• Proliferatif diyabetik retinopati	Oruç tutmamalı
<u>Orta riskli</u> <ul style="list-style-type: none">• Stabil kardiyovasküler hastalık• Orta derecede fiziki güç gerektiren işlerde çalışma• Semptomatik hipoglisemi (<2 olay/hafta)• Non-proliferatif diyabetik retinopati• Diyabet süresi >10 yıl olan hastalar	Oruç tutması sakıncalı olabilir (Hekim riskleri anlatır)
<u>Düşük riskli</u> <ul style="list-style-type: none">• İyi kontrollü DM (HbA1c <%7)• Hipoglisemi olmaması• İnsülin veya insulin salgılatıcı ajan kullanım gerekliliği olmayan hastalar• Kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonu olmayan hastalar• Diyabet süresi <10 yıl olan hastalar	Oruç tutabilir

¶Alper A.T, Akboğa M.K, Özcan K.S. et al. Recommendations for Ramadan fasting to patients with cardiovascular diseases; Turkish Society of Cardiology consensus report. Anatol J Cardiol 2021; 25(5):284-293.

KAYNAKLAR

- 1.Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. Diabetes Care 2010;33:1895–902.
- 2.Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O. et al. International Diabetes Federation (IDF), in collaboration with the Diabetes and Ramadan (DAR) International Alliance. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303-316.
- 3.Hassanein M, Afandi B, Ahmedani M.Y. et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. Diabetes Res Clin Pract. 2022;109:185.
- 4.Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, et al. Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). Diabet Med 2015;32:819–28.