

BÖLÜM 1

RAMAZAN VE DİYABET

İlkcan ÇERÇİ KOÇAR¹

GİRİŞ

Ramazan ayı İslam'da kutsal bir aydır ve bu ayda oruç tutulmaktadır. Oruç İslam'ın beş temel şartından biridir ve tüm sağlıklı yetişkin Müslümanlar için zorunludur. Ramazan ayı ay takviminin dokuzuncu ayına denk gelir ve zamanlaması yıldan yıla değişir. Ramazan ayında oruç tutmak, şafaktan gün batımına kadar oral/parantral ilaçlar, sigara dahil hiçbir şey yememeyi veya içmemeyi içerir ve dünyanın bazı bölgelerinde mevsimlere bağlı olarak bu süre 20 saate kadar çıkabilir. Geçerli muafiyetlere rağmen, gebeler, yaşlılar, diyabetes mellituslu (DM) bireyler de dahil olmak üzere komorbiditeye sahip hastalar gibi yüksek risk altında olduğu düşünülen kişilerde bile bu ay boyunca oruç tutmak için yoğun bir istek vardır (1).

Dünya nüfusunun %24'ü (1,8 milyar kişi) Müslümanlardan oluşmakta ve büyük bir kesimi de oruç tutmaktadır (2). Diyabet ve Ramazan Epidemiyolojisi (Results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan, EPIDIAR) çalışmasında 100 milyondan fazla Müslümanın Ramazan ayının yarısında oruç tuttuğu ve bu oranın tip 1 DM'li kişilerde yaklaşık %43, tip 2 DM'li kişilerde ise yaklaşık %79 olduğu gösterilmiştir (3).

Uzun süreli açlık, sadece iki temel öğünden oluşan beslenme ve düzenli kullanılması gereken ilaçların kullanılmaması ya da yetersiz kullanılması diyabetli bireylerde Ramazan ayı içerisinde hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz, hipotansiyon, dehidratasyon ve tromboz gibi pek çok komplikasyonun ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir (4).

NORMAL FİZYOLOJİ

Sağlıklı bireylerde, insülin düzeyi kan glukoz düzeylerine yanıt olarak yükselir, bu da karaciğer ve kasta glikojen sentezi yoluyla glukozun atılmasına ve gli-

1 Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hastanesi İç Hastalıkları AD.,
dr.ilkcan_33@hotmail.com

kojenoliz ve glukoneogenezin inhibisyonuna yol açar. Açlığın ilk birkaç saati içinde, glikoz seviyeleri düştükçe insülin salgısı baskılanır. Plazma glukoz seviyeleri fizyolojik aralığın 65–70 mg/dL (3,6–3,9 mmol/L) altına düştüğünde, kontregülatuar hormonlar olan glukagon ve epinefrin salgılanır. Glukagon ve epinefrin tarafından uyarılan hepatik glikojenoliz, kan glukoz düzeyini fizyolojik aralıkta tutmaya yarar. Açlık ilerledikçe, glukagon ve epinefrinde yükseliş artar, glikojenoliz ve glukoneogenez beraber glikoz metabolizmasını devam ettirirler. Hepatik glikojen seviyelerinin tükenmesi yaklaşık 12-36 saat sürer. Bunu takiben adipoz dokudaki yağ asitleri, hayati organ fonksiyonu için yakıt görevi gören keton cisimlerini oluşturmaya başlar. Tipik olarak, 12-36 saatlik açlıktan sonra, karaciğer glikojen depoları tükendiğinde, lipoliz ve serbest yağ asitleri ve gliserol üretimi ile sonuçlanan bir metabolik değişim meydana gelir. Kan dolaşımına salınan serbest yağ asitleri, ketonlar, beta-hidroksibutirat (β -OHB) ve asetoasetat üretmek için karaciğerde beta oksidasyona uğrar. Bunlar beyin, kas hücreleri ve diğer dokular tarafından enerji için kullanılır ve yağsız kas kütesinin korunmasına, vücut kompozisyonunun iyileştirilmesine, fizyolojik fonksiyonun optimize edilmesine ve yaşlanma ve hastalık süreçlerinin yavaşlatılmasına hizmet eder (5).

DIYABETTE ORUCUN DEĞİŞEN FİZYOLOJİSİ

Ramazan orucu, normal yeme yollarının yanı sıra uyku ve uyanıklık düzenlerinde büyük bir değişimi temsil eder. Oruçta beslenme düzenleri ve buna eşlik eden glikoz düzeyindeki değişiklikler, yiyecek ve içeceklerden mutlak uzak durma nedeniyle, oruç tutulmayan günlerden ve diğer yaygın oruç biçimlerinden önemli ölçüde farklıdır (6,7). Bunun, sıvı ve enerji dengesinde, çeşitli homeostatik ve endokrin süreçlerdeki meydana gelen değişikliklerle birlikte fizyoloji için önemli etkileri vardır. Diyabetli kişilerde glukoz homeostazi üzerindeki etkiler özellikle önemlidir. Oruç tutma süresi fizyolojik değişiklikleri etkiler ve özellikle Ramazan'ın daha uzun yaz günlerine denk geldiği zaman önemlidir. Yemek saatleri, içeriği ve uyku saatlerindeki büyük değişikliklerle birlikte Ramazan ayında aktivite düzenlerinde de değişiklikler mevcuttur. İstirahat metabolizma hızında önemli değişiklikler görülmesi de hem gündüz hem de genel aktivite azalır (6,8). Oruç sırasındaki değişiklikler sirkadiyen ritmi etkileyebilir ve epigenetik çalışmalar, Ramazan ayında sirkadiyen ritmi kontrol eden genlerde meydana gelen değişiklikleri göstermiştir (9). Bu değişiklikler kortizol dahil bazı hormonları etkileyebilir bu da insülin duyarlılığı-

nı ve dolayısıyla glikoz seviyelerini etkileyebilir. Gündüz oruç saatleri ilerledikçe, karbonhidratlardan ana yakıt kaynağı olarak lipitlere kademeli bir geçiş olur. Bu, insülin eksiklikleri ile birlikte, diyabetli kişilerde aşırı glikojen yıkımına ve glukoneogenezin artmasına neden olabilir. İftarda ve sonrasında çok miktarda yemek yemek, kan şekeri düzeylerinin daha da yükselmesine neden olabilir (4).

Diyabetin çeşitli tipleri vardır. Bunlar, tip 1 (T1) diyabet, tip 2 (T2) diyabet, gestasyonel diyabet gibi yaygın formlara ek pankreas hastalıklarına bağlı diyabet, kistik fibrozis ilişkili diyabet, gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) gibi daha az yaygın formları içerir. Diyabetin geniş spektrumu, oruç tutmaktan kaynaklanan geniş bir risk spektrumu olacağı anlamına gelir. Bu nedenle, sunulan dini ve klinik tavsiyenin bireyselleştirilmesi ve hastanın çok faktörlü değerlendirilmesi gerekecektir (10).

Ramazana hazırlanan hastalar, tedavilerinde kendi istekleriyle veya sağlık uzmanlarının tavsiyesi üzerine değişiklik yapabilirler. Pek çok Müslüman hastanın, kendilerine oruç tutmamalarının tavsiye edilebileceği endişesiyle sağlık bakımına yaklaşmadığı bilinmektedir. Ramazan öncesi yetersiz hazırlık, başlangıçtaki uygun olmayan kontrol, yeme düzenindeki değişiklikler, uyku-uyarıklık döngüleri nedeniyle oruç tutmayla ilişkili stres, oruç tutma deneyimini olumsuz etkileyebilecek faktörlerdir (11). Açlık ve diyabetle ilişkili potansiyel riskler, hipoglisemi ve hiperglisemi ile kendini gösteren glisemik kontrol bozukluğu ve diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS), böbrek yetmezliği, dehidratasyon ve buna bağlı hipotansiyon ve tromboz gibi metabolik acil durumlardır. Ayrıca, kan basıncı ve lipid profilleri gibi kardiyometabolik faktörler de Ramazan orucundan etkilenebilir. T1 diyabetli hastalardan, Ramazan öncesi kötü kontrolü olanlarda ketoasidozda bir artış vardır. Hastaneye yatış gerektiren şiddetli hipoglisemi, Ramazan ayında T1 diyabetli hastalarda 4,7 kat ve T2 diyabetli hastalarda 7,5 kat artmıştır. Ketoasidozu olan/olmayan şiddetli hiperglisemi insidansının tip 1 ve tip 2 DM'li bireylerde sırasıyla 3 ve 4,4 kat artışa neden olduğu saptanmıştır (3). Bunlardan yola çıkarak, DM'li bireylerde oruç zamanlarında hipoglisemi ve hiperglisemi riskleri en önemli sorunlar olarak karşımıza çıkar (12).

Oruç tutmak isteyen diyabet hastalarının, Ramazan'ın başlangıcından en az 6-12 hafta önce şeker takipleri ile birlikte bir Ramazan öncesi değerlendirmeye katılmaları tavsiye edilir. Risk sınıflandırması amacıyla değerlendirme sırasında dikkate alınacak faktörler diyabet tipi, devam eden diyabet tedavisi, diyabet

kontrol derecesi, hipoglisemi için bireysel eğilim, öz yönetimde yeterlilik, önceki Ramazan deneyimi, diyabet komplikasyonlarının varlığı gibi faktörlerdir. Kılavuzlar yüksek veya çok riskli olarak sınıflandırılan T1 diyabetli veya insülin kullanan T2 diyabetli hastalar ve gebeler için oruç tutulmamasını tavsiye ediyor. EPIDIAR çalışması, bu tavsiyelere rağmen, T1 diyabetlilerin yaklaşık %40'ının oruç tutmaya devam ettiğini, hastaların sadece yarısının oruçla ilgili herhangi bir danışmanlık veya tavsiye aldığını göstermektedir (3).

Sağlık uzmanlarının doğru tavsiyesi ve desteğiyle, T2 diyabetli birçok kişi Ramazan ayında güvenli bir şekilde oruç tutabilir. Risk sınıflandırması, Ramazan ayında oruç tutmak isteyen diyabetli bireylere rehberlik etme sürecinde önemli bir adımdır (10).

Ramazan ayında tedavi oruç tutan diyabetli hastalarda risk kategorilerine göre planlanmalıdır (13). (tablo 1).

Tablo 1. Diyabetli hastalarda risk sınıflaması
Çok yüksek risk: oruç tutmak önerilmez
Ramazandan önceki 3 ay içinde şiddetli hipoglisemi.
Açlık plazma glukozu >300 mg/dL veya gliko hemoglobin (HbA1c) > %10
Tekrarlayan hipoglisemi veya hipoglisemi bilinçsizliği öyküsü.
Ramazandan önceki 3 ay içinde diyabetik acil durum.
Akut hastalık.
Yoğun fiziksel aktivite gerçekleştirme.
Gebelik.
Kronik diyaliz.
Önemli demans veya bilişsel eksiklikleri olan hastalar.
Yüksek risk: oruç tutmamayı tercih edebilir
Orta derecede hiperglisemi (ortalama kan şekeri 150–300 mg/dL (8,3–16,7 mmol/L) veya HbA1c 64–86 mmol/mol (%8–10))
Önemli mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar.
Yalnız yaşamak ve insülin veya sülfonilürelerle tedavi olmak.
Kalp yetmezliği, felç, malignite, böbrek yetmezliği gibi ek risk faktörleri sunan komorbid durumları olan hastalar
> 75 yaş
Orta risk: dikkatli bir şekilde oruç tutmayı seçebilir
Yaşam tarzı müdahalesi, metformin, tiazolidindion (TZD), inkretin bazı tedaviler, sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri* ve/veya kısa etkili insülin sekretagoglari ile tedavi edilen komplikasyonsuz ve HbA1c <64 mmol/mol (%8) tip 2 diyabetli kişiler.
Düşük risk: oruç tutmayı seçebilir
Yaşam tarzı müdahalesi, metformin, TZD ve/veya inkretin bazı tedavilerle tedavi edilen komplikasyonsuz ve HbA1c <53 mmol/mol (%7) tip 2 diyabetli kişiler.
*Özellikle sıcak nemli ortamlarda dehidrasyon ve postural hipotansiyon riskini azaltmak için izin verilen saatlerde yeterli hidrasyon konusunda teşvik edilerek.

TEDAVİ

CREED çalışması, oruç tutmak için yüksek riskli veya çok yüksek riskli olarak kabul edilen T2 diyabetli hastaların, Ramazan öncesi yapılandırılmış eğitim aldıktan sonra başarılı bir şekilde oruç tutmayı başardıklarını göstermiştir (14). Bu hastaların hipoglisemi riskinde önemli bir azalma (%81) mevcuttur (15).

T1 diyabet hastalarında, insülin dozlarının ayarlanması, diyet tavsiyesi, hasta eğitimi ve kan şekerinin kendi kendine izlenmesinin (SMBG), hastaların majör komplikasyonlar olmadan oruç tutmasını sağladığını gösterilmiştir (16). Dünyanın bazı yerlerinde yaygın bir yanlış anlama olması nedeni ile Ramazan ayında kan şekeri testinin orucu bozmadığı konusunda hastaları bilgilendirmek önemlidir. SMBG kullanımı, özellikle daha uzun oruç saatleri veya daha sıcak iklime sahip bölgelerde, hipoglisemi riski yüksek olanlarda daha sık izlemeye ihtiyaç duyularak Ramazan ayında kişiselleştirilmelidir. Açlık sırasında, özellikle insülin veya insülin sekretagoları kullananlarda kan şekeri düzenli olarak izlenmelidir. Tüm hastalar hipoglisemi semptomları konusunda eğitilmelidir ve hipoglisemi, hiperglisemi, dehidratasyon veya akut hastalık semptomlarının ortaya çıkması ve kan şekeri seviyesinin <70 mg/dL ($<3,9$ mmol/L) veya >300 mg/dL ($>16,6$ mmol/L) olması durumunda orucun durdurulması sağlanmalıdır (13).

Tıbbi beslenme tedavisi, kayıtlı bir diyetisyen veya beslenme uzmanı tarafından sağlanmalı ve sağlıklı beslenme davranışları ilkelerini, hipoglisemi önleyici yöntemleri, uygun porsiyon alımını içermelidir. Ramazanda tüketilen yiyecekler karbonhidrat bakımından daha yüksek olma eğiliminde olduğundan, stratejiler porsiyon kontrolünü ve yemekten sonra olası fiziksel aktiviteyi içermelidir (17).

Bireyin diyabet tedavisi için aldığı ilaç türü, Ramazan ayında oruç tutmanın yol açabileceği potansiyel riskleri etkiler ve bu nedenle tedavi planı oluşturulurken dikkatli olunması gerekir.

Metformin, akarboz, tiazolidindionlar (TZD'ler), Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA'lar) ve Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri gibi antidiyabetik ilaçlar, glikoza bağımlı bir şekilde çalışır ve genellikle hipoglisemi için düşük riske sahiptir. Bu ilaçlar genellikle Ramazan ayında herhangi bir doz değişikliği gerektirmez. Çalışmalar ayrıca kısa etkili insülin sekretagolarının Ramazan ayında kullanım için güvenli olduğunu göstermiştir (18). Ramazan boyunca iftar ve sahur yeme düzenine uyum sağ-

lamak için normal üç öğün yemek dozunun yeniden dağıtılması tavsiye edilir. Sağlık uzmanları ayrıca modern Sülfonilüreler (SU'lar) gibi ilaçların biraz daha yüksek hipoglisemi riski taşıdığına farkında olmalı ve bunu Ramazan öncesi değerlendirmede hesaba katmalıdır. Çalışmalar modern SU'ların (glimpirid, glüklazid ve glüklazid modifiye salım) etkinliğini göstermiştir ve bunların kullanımı tercih edilmektedir (19).

Metformin, uzun bir güvenlik ve etkinlik geçmişine sahiptir ve tip 2 diyabetin yönetimi için tek başına veya kombinasyon halinde birinci basamak ilaç olmaya devam etmektedir. Genellikle Ramazan ayında doz değişikliği tavsiye edilmez, hipoglisemi için düşük riske sahiptir (13).

Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2i) daha düşük hipoglisemi riski ve böbrek güvenliği dahil olmak üzere Ramazan ayında SGLT2i sınıfının güvenliğini göstermiştir. Bununla birlikte, özellikle uzun aç kalma saatlerinin ve diyabetik ketoasidoz riskinin olduğu sıcak iklimlerde, hidrasyon ve postural hipotansiyon riski hakkında tavsiyelerde bulunulmalı Ramazan öncesi dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Aç kalmayı seçen ve SGLT2i kullanan tüm hastalar için iyi olmadığına keton testi yapılması gerekir (20). Hastalar, izin verilen saatlerde ekstra sıvı içmeye teşvik edilmelidir ve özellikle kusuyorsa veya normal kan şekeri seviyelerinde bile pozitif ketonlar varsa, ne zaman aç kalmaları gerektiği konusunda net talimatlara sahip olmalıdır. Genellikle SGLT2i'ye Ramazan sırasında veya hemen öncesinde yeni bir ilaç olarak başlanmaması ve hastaların bu ilaçlara Ramazan başlamadan önce alışması tavsiye edilmektedir. Yaşlı hastalar, böbrek yetmezliği olanlar, hipotansif hastalar veya diüretik kullananlar Ramazan için oruç tutmayı planlıyorlarsa dikkatli olmalı ve SGLT2i kesmeyi veya azaltmayı düşünmelidirler. SGLT2i'ler Ramazan'dan en az iki hafta ila bir ay önce başlatılmalıdır. SGLT2i'lerin akşam yemeği (İftar) sırasında uygulanması tavsiye edilir (10,13, 21).

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti endojen inkretin hormonlarının işlevini taklit eden ve glukozu bağımlı insülin salınımı ile kan glukozunu azaltan ilaçlardır. Glukagon sekresyonunun azalmasına ve glukoz alımının artmasına neden olabilirler ayrıca mide boşalmasını geciktirebilir ve merkezi etkilerle tokluk merkezini uyarabilirler (22). GLP-1RA ajanları, düşük hipoglisemi riski ve kilo verme etkisi ile glisemik kontrolü iyileştirmede etkilidir. GLP-1RA, Ramazan ayı boyunca güvenliğini ve etkililiğini göstermiştir. GLP-1RA'nın mide bulantısı ve kusma gibi dehidrasyon riskini artıran etkileri en yaygın yan etkileridir. Bu nedenle, GLP-1RA'ya oruçtan en az 4-8 hafta

önce başlanmalı, tolere edilen doza titrasyon ile Ramazan başlangıcından önce ulaşılmış olması önerilir. GLP1 RA'ların monoterapi olarak hipoglisemi için düşük riski temsil ettiği kabul edilir, ancak SU'lar veya insülin ile kombinasyon halinde hipoglisemi potansiyeli olabilir (10).

DPP4 inhibitörleri, hipoglisemiyi en aza indirmek için zorunlu bir ihtiyacın olduğu durumlarda metformine ek bir seçenek olarak önerilmektedir. DPP4 inhibitörleri ağırlık açısından nötrdür ve düşük hipoglisemi riskine sahiptir ancak SU ile kombine edildiğinde hipoglisemi riski %50 artar. Genel olarak, Ramazan ayında monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak DPP4 inhibitörünün dozunda herhangi bir değişiklik gerekli değildir (23-25).

Tiazolidindion kullanımı hipoglisemi ile ilişkili değildir ve özellikle hipogliseminin büyük bir risk olduğu Ramazan ayında oruç tutan hastalarda metformine ek seçeneklerden biri olarak önerilir. Ek olarak, TZD, maliyetin dikkate alınmasının önemli bir sorun olduğu düşük orta gelirli ülkelerde çekici bir seçenektir. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda TZD'den kaçınılmalıdır.(13)

Sülfonilüreler yaygın olarak kullanılır, ancak Ramazan ayında büyük bir endişe kaynağı olan hipoglisemi riskini artırdığı bilinmektedir. Glipizid, glimepirid ve gliklazid gibi yeni nesil SU'lar, daha düşük hipoglisemi riski ile ilişkilidir ve bu nedenle Ramazan'da alınması daha güvenlidir (26). İftar daha büyük öğün olma eğiliminde olduğundan ve daha yüksek bir glisemik indeks ile karakterize edildiğinden, gliklazid alan hastaların sabah dozunu yarıya indirmelerini ve normal dozu akşam almalarını önerilir. Hastalar sabahları daha büyük bir doz ve akşamları daha küçük bir doz alıyorsa, gliklazid dozları değiştirilmelidir. Hipoglisemi riskini en aza indirmek için Ramazan ayında iftarda günde bir kez alınan glipizid alınmalıdır. Ramazan ayında SU'ları almanın zamanlaması, güvenlik ve etkinliklerinin anahtarıdır (27). Repaglinid gibi meglitinidler, SU'lara kıyasla daha düşük hipoglisemi riski olan daha kısa etkili insülin sekretagolarıdır. Ana öğünlerle birlikte günde iki kez veya günde üç kez doz gerektirir (28). Alfa-glukozidaz inhibitörleri, hipoglisemi eğilimi olan tip 2 diyabetli hastalar için faydalıdır ve bu nedenle Ramazan ayında çok uygun bir seçenektir (29). Ramazan ayında oral antidiyabetiklerde yapılacak tedavi değişiklikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

İnsülinin etkililiği ve güvenliği; hasta eğitimi, diyet, aktivite, doz titrasyonu, zamanlama (Sahur ve İftar) ve kullanılan insülin tipi gibi üzere bazı etkenlere bağlıdır. Enjektabl tedaviye (GLP-1RA veya insülin) ihtiyaç duyan hastaların,

tercihen Ramazan'ın başlangıcından en az 4 hafta önce stabil enjekte edilebilir tedaviye iyi alışmış olmaları çok önemlidir (13).

Bazal insülin, tip 2 diyabetli hastalarda tercih edilen başlangıç insülin rejimidir. Daha az hipoglisemi riski ile ilişkili insülin preparatları dikkate alınmalı ve Ramazan ayında belirlenen dozu ayarlamalıdır (30). Ramazan ayında orta etkili insüline kıyasla bazal analog insülin (detemir, glargin) tercih edilmelidir. Alternatif olarak, hipoglisemi riskini daha da azaltmak ve uzun süreli açlık dönemlerinde insülin dozlarını en aza indirmek için günde bir kez ultra uzun etkili bazal insülin (degludec, glargine U300) kullanılabilir (6,18). Uzun etkili bazal insülin analogları içeren tedavi alan (degludec, detemir, glargine, glargine U300) bireylerde hipoglisemi riskini azaltmak için oruç tutarken %15-30'luk bir doz azaltılması düşünülmelidir. SGLT2i ve insülini birleştiren çalışmalar, tip 2 diyabetli oruç olmayan hastalarda güvenli ve etkili bir kombinasyon olduğunu göstermiştir (31,32) Ayrıca, Ramazan ayında oruç tutmayı planlayan hastalarda insülin tedavisine başlarken dozun azaltılması veya tercihen SU tedavisinin durdurulması önerilmektedir.

Kan şekeri bazal insülin ile yeterince kontrol edilmediğinde, kısa etkili insülinlere Ramazan ayında iki ana öğün (İftar ve Sahur) kullanması önerilmektedir (33). Bolus insülin dozu Ramazan ayında bireysel yeme alışkanlıklarına göre kişiselleştirilmelidir. Bolus insülin olarak regüler insülin kullananlarda, Ramazan'dan 1-3 ay önce hızlı etkili insülin analoguna (aspart, glulisine, lispro) geçiş yapılması Ramazan başlamadan önce stabil dozlarda insülin alması hipoglisemi oranlarını azaltmaktadır (4). Hastalara iftarla normal bolus dozlarını almaları, öğle yemeği bolus dozlarını atlamaları, karbonhidrat alımı ve glukoz ölçümüne bağlı olarak sahur dozlarını %50 arasında azaltmaları tavsiye edilmelidir. Çeşitli hazır karışım insülin kombinasyonları ticari olarak mevcuttur. Önceden orta etkili insülin kullanan (NPH, premix) bireylerde, hipoglisemi riskini azaltmak için Ramazan'dan 1 ila 3 ay önce uzun etkili veya ultra uzun etkili bazal insülin analoguna geçilmelidir. Değişim uygun değilse İftar yemeğinde olağan doz ve Sahurda normal dozun yarısı ile günde iki kez kullanımı önerilebilmektedir (13). Hızlı etkiliden uzun etkili analoglara, ultra uzun etkili insülinlere ve önceden karıştırılmış insülinlere kadar değişen insülinlerin Ramazan ayında güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur. Ramazan ön-

cesi değerlendirmede dozlar ve zamanlama ayarlanmalı, glisemik kontrollerini ve dolayısıyla oruç deneyimlerini optimize etmek için hastalar Ramazan ayında doz titrasyonu ile desteklenmelidir. Ramazan ayında oral antidiyabetiklerde yapılacak tedavi değişiklikleri tablo 3 ve tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tip 2 diyabetli hastalar için Ramazan ayında önerilen tıbbi tedavi değişiklikleri(10,13)

Ramazan öncesi	Ramazan boyunca
Metformin	Toplam günlük dozda değişiklik yok.
Günde bir kez	İftarda olağan doz
Günde iki kez	İftarda ve sahurda olağan doz
SGLT2i	Genellikle doz değişikliği gerekmez, ancak hastalar Ramazan başlamadan önce bunlara iyice alışmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalı ve İftar yemeği ile normal dozu alınmalı. Ramazan'dan hemen önce veya Ramazan sırasında yeni bir ilaç olarak başlanması önerilmez.
GLP-1RA	Genellikle doz değişikliği gerekmez, ancak hastalara Ramazan'ın başlangıcından birkaç hafta önce tolere edilen stabil bir doz verilmelidir. Tolere edilmezse, özellikle mide bulantısı veya kusma varsa, dozu azaltın veya GLP-1RA'yı durdurun.
DPP4 inhibitörü	Genellikle doz değişikliği gerekmez, ancak eşzamanlı SU dozunu azaltmayı veya SU'yu durdurmayı düşünün.
TZD	Genellikle doz değişikliği gerekmez. İftar veya sahurda birlikte, tercihen genellikle İftar yemeği olan daha büyük öğünle birlikte alınır. Maksimum etki 10-12 hafta sürecektir, bu nedenle Ramazan'ın başlangıcından birkaç hafta önce başlamayı düşünün. Dozu azaltın veya eşzamanlı kullanımda SU'yu durdurun.
SU	Dozu değiştirmeyi, durdurmayı veya azaltmayı düşünün.
Günde bir kez	Normal dozu iftar yemeğinde alınız.
Günde iki kez	İftarda olağan doz ve Sahur öğününde olağan dozun %50'si

DPP4:dipeptidil peptidaz-4; GLP-1RA:glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; SGLT2i:sodyum-glukoz ortak taşıyıcı-2 inhibitörleri; SU: sülfonilüreler; TZD: tiazolidindion.

Tablo 3. Ramazan ayında tip 2 diyabetli hastalar için insülin tedavisi için önerilen değişiklikler (10,13)

Ramazan öncesi	Ramazan boyunca
Sülfonilüreler (SU) ile insülin	SU'yu durdurmayı düşünün.
Herhangi bir insülin için	Ramazan başlamadan önce yeterli glisemik kontrol sağlamak için titre ve doz oluşturmaya çalışın ve ardından Ramazan ayında dozu buna göre ayarlayın.
Bazal insülin	
Günde bir kez	İftar yemeği ile birlikte alın, ancak normal dozdan %20-30'lik bir azalma düşünün.
Günde iki kez	Her zamanki sabah dozunu iftar yemeği ile ve normal akşam dozunun %25-50'sini Sahur yemeği için alın.
Hızlı etkili analoglar	Her zamanki sabah dozunu iftar yemeği ile birlikte alın, normal öğle yemeği dozunu atlayın ve gerekirse sahur yemeği için olağan akşam dozunun %25-50'sini alın.
Önceden karıştırılmış insülinler	Her zamanki sabah dozunu iftar yemeği ile ve normal akşam dozunun %50'sini Sahur yemeği için alın. Günde üç kez rejim alıyorsanız, normal öğle yemeği dozunu atlayın

Tablo 4. Ramazan boyunca önceden karıştırılmış insülin titrasyonu için algoritma (13)

Ramazan öncesi	Ramazan boyunca
Açlık/Öğün öncesi kan şekeri	Önerilen eylem
> 300 mg/dl (16,6 mmol/L)	Orucu boz . Günlük insülin dozunu %20 oranında artırın.
>180 mg/dL (10 mmol/L)	Günlük insülin dozunu %10 artırın.
100–180 mg/dL (5,5–10 mmol/L)	Değişiklik yok.
<70 mg/dL (3,9 mmol/L)	Orucu boz . Günlük insülin dozunu %20 azaltın.
<50 mg/dL (2.8 mmol/L)	Orucu boz . İnsülini durdurun. Veya günlük insülin dozunu %30-40 oranında azaltın.

SONUÇ

Sonuç olarak sağlık çalışanlarının ve diyabetli bireylerin Ramazan ayında oruç tutmanın risklerini anlamaları, daha bilinçli kararlar verilebilmesi için son derece önemlidir.

Ramazan ayında oruç tutmak isteyen herkes için ilk adım Ramazan öncesi değerlendirme olmalıdır. Bu, hekimlerin bir risk ölçümü yapmasına ve oruç tutmak isteyen bireyleri sınıflandırmasına olanak tanır. Bu aşamada, diyabetlerini ve ortaya çıkabilecek komplikasyonları yönetme stratejilerini hızlı bir şekilde anlayan ve uygulamaya karar verenlere Ramazan odaklı eğitim planlanıp verilebilir. Aynı şekilde, diyabetli bireylerin sağlıklı beslenmeleri ve Ramazan ayı ve sonrasında herhangi bir diyetle bağlı sorun yaşamamaları için uzman beslenme tavsiyeleri verilebilir. Diyabetli tüm bireylerin tedavi rejimlerini değiştirmeleri gerekebilir. Ramazan ayında oruç tutma riskinin yüksek olduğu kabul edilenler, tıbbi ve dini tavsiyeleri kabul etmelidir.

KAYNAKLAR

1. 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). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(6): 819–828. <https://doi.org/10.1111/dme.12685>
2. Bajaj HS, Abouhassan T, Ahsan MR, 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), 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.04.007>
3. Salti I, Bénard E, Detournay B, 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): 2306–2311.
4. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines 2021. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;185, 109185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109185>
5. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(2): 254–268. doi:10.1002/oby.22065
6. Lessan N, Ali T. Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*. 2019;11(5):1192. Published 2019 May 27. doi:10.3390/nu11051192
7. Lessan N, Hannoun Z, Hasan H, et al. Glucose excursions and glycaemic control during Ramadan fasting in diabetic patients: insights from continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes & Metabolism*. 2015;41(1): 28–36.
8. Lessan N, Saadane I, Alkaf B, et al. The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. *The American journal of clinical nutrition*. 2018;107(1), 54–61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx016>

9. Ajabnoor GM, Bahijri S, Shaik NA, 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): e0174342.
10. Ahmed SH, Chowdhury TA, Hussain S, et al. Ramadan and Diabetes: A Narrative Review and Practice Update [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2020;1-44. doi:10.1007/s13300-020-00886-y
11. Chowdhury A, Khan H, Shawarna SL, et al. A survey of patients with type 2 diabetes and fasting outcomes during Ramadan 2016 in London: the East London Diabetes in Ramadan Survey. *The British Journal of Diabetes*. 2017;17(4):149-151.
12. Tan C, Yong AML, Haji Mohamad MA, et al. Fasting in Ramadan of Muslim patients with diabetes Mellitus, and knowledge and practice in relation to diabetes control in Brunei. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;144: 171-176. doi:10.1016/j.diabres.2018.09.004
13. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Research Care*. 2020;8(1):e001248. doi:10.1136/bmjdr-2020-001248
14. Jabbar A, Hassanein M, Beshyah SA, et al. CREED study: Hypoglycaemia during Ramadan in individuals with Type 2 diabetes mellitus from three continents. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;132: 19-26.
15. Tourkmani AM, Abdelhay O, Alharbi TJ, et al. Impact of Ramadan-focused diabetes education on hypoglycemia risk and metabolic control for patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *International journal of clinical practice*. 2021;75(3):e13817. doi:10.1111/ijcp.13817
16. Ahmedani MY, Haque MS, Basit A, et al. Ramadan Prospective Diabetes Study: the role of drug dosage and timing alteration, active glucose monitoring and patient education. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(6):709-715. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03563.x
17. Shadman Z, Akhoundan M, Poorsoltan N, et al. Nutritional Education Needs in Relation to Ramadan Fasting and Its Complications in Tehran, Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2016;18(8):e26130. Published 2016 Jun 8. doi:10.5812/ircmj.26130
18. Aldawi N, Darwiche G, Abusnana S, et al. Initial increase in glucose variability during Ramadan fasting in non-insulintreated patients with diabetes type 2 using continuous glucose monitoring. *Libyan Journal of Medicine*. 2019;14(1): 1-5.
19. Hassanein M, Al Sifri S, Shaikh S, et al. DIA-RAMADAN study investigators A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;163: 108154.
20. Bashier A, Khalifa AA, Abdelgadir EI, et al. Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2-I) During the Month of Ramadan in Muslim Patients with Type 2 Diabetes. *Oman medical journal*, 2018;33(2):104-110. doi:10.5001/omj.2018.21
21. Shao Y, Lim GJ, Chua CL, et al. The effect of Ramadan fasting and continuing sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor use on ketonemia, blood pressure and renal function in Muslim patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;142: 85-91.
22. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9548):1696-1705. doi:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
23. Hassanein M, Hanif W, Malik W, 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. *Current medical research and opinion*, 2011;27(7): 1367-1374.
24. Al-Arouj M, Hassoun AAK, Medlej R, et al. The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the virtue study. *International journal of clinical practice*. 2013;67: 957-963. doi:10.1111/ijcp.12243
 25. Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A, 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. *Vascular health and risk management* 2014;10: 319-326. doi:10.2147/VHRM.S64038
 26. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice?. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(10):821-832. doi:10.1016/S2213-8587(18)30025-1
 27. Zargar AH, Siraj M, Jawa AA, et al. Maintenance of glycaemic control with the evening administration of a long acting sulphonylurea in male type 2 diabetic patients undertaking the Ramadan fast. *International journal of clinical practice*. 2010;64(8):1090-1094. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02262.x
 28. Anwar A, Azmi K, Hamidon B, et al. An open label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. *The Medical journal of Malaysia*. 2006;61: 28-35.
 29. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et. Alpha-Glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2. 2005;18:CD003639
 30. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(8):723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692
 31. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17: 936-948 <https://doi.org/doi:10.1111/dom.12503>
 32. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with Empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 1815-1823 <https://doi.org/doi:10.2337/dc13-3055>
 33. Ali S, Davies MJ, Brady EM, et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan. *Diabetic Medicine* 2016;33: 1315-1329. doi:10.1111/dme.13080