



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA RAMAZAN SONRASI METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. TUBA KALAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA RAMAZAN SONRASI METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. TUBA KALAY

Tez Danışmanı ; Doç. Dr. HAYRİYE ESRA ATAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatıma ışık tutan, bizleri yetiştiren, mükemmel hocalığının yanında her zaman sevgisini yanımızda hissetiğimiz, tezimin oluşmasında en büyük emek sahibi, çok değerli hocam, tez danışmanım Doç.Dr.Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan başta kıymetli hocalarım Uzm.Dr.Fuat Şar ve Prof.Dr.Mustafa Yenigün olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Eğitim sürem boyunca desteğini her zaman hissettiğim, herbirinden ayrı ayrı cok şey öğrendiğim kliniğimizin değerli uzmanları Dr.Derya Kayaş, Dr.Mehmet Yamak, Dr.Burcu Hacıoğlu, Dr.Süleyman Ahbap, Dr.Faik Çetin, Dr.Esra Turan Canbaz ve Dr.Aynur Kabanlı'ya,

Birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Ve her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelebilmemde sonsuz emek sahibi canım annem, babam ve kardeşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Tuba Kalay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….I

KISALTMALAR.....II

TABLO LİSTESİ…….III

ŞEKİL LİSTESİ…….....IV

ÖZET……V

ABSTRACT……VI

1.GİRİŞ VE AMAÇ……..1

2.GENEL BİLGİLER……...3

2.1.Diabetes mellitus tanı ve epidemiyoloji

2.2.Diabetes mellitus patogenezi

2.3.Diabetes mellitus kronik komplikasyonları

2.4.Lipidler

2.5.Hiperlipidemi

2.6. Açlığın metabolizma üzerine etkileri

3.GEREÇ VE YÖNTEM…….15

3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

3.3.Biyokimyasal ölçümler ve değerler

3.4.Çalışmanın işleyişi

3.5.İstatistik

4.BULGULAR……17

5.TARTIŞMA……..30

6. KAYNAKLAR…….....33

7. ÖZGEÇMİŞ ……....35

8. EKLER…….36

KISALTMALAR

Apo	Apolipoprotein
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
DKA	Diyabetik ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
DDP-4	Dipeptidil peptidaz 4
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 . İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo 2. Öğün sonrası kan glukoz düzeyinin değişimi

Tablo 3. İnsülin etkisiyle anabolik süreç

Tablo 4. Açlık durumunda metabolik değişim

Tablo 5. Cinsiyet yaş ve diyabet sürelerine göre değerlendirme

Tablo 6. Ramazan ayı öncesinde bakılan tetkikler

Tablo 7. Ramazan ayı sonrası 2 aylık periyotta bakılan tetkikler

Tablo 8 . Ramazan öncesi ve sonrası hasta tetkiklerinin karşılaştırılması

Tablo 9 : Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında hipoglisemi sıklığı

Tablo 10: Diyabete bağlı komplikasyonlar

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Şekil 2 . Oruç tutan ve tutmayanlar hasta gruplarında insülin kullanımı

Şekil 3 . Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında metformin kullanımı

Şekil 4 . Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında sülfonilüre kullanımı

Şekil 5 . Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında Dpp-4 kullanımı

Şekil 6 .Oruç tutan ve tutmayan hastaların akarboz kullanımı

Şekil 7 . Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında glitazon kullanımı

Şekil 8 . Oruç tutan ve tutmayan hastalarda komplikasyon varlığı

Şekil 9. Ramazan öncesi ve sonrası HbA1c değişimi

ÖZET

Amaç: Diabetes mellitus insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi durumu ile seyreden pek çok organ ve sistemi etkileyen metabolik bir hastalıktır. Diyabeti olan hastaların yeme içme düzenleri, fiziksel aktiviteleri, kullandığı ilaçlar tüm hayatlarını etkilemektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 1,5 milyar Müslüman nüfus yaşamaktadır. Oruç tutan bu nüfus içerisinde diabetes mellitus tanısı olanlarda bulunmaktadır. Bu hastaların doğru yönlendirilmeleri hastalığın seyri açısından önemlidir. Çalışmamızda diabetes mellitus tanılı hastaların oruç ile metabolik parametrelerinde değişim olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 115 DM tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların Ramazan ayı öncesi ve Ramazan sonrası 2 aylık süreçteki tetkikleri değerlendirildi. Hastaların açlık glikozu , üre, kreatinin , HDL kolesterol , LDL kolesterol , Hba1c ve spot idrar tetkikleri değerlendirmeye alındı. Hastaların kullandığı ilaçlar, diyabet süreleri, komplikasyon varlığı ve Ramazan boyunca hipoglisemi olup olmadığı sorgulandı.

Bulgular: 115 hastanın 57 tanesi oruç tutmuştu. Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında tetkikler karşılaştırmalı olarak değerlendirmeye alındı. Oruç tutan hastaların diyabet sürelerini daha kısa saptadık. Ortalaması 6,7 yıl ($p<0,001$). Oruç tutan hastaların bakılan tetkiklerinde oruç sonrası anlamlı bir değişim saptamadık. Oruç tutan hasta grubunda insülin kullanım oranını daha düşük saptadık ($p<0.001$). Çalışmamızdaki Hb1Ac değerleri <7,5 olan grupta oruç sonrası HbA1c düzeylerinde anlamlı değişim saptamadık. Diğer yandan HbA1c değeri >7,5 olanlarda ise kan şekeri regülasyonu oruç sonrası aynı şekilde kötü seyrettiğini saptadık. Kan şeker regülasyonu iyi olan hasta grubunda oruç sonrasında kan şekeri regülasyonunda bozulma olmadı.

Sonuç: Hastalarımızdan ileri yaş, diyabet süreleri uzun, komplikasyon gelişmiş, kan şekeri regülasyonu kötü olanlara oruç tutmamalarını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Hba1c, Ramazan orucu

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease that affects many organs and systems through hyperglycemia due to insulin secretion, insulin effect, or both. Diabetic patients' physical activity levels, the drugs they use and their eating habits all affect their lives. Among people diagnosed with diabetes mellitus are Muslims as well, who fast from the sunrise until the sunset as part of their rituals during Ramadan, which lasts for a month. In this study, we investigated the effects of Ramadan fasting on the metabolic parameters of patients with diabetes mellitus.

The study included 115 patients diagnosed with diabetes mellitus. These patients were tested before Ramadan, and during the two months following Ramadan. Fasting glucose, urea, creatinine, HDL cholesterol, LDL cholesterol, HbA1c and spot urine tests were evaluated. Patients are surveyed about medications they use, the duration of diabetes, presence of complications and whether they had hypoglycemia during Ramadan. 57 out of 115 patients fasted. We found out that the patients who fasted had diabetes for a shorter time, 6.7 years on average ($p<0.001$). We did not find any significant change in the blood and urine tests of fasting patients after Ramadan. The rate of insulin use in the fasting patient group was lower ($p<0.001$). We did not find any significant change in the HbA1c levels of the fasting patients who had HbA1c levels lower than 7.5. On the other hand, for the patients with HbA1c values larger than 7.5, we found out that blood glucose regulation remained the same way after Ramadan. In a group of patients who had good blood glucose regulation from the beginning, the blood glucose regulation did not deteriorate after fasting.

As a result, we recommend not to fast to patients with old age and long duration of diabetes, having complications and bad blood glucose regulation.

Keywords: Diabetes mellitus, Hba1c, Ramadan, fasting

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi durumu ile seyreden pek çok organ ve sistemi etkileyen metabolik bir hastalıktır [1].Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar. Tip2 DM dünya genelinde ve ülkemizde en yaygın diyabet tipidir. Türkiye'de yapılan ve diyabet prevalansına bakılan TURDEP çalışmasında 1999 yılında prevalans oranı % 6.7 bulunmuştur [2]. 2010 yılında biten TURDEP-2 tarama çalışmasında ise prevalansın %13.7'ye çıktığı görülmüştür[3]. Ülkemizde beklenenin çok üzerinde bir artış olduğu fark edilmiştir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) DM'nin insidans hızını göz önüne alarak 2025 yılında Tip 2 DM prevalansının iki katına çıkmasını beklemektedir[4]. Dünya üzerinde güncel hesaplamalara göre yaklaşık 415 milyon diyabet hastası bulunmaktadır[5]. Tüm dünyada yaklaşık 1,5 milyar Müslüman nüfus yaşamaktadır. Ramazan ayında oruç tutan Müslüman toplumlarda da diyabet tanılı hastalar mevcuttur. Ramazan ayı hicri takvime göre 9. Aydır ve yaklaşık olarak 29-30 gün sürer [6]. Ramazan orucu güneşin doğuşundan batışına kadar sürmektedir. Bu sürenin kaç saat olacağı coğrafi konuma göre ve mevsime göre değişir. Bu sürede oruç tutan kişiler yeme–içme, sigara kullanımı, seksüel aktivite ve ilaç kullanımından uzak dururlar[7]. Ve bu nedenle iftar ve sahur arasındaki saatler boyunca herhangi bir gıda maddesi ve sıvı tüketimi olmamaktadır. Ramazan boyunca kişiler günde iki öğün şeklinde yemek yemektedir. Biri sahurda diğeri iftarda olmak üzere[8]. Ramazan orucu Müslümanların yemek yeme, uyku-uyanıklık periyodlarında ani bir değişime neden olur. Bu yaşam tarzı değişikliği önemli fizyolojik, endokrin ve homeostatik dalgalanmalara yol açar. Uzun saatler süren açlık sonrası plazma glukozu azalır ve insülin sekresyonu düşer. Glukagon ve katekolamin düzeyleri artışa geçerek glikojenden glukoz yapımını indükler. Birkaç saatten uzun süren açlık glikojen depolarını azaltır. Azalan insülin düzeyi ile beraber adipositlerdeki yağ asitlerinden enerji üretimi başlar. Yağ asitlerinden üretilen ketonlar pek çok dokuda enerji kaynağı olarak kullanılır. Uzamış açlıkta ketonlar beyin ve eritrositler için kesintisiz bir enerji kaynağıdır. Sağlıklı kişilerde insülin ve kontrinsüliner hormonların dengesi ile glukoz seviyeleri belirli bir düzeyde tutulur. Diyabetik hastalarda bu denge

bozulmaktadır. Kullanılan farmakolojik ajanların amacı bu dengeyi korumak ve hastalığın kontrolünü sağlamaktır[9]. Diyabetik hastalarda oruca bağlı diyet değişikliği, öğün saatlerinin değişimi, kullandığı tedavilerin saat ve dozlarının değişimi ciddi risklere sebep olabilmektedir. Hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), dehidratasyon gibi komplikasyonların yanı sıra makro ve mikrovasküler problemlere yol açabilir.

Ramazan orucunun hastalar üzerindeki etkileriyle ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Bu alanda yapılmış olan küçük ölçekli çalışmalarda Ramazan ayı orucunun metabolik etkileri araştırılmak istenmiştir. Hastaların uzun süreli metabolik parametrelerine olan etkileri ile ilgili veriler de oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada Tip 2 DM tanısı ile takip altında olan olgularda Ramazan ayı orucunun metabolik parametrelere olan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.Diabetes mellitus tanı ve epidemiyoloji

Diabetes mellitus, pankreas hücrelerinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun eksikliği, yokluğu veya değişik derecede insülin direnci sonucunda oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında düzensizliğe yol açan, kronik hiperglisemi ile seyreden, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı metabolik bir hastalıktır[10].

Tip 2 DM neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlardan dolayı günümüzde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetik hastaların yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır[11]. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan ciddi bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2007 yılı itibariyle 220 milyon diyabet hastası vardır. 2030 yılında öngörülen bu sayının iki katına çıkacağı yönündedir[12]. Çeşitli ülkelerde toplam sağlık hizmeti harcamalarının %3-12'sini DM giderleri oluşturmaktadır[13]. Ülkemizde yapılan TURDEP -1 çalışmasında diyabet oranı %7,2 saptanmış olup, TURDEP -2 de bu oran %13,7dir. ABD'de ise her yıl tanı konan yeni vaka sayısı 625.000 ve günümüzdeki toplam tip 2 DM'li sayısı ise yaklaşık 7,5 milyondur. Tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde her iki diyabet tipi de hızla artmaya devam etmektedir.

Diyabet tanısı kan şekeri düzeylerine göre konulur. Aşağıda belirtilen kriterlerden birinin varlığı diyabet tanısı için yeterli kabul edilmektedir[1].

Tanı kriterleri:

I. Açlık kan şekeri >126mg/dl.

II. Çok su içme, çok idrara çıkma ve açıklanamayan kilo kaybı semptomları olan bireylerde rastgele bakılan venöz kan şekerinin>200mg/dl

III. 75 gr oral glukoz tolerans testinde 2.saat kan şekerinin >200mg/dl

IV. HbA1c düzeylerinin >6,5

2. Tip2 Diabetes mellitus patogenezi

Tip 2 diyabet patofizyolojisinde temel defektler beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncidir. Beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci oluşumunda yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir[14]. Tip 2 DM'de süreç içerisinde beta hücrelerin artık insülin üretemeyecek şekilde yapısal veya fonksiyonel olarak tükenmesi söz konusudur. İnsülin rezistansı Tip 2 DM'in temelini oluşturur. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren seri olayları başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. İnsülin direnci hücresel düzeyde prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde meydana gelebilir. İnsülin direncinde en önemli rolü oynayan dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur[15]. Diğer yandan hepatit glukoz üretiminde artış söz konusu olup bu artışla birlikte kan şekeri düzeyleri kontrolsüz bir şekilde artmaktadır.

3. Tip2 diabetes mellitus kronik komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonlar

Kardiovasküler hastalıklar en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle kardiovasküler riski diyabetik olamayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeniyle kaybedilir[16]. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşta ortaya çıkar ve yaygın tutulum gösterir.

Mikrovasküler komplikasyonlar

Retinopati; erişkin yaş diyabetli hastalarda en önemli körlük sebebidir.

1.non-proliferatif retinopati; mikroanevrizmalar, sert eksuda

2.pre-proliferatif ; eksüdalar , kanamalar

3.proliferatif retinopati ; yeni oluşan frajil kan damarları

4.makula ödemi , retina dekolmanı , neovasküler glokom

Nefropati ; HT, ödem , proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Son dönem böbrek yetmezliğine varabilen klinik süreç söz konusudur

Nöropati ; Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Tüm vücudu etkilemekle birlikte özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik polinöropati görülür. On yılı aşkın bir süredir diyabeti olanların en az yarısında nöropati saptanmaktadır[17].

4. İlaç tedavisi

4.1.Oral ajanlar

İnsülin salgılatıcı ilaçlar; bu grupta pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ve etki mekanizması benzer olup kısa etkili olan glinidler yer alır. Sülfonilüreler metforminden sonra en yaygın kullanılan oral ajanlardır. Genel olarak en yaygın yan etkisi hipoglisemidir. Ayrıca kilo artışı , alerji, hematolojik toksisite gibi yan etkileri mevcuttur. İkinci kuşak sülfonilüre grubunda gliklazide, glipizid, glimepirid, glibenklamid gibi ajanlar yer alır ve bu grup daha az hipoglisemiye neden olur .

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar; iki gruptan oluşur. Biguanidler (metformin), tiazolidindionlar olmak üzere. Her iki ilaç grubu insülin duyarlılığını artırarak insülin direncini kırmayı hedef alır. Metformin barsaktan glukoz emilimini engeller, karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. İnsülinin reseptöre afinitesini artırır. Metformin herhangi bir kontrendikasyonu olmayan hastalarda ilk tercih edilen ilaçtır. Sıklıkla gastrointestinal irritasyona ve buna bağlı yan etkilere yol açabilir. Diyare, şişkinlik, vitamin B12 eksikliği, laktik asidoz yan etkileri arasındadır.

Tiazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon) PPAR- gama reseptörüne etki ederler. Kas ve yağ dokuda insülin duyarlılığını artırırlar. Ödem ve buna sekonder KKY, anemi, LDL kolesterol artışı, osteoporoz, transaminazlarda artış gibi yan etkileri mevcuttur. Rosiglitazon kardiovasküler mortalite artışı açısından şüpheli bulunmuş olup ülkemizde ve pek çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır. Pioglitazonun yüksek dozda ve uzun sürelerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisinden bahsedilmekte olup bu iddianın prospektif çalışmalara dayanmaması nedeniyle kullanımına devam edilmektedir.

Alfa glukozidaz inhibitörleri; ülkemizde sadece akarboz bulunur. Barsaktan glukoz emilimini geciktirirler. Tokluk hiperglisemisine etki ederler. Bu grupta yalnızca akarboz ülkemizde bulunmaktadır. Gastrointestinal sistem yan etkileri olabilir.

İnkretin bazlı ilaçlar; tip 2 DM ' de önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP -1 ve GIP) düzeylerinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. İnkretin hormonlar gastrointestinal sistemden salınırlar. Bu grup ilaçlar GLP-1 (glukagon like peptit -1) agonistleri ve bu molekülün yıkımına neden olan DDP-4 (dipeptidil peptidaz 4) enzimini inhibe eden DDP-4 inhibitörleridir. GLP-1 agonistleri eksenatid ve liragulitid endojen GLP-1 benzeri etki gösterirler. Subkutan kullanılırlar. Diğer ilaçların aksine kilo kaybı sağlarlar ve hipoglisemi riski düşüktür. DDP-4 inhibitörleri grubunda yer olan sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin enzimi inhibe ederek inkretinlerin yıkımını engellerler. Oral olarak kullanılırlar. Günde bir defa alınırlar ve kilo üzerine etkileri nötrdür.

Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörleri; bu grup içerisinde dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin yer alır. Proksimal tübüllere glukoz reabsorbsiyonunu azaltarak glukozüri yaparlar. Hipoglisemi riski düşüktür. Pankreas dışı bir mekanizma ile kan şekerinin düşüşü söz konusudur. Genitoüriner enfeksiyon ve dehidratasyona neden olabilmektedir.

İnsülin ; hem tip 1 DM ,hem de tip 2 DM 'de vücudun gereksinimi olan bazal bolus şekilde insülin ihtiyacını sağlamak amacıyla kullanılırlar. İnsülin glukozun hücre içine girişini hızlandırır. Glikojen depolanmasını artırır, yağ ve protein yıkımını engeller . Anabolik etkilidir. İnsülin endikasyonları ;

Oral antidiyabetiklerle regülasyonun olmaması
Akut miyokard infarktüsü
Böbrek ve karaciğer yetmezliği
Major cerrahi operasyon, sepsis, ateşli sistemik hastalık durumları
Hiperozmolar koma ve diyabetik ketoasidoz
Gebelik ve laktasyon

Bazal ve bolus olarak insülin seçimi, insülin molekülünün etki hızına ve süresine göre yapılır. İnsülin tipleri ve etkileri tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1.İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler				
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
	Kristalize insan insülin U-500[*]	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Aspart insülin			
	Lispro insülin			
	Lispro insülin U-200[**]			
Bazal insülinler				
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun etkili[*] (Bazal analog)	Glargin insülin	60-90 st	Piksiz	20-26 st
	Biyobenzer glargin insülin			
	Detemir insülin			
Ultra uzun etkili (Bazal analog)	Degludec insülin[**]	2 st	Piksiz	40 st
	Degludec insülin U-200[**]	2 st	Piksiz	40 st
	Glargin insülin U-300	6 st	Piksiz	30 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler				
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%70 insülin aspart + %30 insülin aspart protamin			
	%50 insülin aspart + %50 insülin aspart protamin			
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)[**]	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

[*]Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir'e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinein günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin'e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısalır, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.
[**]Ülkemizde yoktur.

En ideal kullanım günde 4 defa yapılan uygulamadır. Hastaların günlük ihtiyaçları 0,3-1,5 IU/kg/gün şeklinde belirlenir. Bunun yaklaşık yarısı bazal insülin (%40-60) , yarısı bolus insülin olarak hesaplanır. Hızlı etkili insülinler yemeklerden 5-10 dakika önce , orta etkililer 30 dakika önce uygulanmalıdır. Bazal insülinler

günde 1-2 defa kullanılabilirler. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı , hepatomegali, ödem, lipoatrofi, insülin alerjisidir.

4.Lipidler

Plazmada bulunan temel lipitler kolesterol, fosfolipitler ve trigliserittir(TG). Kolesterol diyetle alınabildiği gibi başta karaciğerde olmak üzere vücut hücrelerinde de sentezlenebilir. Hücre membranlarının yapısal komponentidir. Ayrıca safra asitlerinin ve steroid hormonlarının sentezinde kullanılır. Kolesterolün büyük bölümü LDL, endojen TGler ve VLDL ile taşınmaktadır. Taşınabilmesi amacı ile hidrofilik yapıdaki apolipoproteinlere (Apo) bağlanırlar. Lipoprotein denilen bu yapı plazmada taşınmasını sağlamaktadır. Elektroforezle sınıflamaları ;

1.Şilomikronlar

2.Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL)

3.Ara dansiteli lipoproteinler (IDL)

4.Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL)

5.Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL)

6.Lipoprotein a (Lpa) şeklindedir.

Şilomikronlar: Diyetle alınan yağ asitleri ve monogliseridlerden sentezlenirler. Sentez yeri barsak hücresidir. Diyetle alınan lipitlerin vücuda taşınması bu şekilde olmaktadır. Protein kısmında apo -B48 ve apo A bulunur. Lipit içeriğin %90'ı TG den meydana gelir.

Çok düşük dansiteli lipoprotein: Karaciğerde sentezlenmektedir. Yapısında endojen TG ve apoB-100, apoC-1 , apoC-2, apoC-3 ,apo E bulunur. Karaciğerden periferik dokulara TG çıkışını sağlamaktadır.

Ara dansiteli lipoprotein : VLDL'nin yıkım ürünü ve LDL'nin öncül molekülüdür. Yapısında apo B-100 ve apo E bulunur.

Yüksek dansiteli lipoprotein: Karaciğer ve ince barsak duvarından sentezlenir. %55 protein geri kalan kısmı lipittir. Bu nedenle en küçük ve en yoğun lipoproteindir. Yapısında başlıca apoA-1 ve apoA-2 bulunur. Ayrıca az miktarda apoA-4, apo E ve apo C-3 bulunmaktadır. Karaciğer ve ince barsaklardan sentezlenen HDL olgunlaşmamış şekilde dolaşıma salınır. Hücre membranlarından

serbest kolesterolü alarak olgunlaşır. Özellikle damar duvarlarından kolesterolü alması ve karaciğere taşıması antiaterojenik etkisini sağlamaktadır.

Düşük dansiteli lipoprotein: Yapısında kolesterol esteri ve apoB-100 bulunur. Plazmada taşınan kolesterolün %70'i LDL bünyesindedir. İçeriğinde TG azdır kolesterol esterleri ve serbest kolesterolden zengindir. Kolesterolü karaciğerden alarak ekstrahepatik dokulara taşır. Dolaşımda fazlalaşan LDLler oksitlenirler. Oksitlenmiş LDL retiküloendotelyal sistem makrofajlarınca fagosite edilir. Böylelikle köpük hücre denilen yapı meydana gelir. Aterosklerotik süreç bu şekilde ilerler.

Lipoprotein a: Karaciğerde sentezlenir ve plazmaya salınır. Yapısında apo A ve apo B bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda lp (a)'nın iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür, bazı çalışmalarda ise önemli bir ilişki gösterilememiştir. Yüksek lp(a) düzeyleri, yüksek LDL-K ile birlikte olduğunda özellikle risk oluşturmaktadır. [18]

5.Hiperlipidemiler

Hiperlipidemiler plazma kolesterol ve TG düzeylerinde artışla karakterize metabolik bozukluklardır. Primer veya sekonder olabilir . Primer hiperlipidemiler lipoprotein metabolizmasındaki genetik bozukluklar nedeniyle ortaya çıkarken ,sekonder altta yatan başka bir nedene bağlı olarak gelişir. Primer dislipidemiler Fredrickson sınıflamasına göre beşe ayrılır.

Hiperşilomikronemi (tip 1): Lipoprotein lipaz (LPL) eksikliği veya LPL' nin

inaktive olmasına neden olan apo C-II eksikliğine bağlı hipertrigliserideminin

görüldüğü tablodur. HDL ve LDL kolesterol düzeyleri düşüktür. Koroner arter hastalık riskinde artış olmaz.

Ailesel hiperkolesterolemi (tip 2a): LDL reseptör gen mutasyonu nedeniyle LDL reseptör kusuru vardır. Bu nedenle LDL kolesterol temizlenemez. Otozomal dominant kalıtılır. Hasta ve birinci derece yakınlarında tendon ksantomalarının olması patognomoniktir. LDL düzeyleri yüksektir . TG düzeyleri normal seyreder.

Ailesel kombine hiperlipidemi (tip 2b): VLDL ve hepatik kaynaklı apo B100 üretimi fazladır. Hem TG hem de kolesterol düzeyleri yüksektir. HDL

kolesterol düzeyi düşüktür. Hiperlipideminin en yaygın formudur. Koroner arter hastalıklarının yaklaşık üçte bir kadarında gözlenir.

Ailesel disbetalipoproteinemi (tip 3): Apo E2nin reseptöre bağlanma kusuru vardır. Bu nedenle VLDL ve şilomikronlar temizlenemez. Erken koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı sıktır.

Ailesel hipertrigliseridemi (tip 4): Otozomal dominant geçişlidir. TG düzeylerinde hafif artışla birlikte sıklıkla obezite ,hiperürisemi, HT, hiperglisemi birlikte bulunur. LPL geninde inaktive edici mutasyonlar bulunur. HDL düzeyi düşüktür.

Mikst hipertrigliseridemi : Azalmış LPL aktivitesi mevcuttur. Şilomikron ve VLDL düzeyleri artar.

Sekonder hiperlipidemi nedenleri ;

Obezite
Sedanter yaşam
Tip 2 DM
Hipotiroidi
Kronik böbrek hastalığı
Aşırı alkol tüketimi
Primer biliyer siroz ve diğer kolestatik karaciğer hastalıkları
Nefrotik sendrom
Romatoid artrit ve diğer kollajen doku hastalıkları
HIV enfeksiyonu
İlaçlar

Diabetes mellitus tanılı hastalarda sıklıkla anormal lipit profiline yol açan multiple lipoprotein metabolizma bozuklukları mevcuttur. Dolaşımdaki lipoprotein düzeyleri serum glukoz seviyelerine ve insülin etkilerine bağlıdır. Tip 2 DM tanılı hastalarda insülin direncine bağlı olarak diyabetik dislipidemi gözlenir. Tipik özelliği serum TG düzey artışı, düşük HDL kolesterol ve yüksek LDL kolesteroldür.

Diyabetik hastalarda hedef lipit değerleri ; LDL kolesterol <100mg/dl (primer KV olay geçiren diyabetlide <70mg/dl), TG <150 mg/dl, HDL kolesterol

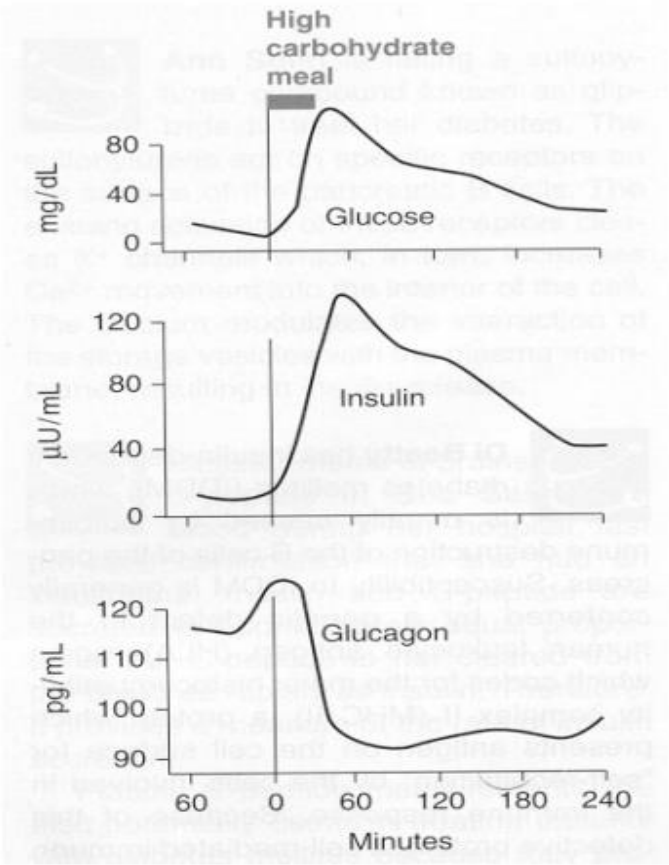
erkekte >50mg/dl, kadında > 40mg/dl, non HDL kolesterol <130 mg/dl (düşük riskli hastada), <100mg/dl (yüksek riskli hastalarda) şeklindedir. Optimal değerler hedeflenmektedir fakat güncel kılavuzlar lipit düzeylerinden ziyade risk değerlendirmesini ön plana çıkarmıştır.

6. Açlığın metabolizma üzerine etkileri

Günlük öğünler ile alınan besinler enerji gereksinimini değişik oranlarda karşılar. Alınan besinlerin yaklaşık %50 si karbonhidrat, %25 protein ve %25 yağdan oluşmaktadır.

Normal bir öğün sonrası 2-4 saatlik süreç emilim sürecidir. Besin alınımı sonrasında kandaki glukoz düzeyinde artış gözlenirken yağ asidi konsantrasyonu düşer .Glukoz düzeyinin artışı ile kanda insülin düzeyi 4-5 kadar artış gösterir. Glukagon düşüşü olur. Bu değişimler tablo 2'de görülmektedir.

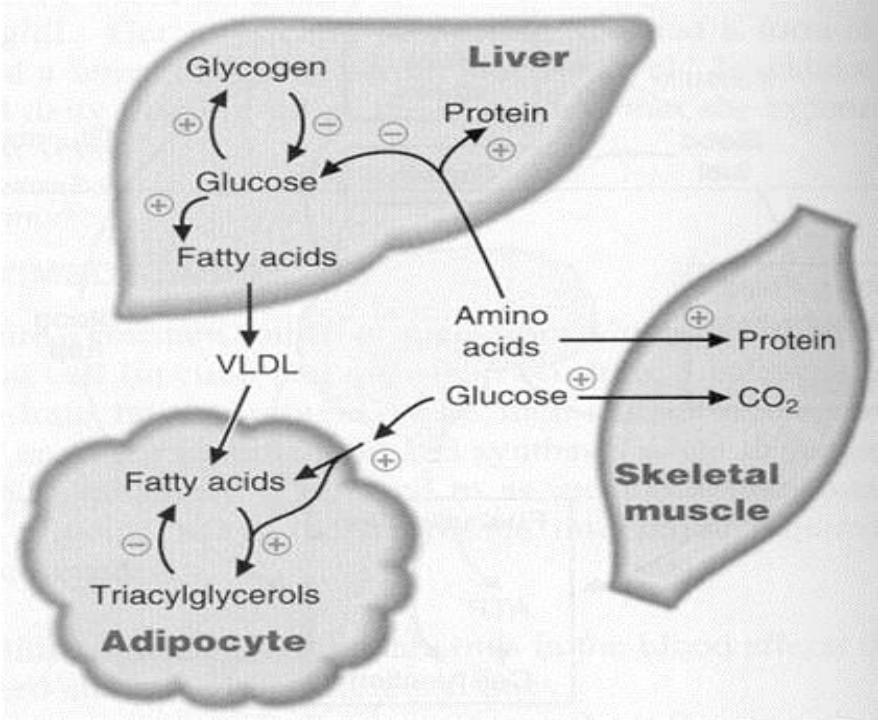
Tablo 2. Öğün sonrası kan glukoz düzeyinin değişimi



Alınan glukoz glikojene ve trigliseride dönüştürülerek depolanır. Tüm bu süreç insülin etkisi ile meydana gelmektedir. Kaslarda ve diğer dokularda depolanan

glikojen enerji kaynağı olarak kullanılır. Karaciğerde depolanan glikojen ise kana verilmek üzere glukoz kaynağı olarak saklanır. Tablo 2 de anabolik süreçle bağlantısı görülmektedir.

Tablo 3. İnsülin etkisiyle anabolik süreç

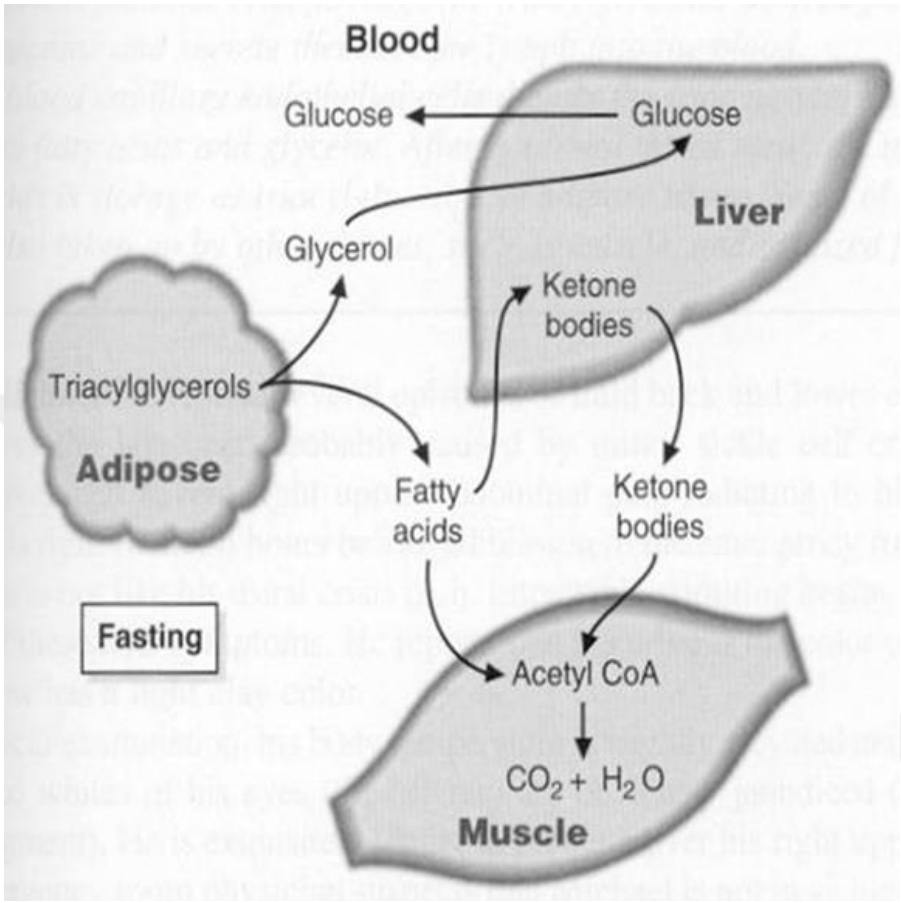


Uzun süreli açlık durumunda besin alımı olmadığından organizma depolarını kullanarak enerji sağlamakta ve yaşamını devam ettirmektedir. Normal koşullarda beyin, periferik sinirler, eritrositler, lökositler ve böbrek medullasının kullandığı temel enerji kaynağı glikozdur. Karbonhidrat depoları enerji gereksinimini yaklaşık 12 saat kadar karşılamaktadır. Karbonhidrat dışı ürünlerden glikoz sentezleme yolu olan glikoneogenez karaciğerde ve daha az olarak böbreklerde gerçekleşir. Protein ve yağlar yetersiz karbonhidrat alımının olduğu durumlarda glikoz sentezi amacı ile kullanılırlar. Sağlıklı insanlarda açlık döneminde kan glukoz seviyesinin düşüşüne yanıt olarak insülin salınımı azalır. Eş zamanlı olarak glikojen yıkımı için kontrinsüliner hormonlar (glukagon ve katekolaminler) artar [19]. Birkaç saatten uzun açlık durumda glikojen depoları tükenir. Adipositlerden yağ asitlerinin salınımı olur. Açlık döneminde yağlar en önemli enerji kaynağıdır. Bu dönemde kan glukagon düzeyi yükselir. Kanda açlık döneminde glukoz konsantrasyonu düşük, yağ asidi konsantrasyonu yüksektir. Özellikle Glukagon etkisi ile yağ asitlerinin salınımı

olmaktadır. Açlık döneminde yağ asitleri karaciğer ve kaslar için temel enerji kaynağıdır. Lipoliz artar serbest yağ asitleri ve gliserol salınımı olur. Serbest yağ asitleri doğrudan okside oldukları dokulara taşınırken, gliserol karaciğer ve böbrekte gliserol 3-fosfata dönüşerek glukoneogenez yoluna katılır. Yağ asitlerinin karaciğerde oksidasyonu ile asetil koA molekülleri oluşur. Oluşan asetil koA keton cisimlerine dönüştürülür. Oluşan ketonlar beyin başta olmak üzere organlar ve eritrositler için enerji kaynağıdır. Yağların metabolizma ürünü olan b-hidroksibütirik asit, asetoasetik asit ve aseton kan beyin bariyerini aşarak enerji gereksiniminde kullanılırlar. Uzun süren açlık döneminde proteinler de karaciğerde glikoneogenez ile glukoza dönüşür ve kana glukoz kaynağı olarak verilirler. Kaslarda depo edilmiş proteinlerin yıkımı ile önemli miktarda amino asit oluşur. Amino asitler, kastan kana doğrudan salınırlar veya amino asitlerin karbonları alanin ve glutamine çevrilerek kana verilirler. Glutamin, bağırsak ve böbrek gibi dokular tarafından alanine çevrilir. Amino asitler karaciğere gider ve glukoneogenez için karbon kaynağı sağlar. Alanin, başlıca glukoneojenik amino asittir.

Açlık süresinin uzamasıyla kullanılan depo kaynakların miktarları değişkenlik gösterebilir. Açlığın ilk döneminde olduğu gibi amino asitler glikoneogenezde kullanılmaya devam edilirse, total vücut proteininin üçte biri birkaç haftada tüketilecektir. Bu derecede protein kaybı yaşamla bağdaşmaz. Protein katabolizması açlık ilerledikçe progresif olarak azalmaktadır. Beyin uzamış açlıkta glukoz kullanımını yaklaşık olarak 140grdan 80 grama indirir ve ek olarak ketoasitleri (asetoasetat ve b hidroksibütirat) kullanmaya başlar.

Tablo 4. Açlık durumunda metabolik değişim



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim dalı diyabet polikliniğinde , 2017 nisan –mayıs tarihleri arasında retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya ADA kriterlerine göre tip 2 DM tanısı konmuş 118 hasta alındı.

Çalışma SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 17.05.2017 tarihli ve 469 sayılı kararı ile onaylandı.

Hastaların cinsiyet, yaş, diyabet süresi, diyabet komplikasyonları, Ramazan ayında oruç tutup tutmadıkları ve aldıkları medikal tedaviler ile ilgili bilgiler edinildi. Hastaların bakılan üre, kreatinin, HDL, LDL, Hba1c, spot idrarda protein ve kreatinin değerleri not edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri ;

Bu çalışmaya Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniğine Ramazan ayı sonrası 2 aylık süreçte başvuran tip2 DM tanılı hastalar dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ;

18 yaşın altındaki hastalar, tip 1 DM tanılı hastalar, gestasyonel DM tanılı hastalar

Biyokimyasal ölçümler ve değerler

Hastalardan periferik venöz kan örneği en az 8 saatlik açlık sonrası alınmaktadır. Alınan örnekte üre, kreatinin, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri bakılmaktadır. Ayrıca idrar örneği istenen hastalarda spot idrarda protein ve kreatinin düzeyleri değerlendirilmektedir. Hastaların dosyalarından mevcut veriler incelenerek kaydedilmiştir.

Çalışmanın işleyişi

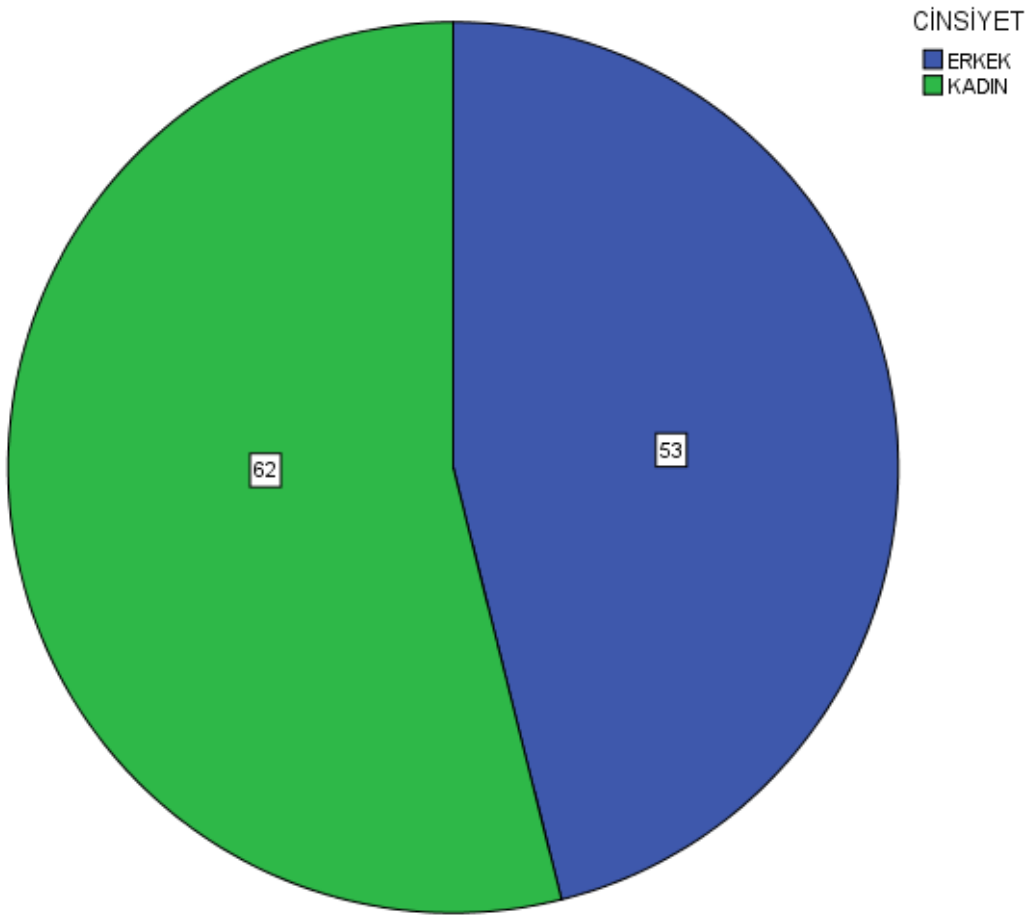
Ramazan ayı sonrası 2 aylık süreçte başvuran hastalar not edildi. Bu hastalardan kan ve idrar tetkikleri istendi. Mevcut ulaşılan sonuçlar ile hastaların Ramazan öncesi en son başvurmuş oldukları tarihteki kan ve idrar tetkikleri dosyalarından edinildi. Oruç öncesi ve sonrası değerler hem oruç tutan hasta grubunda hem de tutmayan hasta grubunda değerlendirildi.

İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenlerde yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test ile değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalarda Mann withney u testi kullanıldı. Bağımlı iki grup ortalamalarının karşılaştırılması paired-samles T test veya dağılım normal değilse nonparametrik wilcoxon test ile değerlendirme yapıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 115 tip 2 DM tanılı hasta alındı. Bu hastaların yaş ortalaması **59,38 ± 10,79 (29 -83)** olarak saptanmıştır. Hastaların 53'ü erkek(**YAŞ: 58,91 ± 10,33 (34 -82))** , 62'ü kadındı **.** Cinsiyete göre sayılar grafik 1 'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımları

Oruç tutan ve tutmayan hasta grupları cinsiyete, yaşa ve diyabet sürelerine göre tablo 4'de değerlendirilmiştir. Erkek hastaların 26'sı ve kadın hastaların 32'si oruç tutmamıştır. Oruç tutmayanların yaş ortalaması 62,45± 10,1 ve oruç tutanların yaş ortalaması 56,26± 10,6 saptanmıştır. Oruç tutmayan grubun diyabet süresi 14,6± 8 , tutanların diyabet süresi 6,71± 5,1 saptanmıştır.

Tablo 5. Cinsiyet yaş ve diyabet sürelerine göre değerlendirme

	Oruç (-)	Oruç (+)	P
Cinsiyet E/K (N)	26/32	27/30	0,785
Yaş	62,45 ± 10,1	56,26 ± 10,6	**0,002**
Diabet süresi	14,6 ± 8,0	6,71 ± 5,1	**<0,001**

Tablo 6. Ramazan ayı öncesinde bakılan tetkikler

Ramazan öncesi başvuru	Oruç (-)	Oruç (+)	P
Glukoz	171,50 ± 74,2	157,46 ± 64,2	0,281
Üre	37,77 ± 12,8	30,65 ± 9,4	**0,003**
Kreatinin	0,88 ±0,3	0,75 ± 0,2	**0,014**
Total kolesterol	199,41 ±38,1	199,90 ± 46,0	0,955
Trigliserid	202,20 ± 103,9	171,95 ± 79,1	0,116
HDL	44,00 ± 9,5	44,11 ± 9,7	0,956
LDL	118,18 ± 34,9	123,24 ± 38,8	0,512
HbA1c	8,55 ± 1,7	7,89 ± 1,6	0,059
Spot protein	56,69 ± 118,6	21,02 ± 18,7	0,056
Spot kreatinin	115,58 ± 65,0	125,77 ± 59,55	0,471
Spot idrar pro/kre	0,70 ± 1,9	0,17 ± 0,1	0,068

Hastaların Ramazan ayı öncesinde başvurularında bakılmış olan kan biyokimyası ve idrar tetkikleri ortalama değerleri tablo 5'de gösterilmiştir.

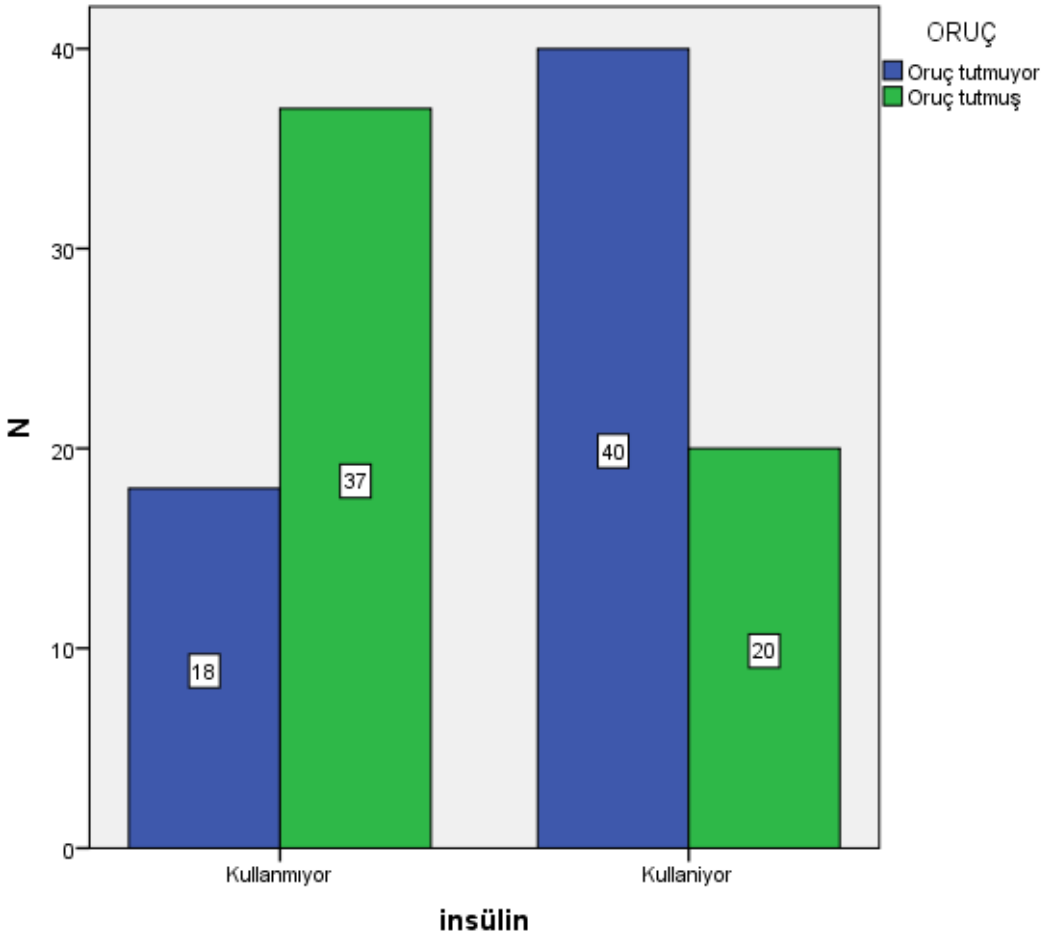
Tablo 7. Ramazan ayı sonrası 2 aylık periyotta bakılan tetkikler

Ramazan sonrası başvuru	Oruç (-)	Oruç (+)	P
Glukoz	193,81 ± 85,8	154,84 ± 50,4	**0,007**
Üre	40,82 ± 25,6	30,55 ± 8,9	**0,005**
Kreatinin	0,88 ± 0,3	0,71 ± 0,2	**0,001**
Total kolesterol	192,18 ± 42,4	198,77 ± 40,5	0,409
Trigliserid	198,49 ± 95,7	206,50 ± 181,4	0,771
HDL	41,70 ± 9,3	44,21 ± 10,2	0,183
LDL	111,82 ± 35,6	115,50 ± 32,1	0,574
HbA1c	8,05 ± 1,7	7,82 ± 1,6	0,472
Spot protein	33,16 ± 66,7	21,55 ± 30,1	0,250
Spot kreatinin	127,14 ± 64,8	146,37 ± 59,3	0,111
Spot idrar pro/kre	0,30 ± 0,6	0,16 ± 0,2	0,147

Ramazan ayı sonrası 2 aylık dönemde bakılan kan biyokimyası ve idrar tetkiklerinin değerlendirmesi tablo 6'da yer almaktadır.

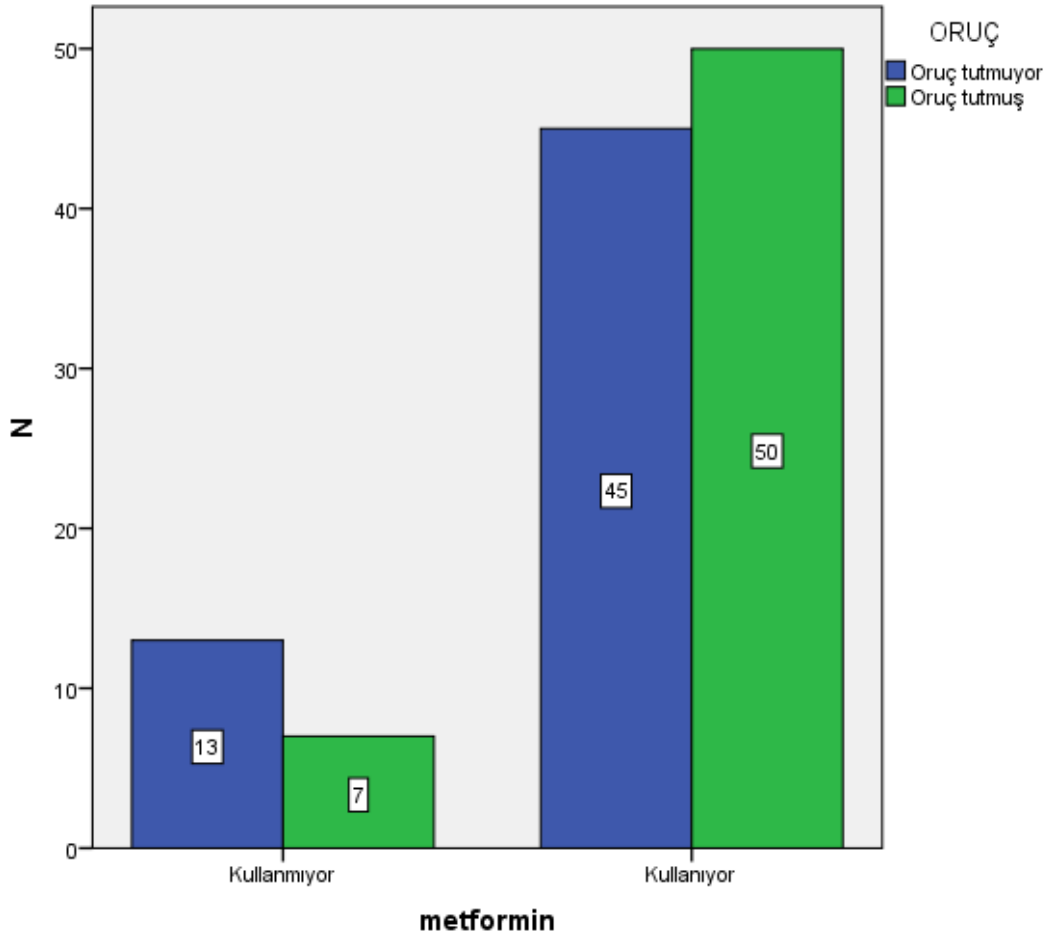
Tablo 8 . Ramazan ayı öncesi ve sonrası hasta tetkiklerinin karşılaştırılması

Ramazan öncesi başvuru - Ramazan sonrası başvuru	Oruç (-) p	Oruç (+)p
Glukoz	0,002	0,085
Üre	0,244	0,826
Kreatinin	0,084	0,424
Total kolesterol	0,084	0,731
Trigliserid	0,901	0,410
HDL	**<0,001**	0,156
LDL	0,072	0,195
HbA1c	**0,010**	0,156
Spot protein	0,094	**0,05**
Spot kreatinin	0,219	**0,022**
Spot idrar pro/kre	0,074	**0,001**



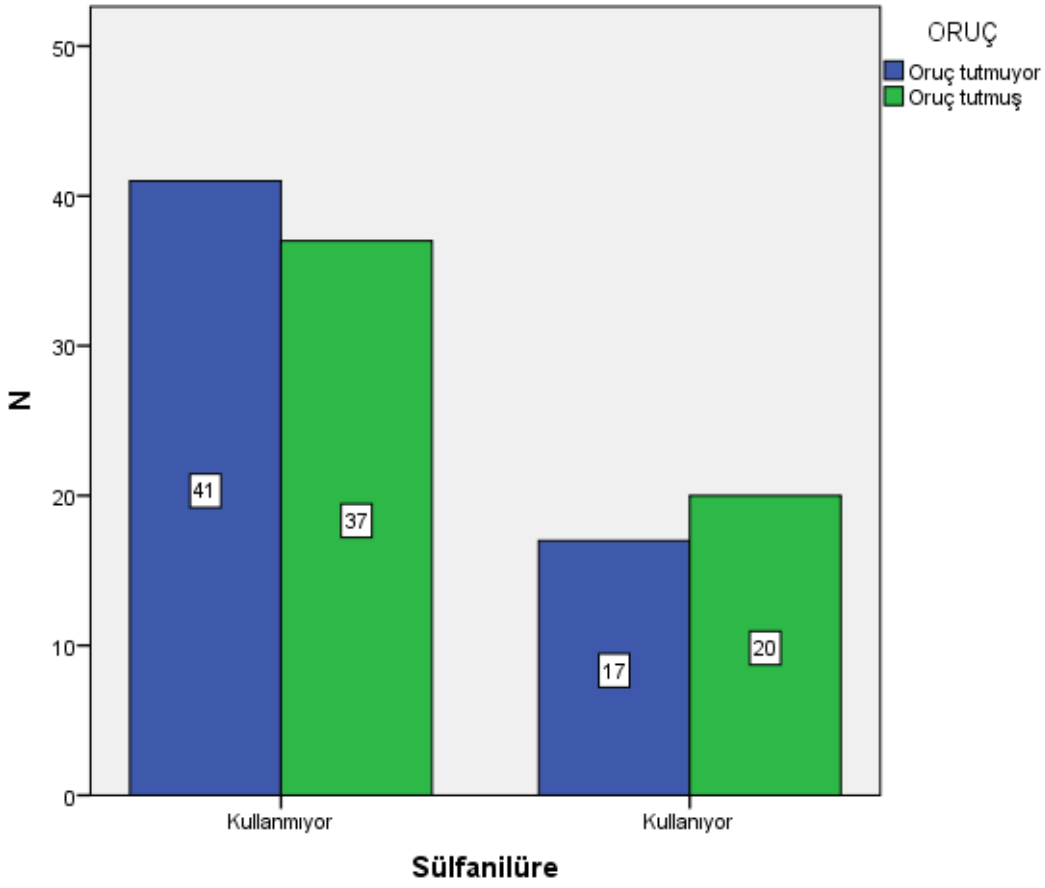
Şekil 2 : Oruç tutan ve tutmayanlar hasta gruplarında insülin kullanımı

İnsülin kullanmayan hastaların 37 tanesi oruç tutmuştur. 18 tane hasta oruç tutmamıştır. İnsülin tedavisi alan hasta grubunda ise 20 hasta oruç tutmuş, 40 hasta oruç tutmamıştır. ($p < 0,001$)



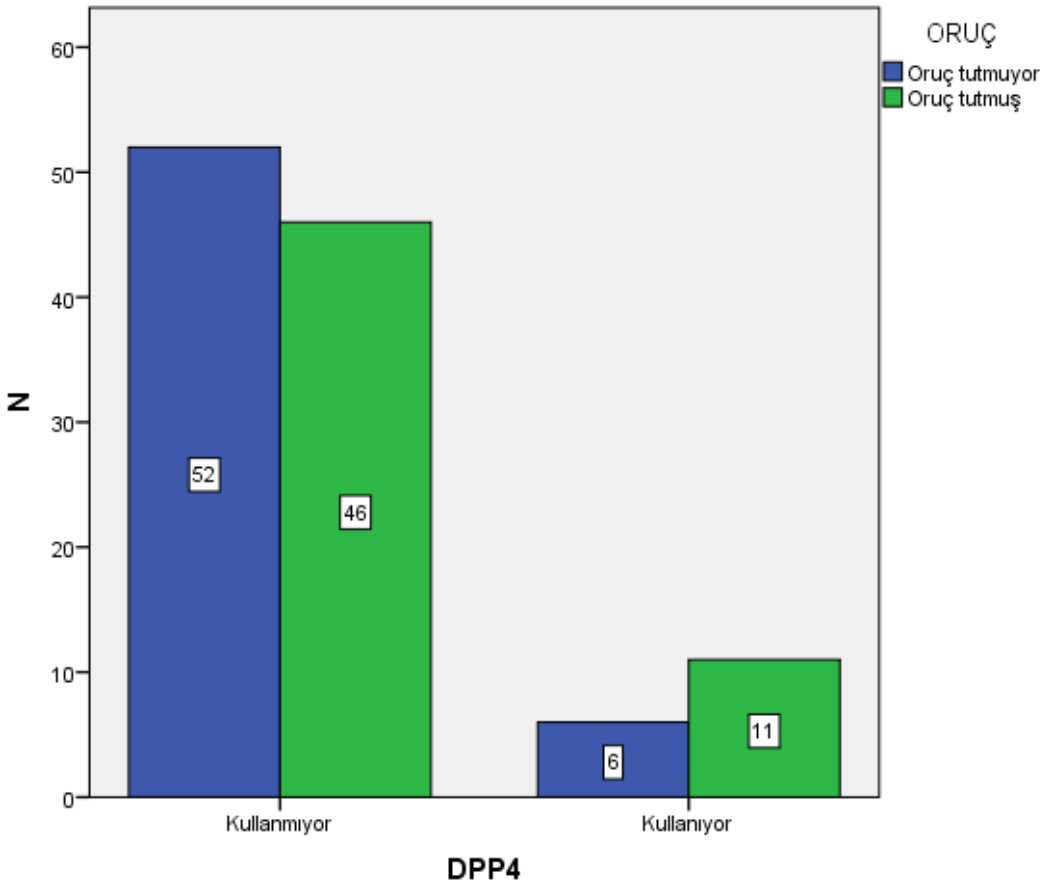
Şekil 3: Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında metformin kullanımı

Metformin kullanan hastaların 50 tanesi oruç tutmuş, 45 hasta tutmamıştır. (p=0,152)



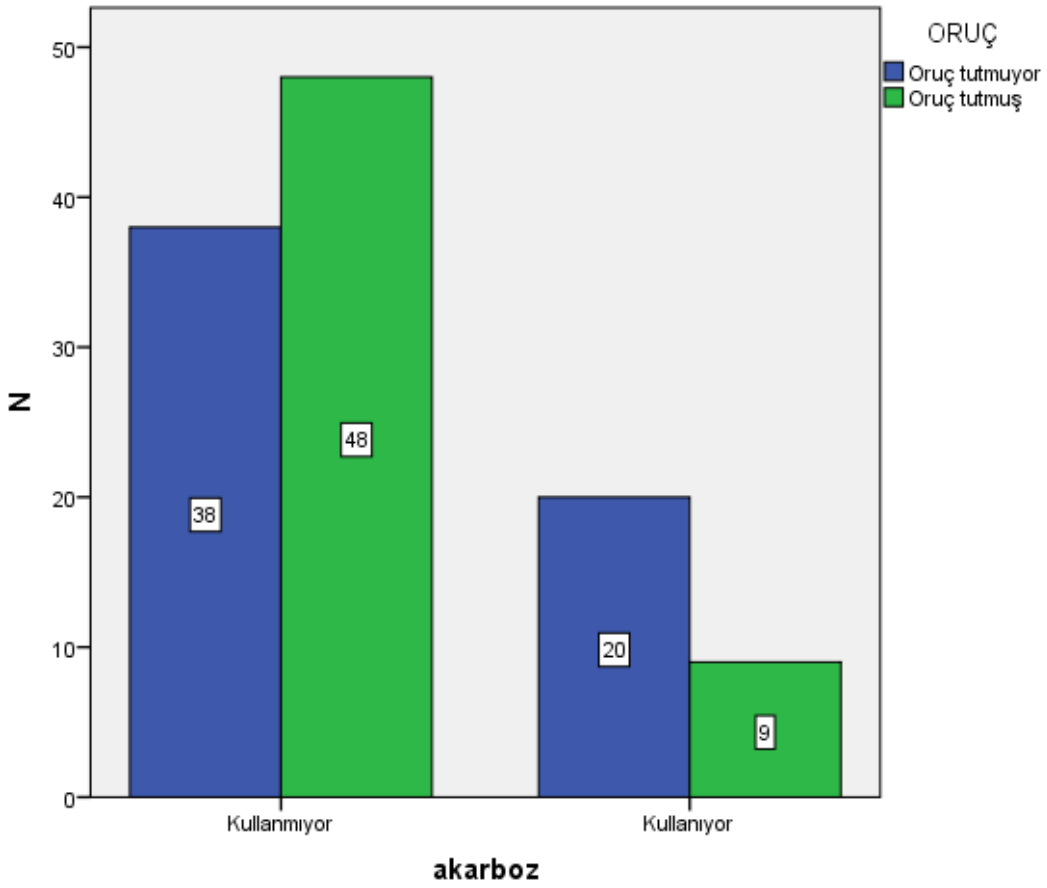
Şekil 4: Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında sülfonilüre kullanımı

Sülfonilüre kullanan 37 hastanın 20 tanesi oruç tutmuştur. 17 hasta tutmamıştır.(p=0,507).



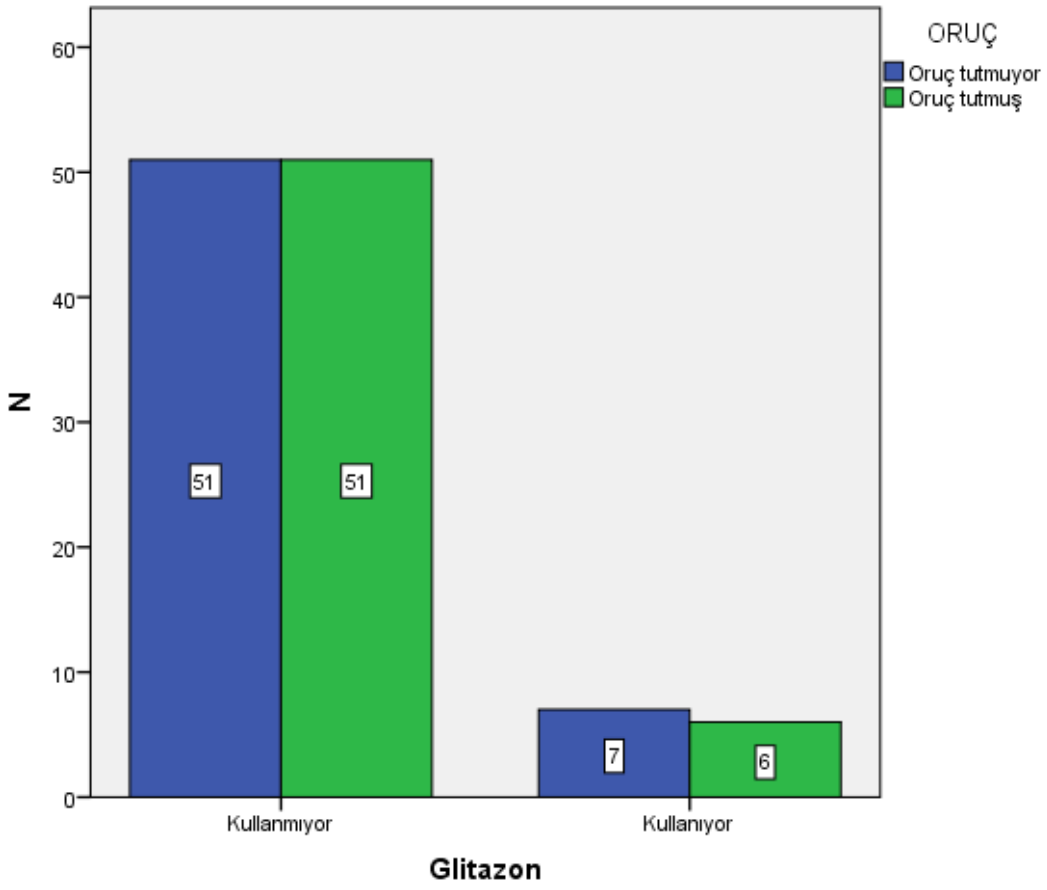
Şekil 5 : Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında Dpp-4 kullanımı

Dpp -4 kullanan 17 hastanın 11 tanesi oruç tutmuştur, 6 hasta tutmamıştır(P=0,176).



Şekil 6: Oruç tutan ve tutmayan hastaların akarboz kullanımı

29 hasta akarboz kullanmakta olup bunlardan 9 tanesi oruç tutmuştur.
(P=0,021)



Şekil 7: Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında glitazon kullanımı

Toplamda glitazon kullanan hasta sayısı 13 olup bunlardan 6 tanesi oruç tutmuştur(P=0,794).

Oruç tutan hastaların 2 tanesi hipoglisemi yaşamış olup oruç tutmayan grupta 1 tane hasta hipoglisemi yaşamıştır.

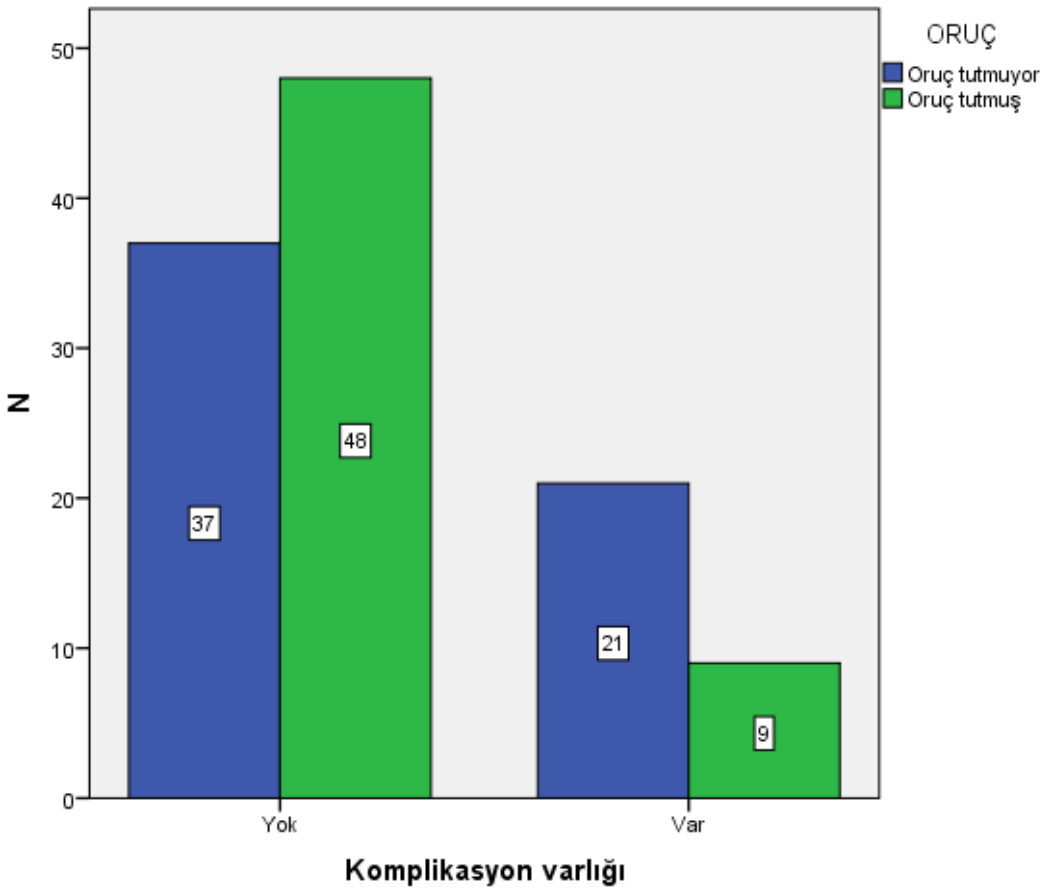
Tablo 9 : Oruç tutan ve tutmayan hasta gruplarında hipoglisemi sıklığı

		ORUÇ		Total
		Oruç tutmuyor	Oruç tutmuş	
Hipoglisemi	Olmayan	57	55	112
	Olan	1	2	3
Toplam sayı		58	57	115

Diyabetik hastaların komplikasyon sayısı ve komplikasyonlarının neler olduğu tablo 9 ‘da yer almaktadır. 115 hastanın 6 tanesinde nefropati, 11 hastada nöropati, 2 hastada retinopati ve nefropati, 11 hastada retinopati saptanmıştır.

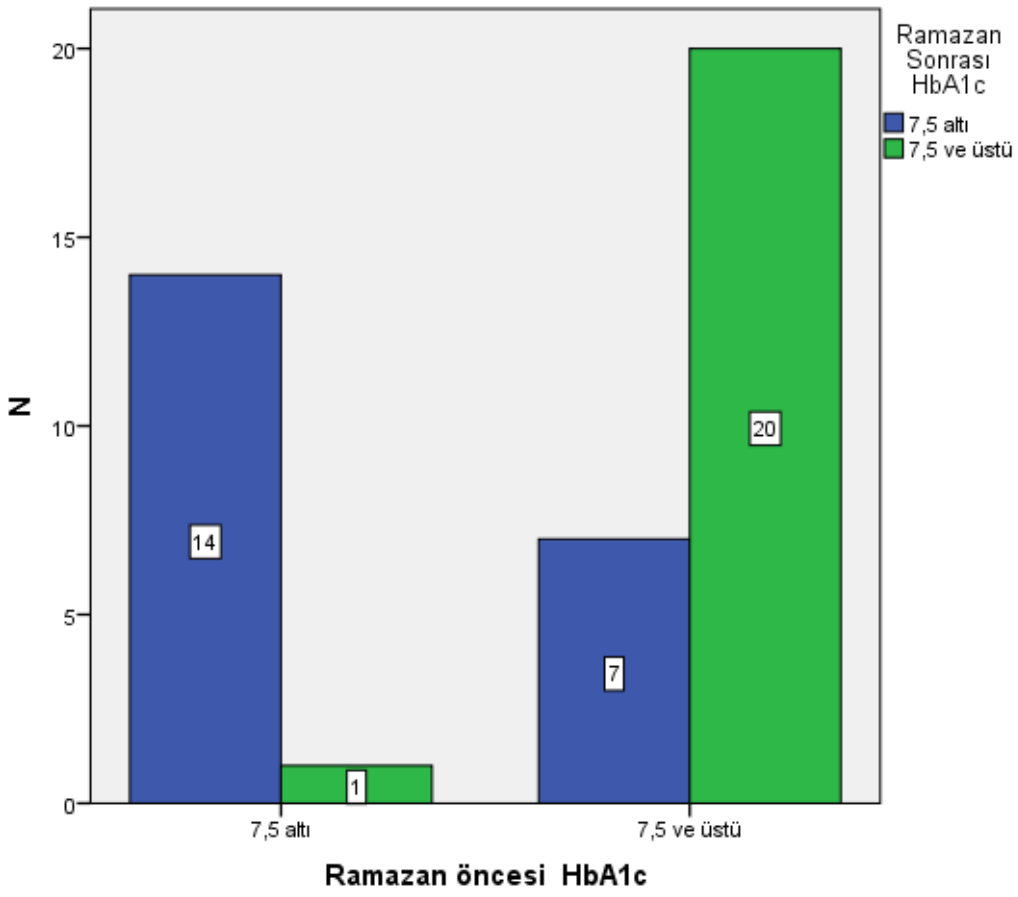
Tablo 10: Diyabete bağlı komplikasyonlar

KOMPLİKASYON				
	SIKLIK	YÜZDE	GEÇERLİ YÜZDE	KÜMÜLATİF YÜZDE
KOMPLİKASYON GELİŞMEYEN	85	73,9	73,9	73,9
NEFROPATİ	6	5,2	5,2	79,1
NÖROPATİ	11	9,6	9,6	88,7
RETİNOPATi VE NEFROPATİİ	2	1,7	1,7	90,4
RETİNOPATİ	11	9,6	9,6	100,0
TOPLAM	115	100,0	100,0	



Şekil 8 : Oruç tutan ve tutmayan hastalarda komplikasyon varlığı

Hastaların 30 tanesinde diyabete sekonder komplikasyon mevcuttur. Komplikasyonu olanların 9 tanesi oruç tutmuştur. 21 hasta tutmamıştır (P = 0,013).



Şekil 9. Ramazan öncesi ve sonrası HbA1c değişimi

Ramazan öncesi HbA1c <%7,5 olan 15 hastanın oruç sonrası sadece 1 hastada (%6,7) HbA1c ≥%7,5 üstünde bulduk. Diğer hastalarda yükseliş saptamadık. Ramazan öncesi HbA1c ≥%7,5 olan 27 hastanın oruç sonrası 20 (%74,1)'sinde HbA1c ≥%7,5 üstünde bulduk. (P<0.001)

TARTIŞMA

Diyabet ve Ramazan orucu arasındaki ilişkiye yönelik elimizdeki veriler oldukça kısıtlıdır. Hastaların metabolik süreçlerinin incelemesi amacıyla yapılmış farklı çalışmalar vardır. Ramazan ayında hastaların oruç tutma istekleri hem hasta bazında değerlendirilmeli hem de güncel veriler doğrultusunda doğru yönlendirmeler yapılmalıdır.

Bizim çalışmamızda toplam 115 tip 2 DM tanılı hasta alınmıştır. Bunların 53'ü erkek, 62'si kadın hastadır. 27 erkek hasta ve 30 kadın hasta oruç tutmuştur. Oruç tutan hastaların yaş ortalaması 56±26 , tutmayan hastaların yaş ortalaması 62±45 saptadık. Oruç tutan hasta grubu beklediğimiz şekilde daha genç hastalardan oluşmaktadır. Oruç tutmayan hastaların ortalama diyabet süresi 14,6±8 ve oruç tutan hastaların diyabet süresini 6,71±5,1 saptadık($p<0,001$). Uzun süredir diyabetik olan hastaların oruç tutmamış olması yine diyabetin ciddiyeti ve buna bağlı komplikasyonların sıklığında artışa bağlıdır .

Oruç tutmuş olan hasta grubunda Ramazan öncesi ve sonrası bakılan tetkiklerde glukoz, HbA1c, TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. Hastalarımızın Ramazan ayı öncesi TG ortalaması 171,95mg/dl, Ramazan ayı sonrasında 206,5mg/dl bulduk ($p<0.41$). Khatib ve ark 'nın yapmış olduğu çalışmada oruç sonrası hastaların ortalama TG düzeyinde 35mg/dl azalma saptamışlardır. Bizim hastalarımızın oruç öncesi HDL kolesterol ortalaması 44,11mg/dl, sonrasında 44,21mg/dl'dir ($p<0.156$). Hastalarımızın Ramazan ayı öncesi LDL kolesterol ortalaması 123,24mg/dl, Ramazan ayı sonrasında 115,5 mg/dl saptadık($p<0.195$). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Khatib ve ark.nın çalışmasında da hastaların LDL ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktur. Bener ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 1301 tane tip 2 DM hastası alınmıştır. Bu hastaların oruç sonrası glukoz düzeyi, HbA1c, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde düşüş ve kan basıncı ortalamalarında azalma saptamışlardır. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada Melanie ve ark hastaları oruç öncesi, Ramazan ayı içerisinde ve oruç sonrası incelemiştir. Bu çalışmada hastaların HbA1c ortalaması %8,9 'dan %8,6 değerine gerilemiştir. Bizim çalışmamızda oruç tutan hastaların HbA1c ortalaması %7,89 'dan %7,82'ye geriledi

(p<0.156). Fakat bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Khatib ve ark çalışmasında HbA1c ortalamasında Ramazan ayı sonrası %0,85 düşüş saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hasta sayısının görece az olması sonuçların anlamlı olmamasına neden olmuş olabilir. Hastalar Ramazan ayı öncesi ve sonrası kısa bir periyotta değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 60 hasta insülin, 95 hasta metformin, 37 hasta sülfonilüre, 29 hasta akarboz, 13 hasta glitazon, 17 hasta Dpp-4 inhibitörü kullanıyordu. Oruç ile hasta tedavilerinin ilişkisine baktığımızda oruç tutan hastaların insülin kullanımını anlamlı şekilde düşük saptadık(p<0.001). Oral antidiyabetiklerle hipoglisemi riski göz önüne alındığında hastaların oruç tutmalarına daha elverişli olup oral tedavi alan hastalarda oruç tutma oranları daha yüksektir

Çalışmamızda toplam 3 hipoglisemi saptadık .Oruç tutan hasta grubunda 2 hasta hipoglisemi tarifledi. Hiçbir hastada hipoglisemi nedenli acil başvurusu saptamadık. Melanie ve ark. yapmış olduğu çalışmada major hipoglisemi saptanmamıştır fakat oruç tutan 153 diyabetik hastanın 39 unda minör hipoglisemi saptamışlardır. Bizim hasta grubumuzda hipoglisemi yönünde anlamlı bir artış yoktur.

Oruç tutan hasta grubunda Ramazan ayı öncesi 15 hastanın HbA1c değeri <%7,5 olarak ölçtük. Bu 15 hastanın Ramazan ayı sonrası 14'ünün yine HbA1c değeri <%7,5 saptadık. Sadece 1 hastanın HbA1c değeri> %7,5'du. Ramazan ayı öncesi HbA1c değeri>%7,5 olan 27 hastanın Ramazan ayı sonrasında 20'sinin HbA1c değeri>%7,5 saptadık(p<0.001). Diyabeti regüle seyreden hastaların oruç sonrası da aynı şekilde regüle seyretmeye devam etmiştir. Fakat kan şekeri regülasyonu bozuk hasta grubunda Hba1c değerinin bozulma oranı daha yüksektir. Bu tablo kan şeker regülasyonu kötü olan hastaların oruç tutmamaları gerektiğini destekler niteliktedir. Melanie ve ark. yaptığı çalışmada Ramazan ayı öncesi HbA1c değeri %7,1-%9,9 arasındaki hastalarda Hba1c değerinde %0,1 düşüş saptamışlardır. Yine aynı çalışmada HbA1c>%10 olan hasta gurubunda %1,4 düşüş saptamışlardır. Bizden farklı olarak yüksek HbA1c gurubundaki hastaların kan şeker regülasyonuna olumlu etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Metabolik parametreleri kötü olan diyabetik hastaları uzun açlık daha da zorlayabilir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda genç yaş , diyabet süresi kısa olan, böbrek fonksiyonlarında sorun olmayan insülin kullanmayan ve OAD kullanan diyabetik hastalarda oruçla ilgili herhangi bir kötüleşme tespit etmedik. Fakat oruç tutan hastaların oruç başlangıcında HbA1c değeri yüksekse yüksek olarak devam etmektedir. Hba1c değerinin yüksek devam etmesinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu sebeple HbA1c değeri yüksek olan hastaların oruç tutmamalarını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes care, 2014. **37**(Supplement 1): p. S81-S90.
2. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey.* Diabetes care, 2002. **25**(9): p. 1551-1556.
3. Satman, I., et al., *A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey.* Diabetes research and clinical practice, 2012. **98**(1): p. 75-82.
4. King, H. and M. Rewers, *Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults.* Diabetes care, 1993. **16**(1): p. 157-177.
5. federation, i.d., *ınternational diabetes federation diabetes atlas*. 2015.
6. Rathor, M., A.M. Fauzi, and A. Omar, *Update on the management of diabetes during Ramadan fast for healthcare practitioners.* The International Medical Journal of Malaysia, 2014. **13**(2): p. 67-72.
7. Mohamed, G.A., N. Car, and D. Muacevic-Katanec, *Fasting of persons with diabetes mellitus during Ramadan.* Diabetologia Croatica, 2002. **31**(2): p. 75-84.
8. Al-Arouj, M., et al., *Recommendations for management of diabetes during Ramadan.* Diabetes care, 2010. **33**(8): p. 1895-1902.
9. Almalki, M.H. and F. Alshahrani, *Options for controlling type 2 diabetes during Ramadan.* Frontiers in endocrinology, 2016. **7**: p. 7.
10. AC, G. and H. Je, *tıbbi fizyoloji* diabetes mellitus. 2001, istanbul nobel tıp kıtabevi
11. M., L. and M.-W. In: Goldstein BJ, *tip 2 diabetin epidemiyoloji ve tanısı* 2004, İSTANBUL AND Yayıncılık. 1-12.
12. WHO, *An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation.* 2004: SWİTZERLAND.

13. Donovan Jr, D.S., *Epidemiology of diabetes and its burden in the world and in the United States*, in *Principles of Diabetes Mellitus*. 2004, Springer. p. 107-121.

14. Groop, L., E. Widen, and E. Ferrannini, Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? Diabetologia, 1993. **36**(12): p. 1326-1331.

15. DeFronzo, R.A., *The triumvirate: β-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM.* Diabetes, 1988. **37**(6): p. 667-687.

16. grubu, d.m.ç.v.e. and TEMD, *diabetin kronik komlikasyonları.* 2015: p. 123-147.

17. Boulton, A., F. Gries, and J. Jervell, *Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy.* Diabetic Medicine, 1998. **15**(6): p. 508-514.

18. murray , b., weil, botham, kennely,rodwell, *lipid taşınması ve depolanması*, in *harper biyokimya*. 2015, nobel kitabevi: istanbul. p. 292-326.

19. cryer PE , D.S., Shamoon H, , *Diabetes care*, in *Hypoglisemia in diabetes*. 2003. p. 1902-12.

ÖZGEÇMİŞ

I.Bireysel Bilgiler

Adı-soyadı; Tuba Kalay

Doğum yeri ve tarihi; Denizli 15.07.1988

Uyruğu; TC

Medeni durumu; Bekar

İletişim adresi ve telefonu; tba_kalay88@hotmail.com , 5543825856

Yabancı dili; İngilizce

II.Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Pamukkale Üniversitesi Tıp fak. 2013

Türk Eğitim Vakfı Anadolu Lisesi 2006

III.Ünvanları

IV.Mesleki Deneyim

Ağrı Taşlıçay Toplum Sağlığı merkezi

İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırm Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

V.Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI.Bilimsel İlgi Alanları

VII.Bilimsel Etkinlikleri

VIII.Diğer bilgiler

EKLER

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
S.B.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Karar No: 469
Tarih: 17.05.2017

ETİK KURUL KARARI

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde görevli Doç.Dr.Hayriye Esra ATAOĞLU danışmanlığında Ass.Dr. Tuba KALAY tarafından yürütülen "Diabetes mellitus tanılı hastalarda Ramazan orucu sonrası metabolik değişiklikler." adlı tek merkezli retrospektif çalışma içeren araştırma dosyası incelenmiş olup Etik Kurul bilgilendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliği'nin (19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete) 2. maddesinin 2. fıkrasına göre, ilgili çalışma için etik kurul kararı gerekli olmadığı kanaatine varıldı.

Op. Dr. Gamze ÇITLAK
Etik Kurul Genel Sekreteri

Uzm. Dr. Fuat ŞAR
Etik Kurul Başkanı