



SID
Società Italiana
di Diabetologia

Gestione del diabete nel periodo di Ramadan

Antonio C. Bossi¹, Yeganeh Manon Khazrai², Marinella Delfonso², Sara Fallucca², Roberto Trevisan³, Giulio Marchesini⁴ e Daniela Bruttomesso⁵, Paolo Pozzilli²

¹UOC Malattie Endocrine - Centro Regionale per il Diabete Mellito ASST Bergamo Ovest - Treviglio (Bg)

² Area di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico, Roma.

³ USC Malattie Endocrine - Diabetologia ASST Papa Giovanni XXIII , Bergamo

⁴ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche. “Alma Mater” Università di Bologna

⁵ UOC Malattie del Metabolismo. Dipartimento DIMED . Università di Padova, Padova

Epidemiologia e contesto socio sanitario

L’Africa e l’Europa, grazie alla loro collocazione geografica, sono da sempre vicine di casa. Il bacino del Mediterraneo è stato teatro sin dai tempi più antichi di scambi culturali e commerciali. Questa vicinanza, nell’epoca della globalizzazione e delle società multietniche, assume un nuovo significato portando ad una complessa commistione di popolazioni, culture e religioni [1]. In questo contesto, anche il nostro Paese sta acquisendo sempre più aspetti multietnici dove persone di diverse nazionalità condividono spazi, servizi, bisogni, in una grande mescolanza di tradizioni, abitudini e linguaggi.

Gli stranieri erano meno di 100.000 nel 1861, anno dell’Unità d’Italia (0,4% della popolazione) e sono rimasti a lungo una trascurabile minoranza (130 mila – 0,3% nel 1951, primo censimento del dopoguerra; poi 625 mila, poco sopra 1%, nel 1991). Da allora, in Italia è iniziata la fase della grande immigrazione, che ha superato 1 milione di unità nel 2001; ad oggi sono oltre 5 milioni[2]. In alcune regioni, la prevalenza di immigrati supera il 10% (Emilia Romagna, Umbria, Lombardia, Veneto) o vi è prossima (Trentino Alto Adige, Toscana, Marche e Lazio). Questo aumento ha provocato il coinvolgimento dell’Italia in una serie di problematiche sociali e culturali già in atto nella maggior parte dei paesi dell’Unione Europea[3].

Il progressivo costituirsi di una popolazione musulmana residente in Italia è strettamente collegato al fenomeno delle migrazioni. Ad oggi non esistono stime precise sul numero di musulmani presenti in Italia poiché qualsiasi indagine potrebbe apparire come una violazione della privacy; le statistiche disponibili si basano sulla nazionalità di provenienza degli intervistati, che poi viene associata ad uno specifico contesto socio-culturale. Secondo le più recenti stime della Fondazione sulle Iniziative e Studi Sulla Multietnicità (ISMU) gli stranieri residenti in Italia al 1° gennaio 2016 che professano la religione musulmana sono poco più di 1,4 milioni, meno di un terzo del totale degli stranieri[4]. La prevalenza di residenti di religione musulmana è quindi circa il 2,3% della popolazione complessiva (italiana e straniera), ma salirà al 5% nel 2030 e al 10% nel 2050, con forti differenze regionali. Per quanto riguarda la provenienza, la maggior parte dei musulmani residenti in Italia proviene dal Marocco (424.000), seguito dall’Albania (214.000), dal Bangladesh (100.000), dal Pakistan (94.000), dalla Tunisia, (94.000) e dall’Egitto (93.000) (**Fig.1**)[2,4].

<i>Paese</i>	<i>Musulmani (migliaia di unità)</i>
Marocco	424,3
Albania	214,3
Bangladesh	99,7
Pakistan	94,4
Tunisia	94,4
Egitto	93,5
Senegal	84,5
Macedonia	52,1
Kosovo	38,3
Bosnia-Erzegovina	22,6
Algeria	21,5
Turchia	19,0
India	14,0
Nigeria	10,9
Mali	10,1
Ghana	9,3
Burkina Faso	8,8
Sri Lanka	8,6
Afghanistan	8,3
Iran	7,5
<i>Altri Paesi</i>	87,6
<i>Italia</i>	1.423,9

Fig. 1 . Musulmani residenti in Italia per principali cittadinanze (al 1° gennaio 2016). Fonte: Fondazione sulle Iniziative e Studi Sulla Multiethnicità (ISMU).(modificata da [4].

Nelle stime non sono stati conteggiati gli irregolari, gli stranieri che hanno acquisito la cittadinanza italiana, né quelli che non sono iscritti in anagrafe. Per quanto riguarda una stima degli ingressi migratori avvenuti tramite sbarchi sulle coste italiane, secondo la fonte del Viminale[5] si può parlare più o meno di 170/180.000 ingressi nell'arco del solo 2016.

La popolazione musulmana che si insedia in Italia porta con sé un bagaglio di usi e costumi molto differenti dai nostri, certamente acuiti da disuguaglianze sociali ed economiche. Inevitabilmente, l'incontro fra culture diverse comporta delle difficoltà per le persone che arrivano in Italia e in Europa, e l'insorgenza del diabete potrebbe essere favorita dal cambio delle abitudini alimentari, così come dal consumo di alimenti poco salutari ed economicamente convenienti che porterebbero a slantizzare una componente di tipo genetico [3, 6]. I dati dell'Osservatorio ARNO-CINECA indicano una bassa prevalenza globale del diabete nella popolazione immigrata da Paesi a forte pressione migratoria (1.96%) [7], ma gli stranieri in Italia (età media, 32 anni contro 44 delle persone con cittadinanza italiana) si caratterizzano per la forte incidenza dei minori (21,7% sul totale degli stranieri) e per la minima rappresentanza di ultra 65enni (circa il 2% contro il 22% delle persone con cittadinanza italiana). Sono l'1% tra gli anziani, ma oltre il 10% dei minori e giovani adulti (18-39 anni). Così, dopo aggiustamento per età e sesso, il rischio di diabete risulta globalmente aumentato nei migranti (odds ratio, 1.55), particolarmente (fino ad oltre 3 volte) negli immigrati dall'Egitto, dal Nord-Africa in generale e dal subcontinente indiano [7].

L'aumentato rischio in queste popolazioni dipende anche dalla prevalenza del diabete in queste popolazioni nel Paese d'origine, distribuita tra un minimo di 2-4% (Nigeria; Mali; Ghana; Burkina Faso; Senegal) ed un massimo di 10-15% (Iran), fino al 15-20% (Egitto)[8]. Una stima del numero di persone immigrate con diabete basata su una semplice trasposizione dei valori di prevalenza nei Paesi d'origine risulta peraltro gravata dall'errore legato all'età. Estrapolare dalla prevalenza nei Paesi d'origine il numero possibile di persone con diabete sbarcate in Italia (di per sé molto basso rispetto alla popolazione residente) è senza dubbio complesso, tenendo conto la giovane età degli

immigrati ed il fatto che coloro che attraversano il mare partono generalmente in buona salute. Tuttavia, basandoci sul numero dei residenti musulmani in Italia, degli immigrati entrati illegalmente e di coloro che chiedono asilo politico (Fonte Ministero degli Interni), si calcola che la popolazione totale dei diabetici musulmani in Italia si aggiri intorno alle 130.000 unità.

La gestione del diabete durante il Ramadan: approccio comportamentale

Per le persone con diabete di religione musulmana un momento critico e difficile da gestire è indubbiamente rappresentato dal digiuno durante il mese del Ramadan. Nei Paesi di origine il Ramadan è un mese di festa, i ritmi lavorativi sono rallentati e questo facilita la gestione del diabete[8]. In Italia, invece, il mese del Ramadan è un periodo lavorativo come gli altri e le persone affrontano le loro normali attività. La gestione del diabete in questa fase diventa quindi più problematica.

Altri fattori intervengono poi a modificare largamente il numero effettivo dei musulmani con diabete che praticano il periodo del Ramadan in Italia. Molti dei musulmani legalmente residenti in Italia, infatti, preferiscono tornare nei loro paesi d'origine per il Ramadan, perché desiderano condividere con i propri cari questo periodo che termina con l'Eid El-Fitr, una ricorrenza per loro importantissima (ha lo stesso valore del nostro Natale).

Un aspetto da non trascurare è rappresentato dalla variabilità della durata del digiuno durante il Ramadan. Una delle interpretazioni più diffuse riguardo al periodo di astensione fa coincidere il momento dell'inizio del digiuno con la preghiera dell'alba (salāt al-Fajr) e l'interruzione giornaliera del digiuno con la preghiera del tramonto (salāt al-Maghrib)[9]. Ovviamente, in certi periodi dell'anno e in alcuni luoghi del mondo, la differenza in termini di tempo fra un crepuscolo ed un altro può essere estremamente variabile. Il luogo in cui originariamente è stato istituito e diffuso il digiuno islamico, si trova in una zona del globo terrestre compresa tra i 15 ed i 35 gradi Nord di latitudine. A queste latitudini, durante l'anno la durata della luce dall'alba al tramonto varia relativamente poco rispetto altri Paesi del Nord-Europa, ove gli orari da rispettare diventano molto impegnativi e le fasi di preghiera, l'ultima della sera e la prima della mattina, si avvicinano rendendo stretti i tempi per adempiere alle funzioni vitali. In Italia il tramonto arriva dalle due alle quattro ore dopo quello di Tunisi o Marrakech portando la durata del digiuno a 14/16 ore e rendendo così più difficile seguire rigidamente il Ramadan praticando al contempo una vita attiva e con regimi lavorativi "standard".

Il Ramadan

Il mese di Ramadan è quello in cui fu rivelato il Corano agli uomini e rappresenta l'unico mese dell'anno menzionato nel libro sacro. Secondo alcuni autori, Maometto scelse questo particolare mese, perché già considerato sacro in epoca pre-islamica. È il nono mese del calendario lunare, costituito da 354 giorni, circa undici giorni più breve di quello solare, motivo per cui la festività non ha una data fissa, ma varia di anno in anno.

Il digiuno (sawm) durante il periodo di Ramadan costituisce uno dei cinque pilastri della religione islamica, insieme alla professione di fede, alla preghiera, all'elemosina e al pellegrinaggio alla Mecca. Secondo il Corano, tutti i musulmani, in età pubere, in grado di intendere e volere, devono seguire la pratica del digiuno, chi trasgredisce questa regola commette un grave peccato. Sono esentate le seguenti categorie di popolazione:

- bambini;
- anziani;
- malati;
- donne mestruate;
- donne in gravidanza o durante l'allattamento;

- viaggiatori.

Le ultime quattro categorie possono recuperare il periodo di digiuno prima del seguente Ramadan, non appena siano in grado di poterlo fare, oppure scegliere di elargire dell'elemosina ai bisognosi. *"Il Ramadan è il mese in cui è stato rivelato il Corano come guida per gli uomini, prove chiare di guida e di discernimento. Quando vedete la luna nuova, digiunate per l'intero mese e chi è malato o in viaggio digiunerà in seguito per altrettanti giorni..."*[10].

L'obiettivo non è l'astinenza di per sé, ma l'assoggettamento delle passioni, il mantenere i sensi e il corpo libero dal peccato e da tutto ciò che può allontanare da Dio. Infatti, secondo l'Islam il digiuno aiuta a:

- essere più compassionevoli nei confronti dei meno fortunati, poiché si percepisce il dolore della privazione;
- temprare il carattere esercitando l'autocontrollo;
- purificare il corpo e la mente;
- sviluppare un maggiore senso di umiltà, spiritualità e solidarietà nei confronti del prossimo.

In questo periodo di purificazione è bene astenersi dalle chiacchiere inutili, dai pettegolezzi e dal calunniare il prossimo, ma piuttosto raccogliersi in preghiera, leggere e studiare il Corano[11]. Per un periodo di circa 29-30 giorni, nelle ore diurne non si deve consumare cibo, bevande, prendere medicinali e fumare, mentre si possono fare due pasti, uno al tramonto, detto "iftar" e l'altro prima dell'alba, detto "suhour"[12].

Cibi leciti (Halal) e cibi proibiti (Haram).

Per il musulmano credente, l'adesione alle leggi che regolano l'assunzione di cibo sono determinanti per raggiungere la salvezza nell'aldilà.

Il Corano, per esempio, vieta il consumo di sangue e di animali morti per cause naturali o accidentali e di quelli macellati senza l'invocazione del nome di Dio. Tuttavia, Dio perdona il consumo di carni proibite, quando si è motivati dalla fame o non vi sia intenzione di commettere peccato: *"Lui vi ha proibito soltanto il feto animale, il sangue, e le carni suine, e tutto quanto sia stato immolato (nel nome di) ad altri diversi da Dio. Ma per colui che è indotto dalla estrema necessità, che non brama per questi cibi o si diletta nella trasgressione, non vi è peccato per lui"*[10].

Sono inoltre proibiti il consumo di altri animali quali l'asino, gli uccelli rapaci, i rettili, la rana e i pesci privi di scaglie. Il consumo di bevande alcoliche è considerato un peccato grave come l'omicidio poiché l'alcol disinibisce il comportamento, causando violenza e odio, e distoglie il pensiero da Dio.

Nel mondo ci sono circa 1,5 miliardi di musulmani, quasi il 25% della popolazione mondiale, di cui circa il 4,6% affetti da diabete (DM): cinquanta milioni di persone, che seguono la pratica del digiuno durante il Ramadan, sebbene esentati [13]. Nel 2004, lo Studio EPIDIAR ha valutato le abitudini di 12,243 persone con DM, residenti in tredici diversi paesi di religione musulmana e ha evidenziato che circa il 43% dei DM1 e il 79% dei DM 2 sceglie di digiunare [14].

Criticità nutrizionali durante il Ramadan

Il Ramadan è causa di importanti modifiche dietetiche rispetto al resto dell'anno: la rottura del digiuno rappresenta, infatti, un momento di convivialità e di festa. Dal punto di vista delle tradizioni culinarie, è bene ricordare che il Ramadan è seguito da popoli di diverse etnie e tradizioni culturali, che però presentano alcuni comportamenti alimentari comuni: l'elevato consumo di alimenti

zuccherini tipo datteri, miele, dolci e bibite analcoliche a discapito del consumo di verdure, latte e latticini [6, 15, 16].

Le linee guida del 2016[17] hanno evidenziato alcune criticità che possono essere causa di iperglicemie postprandiali e aumento di peso, che del resto erano già state rilevate dallo Studio EPIDIAR[14], come per esempio il consumo di:

1. pasti ipercalorici al tramonto;
2. numerosi spuntini ricchi in carboidrati raffinati e zuccheri durante il periodo che va dal tramonto all'alba;
3. elevate porzioni di cibo ad alto indice glicemico;
4. cibi fritti con oli ricchi in acidi grassi saturi e trans, come margarine, olio di palma o cocco.
5. assunzione di notevoli quantità di cibo in modo vorace, nel periodo intercorrente l'inizio del pasto e la percezione del segnale di sazietà (30 minuti).
6. modifiche dello stile di vita con riduzione dell'attività fisica e delle ore di sonno.

Può essere invece causa d'ipoglicemia l'abitudine di consumare il pasto *suhour* molto in anticipo, prolungando il periodo del digiuno fino al tramonto.

Per porre rimedio a questi comportamenti sregolati, sono state stilate linee guida apposite.

Linee Guida della Terapia Medico-Nutrizionale del Diabete durante il Ramadan

Nel 2005, l'American Diabetes Association (ADA) pubblicò le prime linee guida sulla gestione del diabete durante il Ramadan, in seguito aggiornate nel 2010 [18, 19]. Secondo queste linee guida non esiste uno specifico piano dietetico per pazienti affetti da diabete che vogliono intraprendere il digiuno, ma l'approccio deve essere personalizzato in base ai bisogni e ai target metabolici del singolo individuo, sempre nel rispetto delle credenze, tradizioni e preferenze alimentari della persona.

Nelle linee guida non sono utilizzati termini come "indicazioni" o "controindicazioni", perché decidere di digiunare è una scelta religiosa, che appartiene alla sfera personale; si consiglia di consultarsi con la propria guida spirituale e il personale sanitario per valutarne la fattibilità. Mentre per le persone con diabete di tipo 2 (DM2) con stile di vita adeguato, il digiuno non dovrebbe presentare gravi rischi[11, 20], per quelle con diabete di tipo 1 (DM1) e DM2 in terapia insulinica, potrebbe essere pericoloso. Rimane essenziale il monitoraggio glicemico da eseguirsi più volte al giorno. In particolare, si raccomanda di interrompere immediatamente il digiuno a tutti i soggetti con valori glicemici:

1. ≤ 60 mg/dl
2. ≤ 70 mg/dl durante le prime ore di digiuno, all'alba, soprattutto se in terapia insulinica o farmacologica.
3. ≥ 300 mg/dl, a tutte le persone con DM1.

E' inoltre raccomandabile non praticare il digiuno quando malati.

Le Linee guida IDF-DAR 2016[17], raccomandano una valutazione nutrizionale ed educativa del paziente, circa 6-8 settimane prima di intraprendere il digiuno, per stabilirne i bisogni formativi e metabolici, per metterlo nelle condizioni di vivere questo periodo in modo consapevole e assumere comportamenti atti a minimizzare i rischi. La visita pre-Ramadan deve fornire al paziente un piano nutrizionale idoneo a migliorare il controllo glicemico anche nel periodo che precede il digiuno. E' bene che la persona con diabete sappia adeguare correttamente la terapia farmacologica al cambiamento dello stile di vita durante il Ramadan e sappia riconoscere i sintomi della disidratazione, dell'ipoglicemia e altre complicanze acute. A tal fine è stato ideato un programma per smartphone e web, il "Ramadan Nutrition Plan" (RNP), per permettere agli operatori sanitari di

fare interventi educazionali e fornire consigli nutrizionali ai pazienti, che possono accedervi mediante una piattaforma dedicata. Questo programma sarà presto attivo per tutti i paesi in cui si celebra il Ramadan [17].

L'operatore sanitario deve rinforzare l'importanza del monitoraggio glicemico e del mantenimento del peso, incoraggiando il paziente a mantenere uno stile di vita sano. Per i pazienti con DM2 sovrappeso/obesi, si raccomanda di approfittare di questo periodo per perdere peso e migliorare i parametri metabolici[17].

E' opportuno però porre attenzione alla quantità di esercizio fisico che si svolge, per non incorrere in ipoglicemie e a tal fine si raccomanda un programma personalizzato che consideri le preghiere notturne (Tarawih) come parte integrante delle attività giornaliere[11]. Questa preghiera, infatti, consiste in una serie di movimenti che durano due ore con considerevole dispendio energetico e rischio di ipoglicemia. Uno studio su soggetti con DM2 in terapia insulinica ha concluso che un'attività fisica moderata svolta dopo il pasto del tramonto riduce lo stress ossidativo e l'ampiezza media delle escursioni glicemiche post prandiali [21].La perdita di peso deve essere lenta e graduale, circa 0,5-1 kg a settimana. Nella Tabella 1 sono riportati gli obiettivi calorici in base al sesso, al peso e all'altezza.

	Mantenimento del peso corporeo	Perdita di peso
Maschi	1800-2200 kcal /die	1800 kcal /die
Femmine altezza > 150 cm	1500-2000 kcal /die	1500/ die
Femmine altezza < 150 cm	1500 kcal /die	1200 kcal/die

Tabella 1. Indicazioni caloriche suddivise per genere e in relazione alla necessità di mantenere o perdere peso. Adattata da Linee guida IDF-DAR [17]

E' opportuno frazionare il contenuto energetico totale giornaliero tra i due pasti, *iftar* e *suhoor*, più uno o due spuntini se necessari, con una ripartizione bilanciata dei macronutrienti, soprattutto carboidrati a lento assorbimento, che aumentano il senso di sazietà e aiutano a stabilizzare le glicemie [15, 17, 19]. Si consiglia di consumare circa il 40-50% dell'apporto calorico giornaliero al tramonto, 30-40% all'alba, 10-20% agli spuntini.

Nel dare consigli dietetici è bene tenere conto della presenza di altre comorbidità come ipertensione e dislipidemie. Le persone con esigenze particolari o con nefropatia diabetica dovrebbero ricevere consigli mirati e personalizzati [17].

E' opportuno ritardare il più possibile il pasto che precede l'alba e aumentare il consumo di liquidi nelle ore di non digiuno. Si sconsiglia tuttavia il consumo di sostanze ricche in caffeina perché possono avere effetto diuretico con conseguente perdita di liquidi e sodio[11, 15, 22].

Consigli dietetici durante il Ramadan
1. Carboidrati: almeno 130 g./die, circa il 45-50% del fabbisogno calorico giornaliero. Si consigliano soprattutto alimenti a base di carboidrati a basso indice glicemico, come i cereali integrali, legumi, frutta e verdura. Evitare o ridurre al minimo il consumo di cibi ricchi in carboidrati raffinati, zuccheri semplici e bevande zuccherine.
2. Fibra: circa 20-35 g/die, (14 g./1000 kcal). Preferire quella proveniente dalla verdura, frutta, semi, frutta secca oleosa e legumi.
3. Proteine: circa 1,2 g/kg del peso corporeo corretto*, 20-30% del fabbisogno calorico totale. Le proteine aumentano il senso di sazietà e aiutano a preservare la massa magra.

Preferire quelle provenienti da alimenti come pesce, pollame senza pelle, latticini, noci, semi e legumi. Evitare o ridurre le fonti proteiche da cibi ricchi in grassi saturi come carni di manzo o agnello, il cui consumo frequente, può aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari.
4. Lipidi: meno del 35% del fabbisogno calorico giornaliero, con un quantitativo di acidi grassi saturi inferiore al 10%. No ai grassi idrogenati e trans.
5. Idratazione. Bere acqua e altre bevande non zuccherine (zero o light) sia ai pasti che durante tutto il periodo di non digiuno. Il consumo di bevande contenenti caffeina, tè o cola dovrebbe essere ridotto per il loro effetto diuretico.
6. il pasto pre-alba dovrebbe essere consumato il più tardi possibile, soprattutto quando il Ramadan capita durante il periodo estivo e le ore di digiuno sono più lunghe.
7. Consumare un pasto più ricco in cibi proteici e grassi all'alba, perché riducono il rischio di iperglicemia e hanno un più alto potere saziante.
8. Si può fare uno o due spuntini se necessario, a base di un frutto, una manciata di noci o verdura. Generalmente ogni spuntino dovrebbe apportare tra le 100-200 kcal. Alcuni possono scegliere di fare uno spuntino appena terminano il digiuno e ritardare il pasto al tramonto
9. Al tramonto è consigliabile bere acqua in quantità sufficiente a ridurre la disidratazione e 1-2 datteri secchi o freschi per innalzare la glicemia.
*(Peso desiderabile) + (0.25 x [peso attuale – peso desiderabile])

Tabella 2. Consigli dietetici durante il Ramadan tratti e adattati dalle Linee Guida IDF-DAR 2016 [17]

Durante il Ramadan, i fedeli per tradizione consumano datteri, più spesso al tramonto appena sospeso il digiuno, sia da soli sia abbinati ad altri alimenti come per esempio lo yogurt. I datteri sono ricchi in carboidrati, soprattutto semplici, con un rapporto fruttosio/glucosio pari a 1:1 [11]. Il fruttosio ha un potere dolcificante maggiore ed è assorbito più lentamente rispetto al glucosio [23], pertanto i datteri hanno un indice glicemico basso, circa 42 [24]. Sono inoltre ricchi in sali minerali, vitamine, composti fenolici, carotenoidi e fibra, soprattutto insolubile (7.49 g/100 g parte edibile). Pertanto non provocando importanti escursioni glicemiche, possono essere consumati in quantità moderata anche dalle persone con diabete, purché nell'ambito di una dieta equilibrata [25, 26].

Modelli dietetici

Ibrahim et al. consigliano di seguire durante il Ramadan degli stili nutrizionali che rispettino le linee guida, con un alto contenuto di alimenti ricchi in carboidrati a lento assorbimento e fibra [11], e in base ai risultati dello studio Madiab [27], raccomandano un modello alimentare macrobiotico, la dieta Ma-Pi 2 (12% di proteine, 15% di lipidi, 73% di carboidrati complessi, 29 g/1000 kcal di fibra), che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i parametri metabolici e antropometrici di una popolazione affetta da DM2 in un breve periodo, rispetto ad una dieta standard per diabete (12% di proteine, 32% di grassi e 49% di carboidrati complessi, 20.5 g./1000 kcal di fibra) [27].

Successivamente, uno studio clinico in crossover [24], ha valutato l'efficacia della dieta Ma-Pi 2 su un gruppo di soggetti affetti da ipoglicemie reattive sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia, rispetto a una dieta frazionata a base di carboidrati a lento assorbimento, proteine e lipidi [28, 29]. I due tipi di dieta sono stati seguiti per tre giorni: due giorni con 5 pasti frazionati e uno senza spuntini. Lo studio ha evidenziato che i giorni in cui i pazienti seguivano la Ma-Pi 2, non avevano episodi ipoglicemici [24].

Un altro studio ha proposto come modello più sano da seguire, la dieta Mediterranea, dopo avere valutato i modelli alimentari seguiti da persone con DM, residenti a Tehran in Iran, durante il mese di Ramadan[37]. Sono stati individuati quattro modelli alimentari: 1) di tipo occidentale, 2) ricco in cibi spazzatura, sia grassi che zuccherini, 3) modello “Mediterraneo”, 4) modello “Ramadan” Quello “Mediterraneo” è risultato il più sano e il più seguito dai più giovani ($p = 0.003$; $r = 0.17$) con uno stile di vita attivo nel corso di tutto l’anno ($p < 0.0001$; $r = 0.20$). (Tab.3).

Modelli Alimentari			
Occidentale	Cibi spazzatura	Mediterraneo	Ramadan
Fast food	Cibi ricchi in colesterolo e zucchero	Olio di oliva	Halim (piatto a base di grano, burro, cannella, zucchero e carne tritata, il tutto cotto in grosse pentole)
Snack salati	Sottaceti	Frutta e verdura	Zuppe
Frutta secca oleosa	Burro	Frutta secca oleosa	
Patate		Datteri	Cereali integrali–porridge
Pesce, pollame	Fegato, pesce in scatola, uova	Carne rossa	Legumi
Cioccolata	crème	Latte e latticini	Zoolbia and Bamieh (dolci fritti e zuccherini)
Succhi di frutta		Tè e caffè	Bibite analcoliche zuccherine

Tabella 3 Modelli alimentari. Tabella adattata da: Shadman et al., 2014 [37].

Educazione.

Lo Studio EPIDIAR ha dimostrato che solo 2/3 dei pazienti, ricevono consigli mirati dagli operatori sanitari sulla gestione del diabete durante il Ramadan e hanno evidenziato l’importanza di un percorso educativo soprattutto prima di iniziare il digiuno [14]. E’ opportuno considerare che spesso anche i pazienti ad alto rischio non si rassegnano e decidono comunque di digiunare, per cui è fondamentale un percorso di accompagnamento che aiuti a minimizzare le complicanze come per esempio le ipoglicemie, le iperglicemie, la chetoacidosi diabetica, la disidratazione e le trombosi[19]. Un programma educativo adeguato migliora le conoscenze e le capacità delle persone di autogestirsi in modo efficace per mettere in atto quei cambiamenti comportamentali e di stile di vita che riducono le complicanze[38].

Per raggiungere questo obiettivo si raccomanda un programma educativo pre–Ramadan[17]; studi come il READ ne hanno infatti dimostrato l’efficacia nei pazienti DM2, con risultati positivi sulla perdita di peso e sulla riduzione degli eventi ipoglicemici [39], indipendentemente dalla terapia farmacologica. Inoltre i pazienti che hanno partecipato ai gruppi educazionali hanno mantenuto i benefici metabolici come la riduzione dell’emoglobina glicata (HbA1c) anche a dodici mesi di distanza[39]. I risultati sono stati confermati nel 2015 in 515 persone con DM2, che seguivano incontri educazionali in paesi come l’Egitto, l’Iran, la Giordania e l’Arabia Saudita [40]. Gli argomenti trattati durante gli incontri riguardavano la pianificazione dei pasti, l’attività fisica, il monitoraggio glicemico e le complicanze metaboliche acute [40].

E’ opportuno che le persone siano messe nelle condizioni di fare scelte informate e consapevoli, pertanto si consiglia di coinvolgere nel percorso educativo anche le guide spirituali per informare i

pazienti che hanno la possibilità di evitare il digiuno in quanto esentate per la loro condizione e della possibilità di recuperare donando denaro o cibo ai bisognosi [17].

La formazione dovrebbe essere estesa anche al personale sanitario, soprattutto nei paesi in cui l'Islam è una religione minoritaria, poiché spesso mancano sia la conoscenza sia l'esperienza sufficiente per accompagnare il paziente durante questo periodo così delicato [17]. Un atteggiamento empatico e volto all'ascolto permette di cogliere e comprendere non solo alcune credenze errate o falsi miti, come per esempio rifiutarsi di pungersi con l'ago per la terapia insulinica o il monitoraggio glicemico, per il timore di vanificare il digiuno [41], ma anche di percepire l'importanza che ha il Ramadan dal punto di vista religioso e spirituale della persona.

Come modulare la terapia farmacologica

Durante il Ramadan i rischi potenziali per una persona con diabete possono comprendere la disidratazione (con possibile trombosi) e lo scompenso glicemico (sino alla chetoacidosi)[17](**Tab. 4**).

DIABETE: I POTENZIALI RISCHI DURANTE IL RAMADAN	
1	Ipoglicemia, più probabile nell'ultimo periodo di digiuno quotidiano, prima dell'<i>iftar</i> (tramonto)
2	Iperglicemia grave (dopo ogni pasto)
3	Disidratazione, più probabile nelle nazioni con lunghe ore di digiuno e con climi caldi
4	Significativo aumento del peso corporeo per aumentata assunzione calorica e ridotta attività fisica
5	Squilibrio idro-elettrolitico
6	Insufficienza renale acuta in pazienti a rischio di grave disidratazione, specialmente se anziani o con alterata funzione renale

Tabella 4: rischi potenziali per soggetti con diabete mellito da prevenire/evitare durante il periodo di Ramadan secondo la proposta IDF-DAR (mod. da [17])

Un appropriato e consapevole comportamento durante il periodo di Ramadan può tradursi in benefici duraturi per i soggetti con DM: il miglioramento dello stile di vita, facilitando la riduzione ponderale (se presente), può potenziare l'alleanza terapeutica medico-paziente finalizzata al miglioramento del controllo metabolico. Pertanto, al fine di quantificare i rischi correlati al periodo di Ramadan, è opportuno conoscere il tipo di DM, i farmaci in uso, la presenza di complicanze e comorbidità, la capacità di percezione dell'ipoglicemia, le condizioni sociali e lavorative, le esperienze ed i vissuti personali durante precedenti periodi di Ramadan. Purtroppo la gestione del DM durante il Ramadan si basa più su opinioni di esperti che su evidenze derivanti da studi clinici randomizzati e controllati. Inoltre molti medici e molti specialisti non hanno adeguate esperienze o possono non confrontarsi con linee guida o raccomandazioni pubblicate [42].

E' fondamentale che il paziente riceva adeguate informazioni sui rischi del digiuno, sulla necessità di monitorare la glicemia capillare, sull'attività fisica, sulla terapia nutrizionale, così come sul trattamento farmacologico [11, 43] già nel periodo che precede il Ramadan stesso, per rammentare al paziente l'importanza di adeguati comportamenti personali, così come la necessità di mantenere un adeguato automonitoraggio glicemico (rassicurando i soggetti Musulmani con DM che tale attività non interrompe il digiuno). Per raggiungere questo obiettivo, bisognerebbe educare prima gli operatori sanitari [44, 45] implementando programmi specifici, gestiti da team esperti. Una condizione importante, da sottolineare, è la consapevolezza di poter "rompere" il digiuno in determinate occasioni, che vanno ben spiegate al paziente, ricordando loro i possibili sintomi correlati all'ipo- e all'iperglicemia (**Tab. 5**).

Tutti i pazienti dovrebbero interrompere il digiuno se:

- glicemia <70mg/dL (3.9mmol/L)
ricontrollare il valore entro 1 ora se glicemia compresa fra 70 e 90mg/dL (3.9-5.0mmol/L)
- glicemia >300mg/dL (16.6mmol/L)*
- presenza di sintomi di ipoglicemia o di iperglicemia
- disidratazione o malattia intercorrente

IPOGLICEMIA	IPERGLICEMIA
<ul style="list-style-type: none">• Tremore• Sudorazione/brividi• Palpitazioni• Senso di fame• Alterazione mentale• Confusione• Mal di testa	<ul style="list-style-type: none">• Sete estrema• Fame• Minzione frequente• Fatica• Confusione• Nausea/vomito• Dolore addominale

Tabella 5: condizioni in cui è necessario interrompere il digiuno per i soggetti con DM durante il periodo di Ramadan, secondo la proposta IDF-DAR [17].

* considerare che tale limite è personalizzabile


Cenni di fisiopatologia

L'inizio del Ramadan determina rapide variazioni sia degli orari dei pasti, sia del ritmo sonno-veglia, con particolare rilevanza quando il digiuno coincide con il periodo estivo nei Paesi ad alta latitudine, in cui i momenti di luce sono molto prolungati. Di solito il sonno viene interrotto dal pasto prima dell'alba (anche alle ore 3 o alle 4 di notte), per permettere l'assunzione di cibo (*suhoor*) prima che inizi il digiuno che viene interrotto solo dopo il tramonto con il pasto serale (*iftar*) solitamente dalle 18 alle 20, in relazione alla latitudine. L'impatto del Ramadan sul sonno si traduce non solo in una riduzione della sua durata, ma anche in una diminuzione della fase REM (Rapid Eye Movement), con aumento del sonno non-REM [46, 47]. La deprivazione di sonno è stata associata a una ridotta tolleranza glucidica [48], pur se la rilevanza metabolica di tale condizione non è ancora stata definita [49, 50]. Si sono osservati cambiamenti della temperatura corporea e dei livelli di cortisolemia [47, 51, 52], che ritornano al ritmo circadiano usuale alla 3^o settimana di digiuno [47]. La modifica della cortisolemia potrebbe giustificare, in parte, la sensazione di sonnolenza riferita da alcuni Musulmani durante il Ramadan. Anche i ritmi di fame e sazietà cambiano, con maggior senso di fame a causa del prolungato periodo di digiuno, specie nel genere maschile [53]. Il senso di fame può spingere ad assumere un abbondante pasto dopo il tramonto [54], così da determinare un aumento del peso corporeo al termine del Ramadan, ma altri studi hanno rilevato una riduzione ponderale, con differenze di genere (maggior calo di peso negli uomini) [55]. Durante il Ramadan si possono osservare momenti intermittenti di deplezione di glicogeno con chetogenesi maggiormente evidente nel tardo pomeriggio. Non assumere il pasto prima dell'alba (*suhoor*) può causare una deplezione di glicogeno più precoce, con aumentata chetogenesi nelle ore centrali della giornata. In soggetti sani, l'effetto metabolico del Ramadan è favorevole, con significativa riduzione dell'LDL-Colesterolo, aumento dell'HDL nel genere femminile e riduzione della trigliceridemia negli uomini [55]. Sono state descritte anche variazioni favorevoli dei ritmi circadiani di leptina, GH [56, 57] mentre gli studi sull'adiponectina necessitano ulteriori approfondimenti [58, 59]. Le modificazioni dei livelli di leptina e adiponectina durante il Ramadan potrebbero essere correlate alle variazioni del ritmo sonno-veglia, ai differenti orari dei

pasti o, infine, al cambiamento del ritmo circadiano del cortisolo [52]. Secondo lo studio EPIDIAR (Epidemiology of Diabetes and Ramadan) sono aumentati i rischi di ipoglicemia sia nei soggetti con DMT1, sia con DMT2 [14]. Inoltre, nel periodo di digiuno, i pazienti con DMT1 con inadeguata secrezione di glucagone [17] associata alla neuropatia autonoma, potrebbero presentare una inadeguata risposta all'ipoglicemia [60]. E' stato anche rilevato un aumentato rischio di iperglicemia grave durante il Ramadan, sia per soggetti con DMT1, sia con DMT2 [48]. Recentemente, l'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) ha permesso di comprendere meglio le evoluzioni glicemiche durante il Ramadan, con maggiore variabilità intra- e inter-individuale, rapido incremento della glicemia dopo il pasto serale (*iftar*) spesso ricco di carboidrati [61]. Non va dimenticato il rischio di disidratazione durante il Ramadan, soprattutto per diabetici che vivono in climi caldi, specialmente se svolgono un lavoro fisico pesante (con aumentata sudorazione), se hanno maggior diuresi osmotica (per l'iperglicemia non ben controllata). Tali condizioni potrebbero determinare ipotensioni e cadute (con ulteriori problemi sanitari) [18]. Anche l'osservato aumento delle occlusioni venose retiniche può, in parte, essere giustificato dalla disidratazione [62]. Le fluttuazioni dei livelli glicemici, con elevata iperglicemia post-prandiale, potrebbero favorire lo sviluppo di complicanze cardiovascolari nei soggetti diabetici [63-65].

Stratificazione del rischio

Nel 2005, l'ADA ha pubblicato le raccomandazioni per la gestione del DM durante il Ramadan [18], stratificando i pazienti in 4 categorie nell'aggiornamento del 2010 [19]. Tale stratificazione è stata approvata da organizzazioni islamiche (Islamic Organization for Medical Sciences e International Islamic Fiqh Academy), che hanno specificato quali pazienti non dovrebbero digiunare. Il successivo studio CREED [42] ha rilevato che oltre il 62% dei medici faceva riferimento alle linee guida per la gestione del digiuno: il 39% utilizzava la pubblicazione del 2005, il 42,2% consultava l'aggiornamento del 2010. Poiché la proposta stratificazione non era ben applicata dagli operatori sanitari, IDF e IDF-DAR (IDF-Diabetes and Ramadan International Alliance) hanno proposto una nuova categorizzazione del rischio durante il Ramadan [17]. Le Autorità religiose dell'Islam, approvando tale proposta, hanno ulteriormente indicato il comportamento che il Musulmano con DM dovrebbe tenere durante il Ramadan (**Tab. 6**).

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Commenti
<p>Categoria 1: rischio molto elevato.</p> <p>Invito delle Autorità religiose a seguire le indicazioni sanitarie: NON SI DEVE</p>  <p>digiunare</p>	<p>Una o più delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grave ipoglicemia nei 3 mesi precedenti il Ramadan • DKA entro i 3 mesi precedenti il Ramadan • Coma iperglicemico-iperosmolare entro i 3 mesi precedenti il Ramadan • Storia di ipoglicemia recidivante • Storia di mancata percezione dell'ipoglicemia • DMT1 scompensato • Malattia acuta • Gravidanza (in diabete noto) o GDM in terapia insulinica (o con SU) • Dialisi o IRC di stadio 4 e 5 	<p>Se i pazienti insistono per voler digiunare dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ricevere una educazione strutturata • Essere seguiti da un team diabetologico qualificato • Misurare regolarmente la glicemia capillare (SMBG) • Saper modificare la propria terapia come da indicazione medica



<p>Categoria 2: rischio elevato.</p> <p>Invito delle Autorità religiose a seguire le indicazioni sanitarie: NON SI DOVREBBE digiunare.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Complicanze macrovascolari avanzate • Età avanzata con copatologie <p>Una o più delle seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMT2 cronicamente scompensato* • DMT1 ben controllato • DMT2 ben controllato con terapia insulinica multiiniettiva (MDI) o con insuline premiscelate • Gestazione (DMT2 o GDM) controllata con sola dieta o con metformina • IRC di grado 3 • Complicanze macrovascolari stabili • Pazienti con comorbidità che presentano ulteriori fattori di rischio • Persone con diabete che svolgono lavori con attività fisica intensa • Trattamento con farmaci attivi sulle funzioni cognitive 	<ul style="list-style-type: none"> • Essere pronti a interrompere il digiuno in caso di ipo- o iper-glicemia • Essere pronti a sospendere il digiuno in caso di frequenti ipo- o iper-glicemie o in caso di peggioramento di altre patologie
<p>Categoria 3: rischio moderato/basso.</p> <p>Invito delle Autorità religiose a seguire le indicazioni sanitarie: la decisione di non digiunare è a discrezione del giudizio medico ed alla capacità dell'individuo di tollerare il digiuno</p> 	<p>DMT2 ben compensato in terapia con uno o più dei seguenti trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia dietetico-comportamentale • Metformina • Acarbose • Tiazolidinedioni • SU di seconda generazione • Incretine • Inibitori SGLT2 • Insulina basale 	<p>I pazienti che digiunano dovrebbero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ricevere una educazione strutturata • Misurare regolarmente la glicemia capillare (SMBG) • Saper modificare la propria terapia come da indicazione medica

Tabella 6: categorie di rischio per soggetti diabete con DM che intendono digiunare durante il periodo di Ramadan, secondo la proposta IDF-DAR [17]

*il livello di controllo glicemico deve essere concordato tra medico e paziente in relazione a molteplici fattori; IDF: International Diabetes Federation; DAR: Diabetes and Ramadan International Alliance; DKA: chetoacidosi diabetica (diabetic ketoacidosis); DMT1: diabete mellito tipo 1; DMT2: diabete mellito tipo 2; GDM: diabete mellito gestazionale (Gestational Diabetes Mellitus); IRC: insufficienza renale cronica; MDI: multiple dosi di insulina (multiple dose insulin); SGLT2: co-trasportatore 2 sodio-glucosio (Sodium-glucose co-transporter 2); SMBG: automonitoraggio della glicemia (self-monitoring of blood glucose); SU: sulfoniluree.

Se i pazienti delle prime 2 categorie decidessero comunque di digiunare, la loro decisione deve essere rispettata. In tal caso il personale sanitario di un team diabetologico esperto deve esplicitare i

rischi del digiuno e le modalità per ridurne i rischi. Il rischio può variare nel tempo, in relazione al grado di controllo metabolico o alla variazione della terapia farmacologica, come suggerito dalla strategia per la gestione del rischio secondo le **5R** (**R**ispetto, **R**ischio stratificato, **R**evisione della terapia, **R**egolare controllo, **R**ivalutazione della strategia) [43, 66].

Condizioni particolari

Pazienti con diabete tipo 1

Tali soggetti dovrebbero essere indotti a non digiunare per il rischio di complicanze gravi. Peraltro, studi recenti, condotti su soggetti giovani, dimostrano che molti possono digiunare a patto che il diabete sia ben controllato, non siano presenti altre comorbidità e vi sia la capacità di riconoscere precocemente le ipoglicemie [67]. Si sottolinea ancora l'importanza di una educazione specifica, una valutazione medica pre-Ramadan, una attenta comprensione su: capacità di riconoscere e gestire le ipoglicemie, volontà di seguire una dieta adeguata svolgendo regolare attività motoria, capacità di modificare il regime di terapia insulinica e monitoraggio glicemico frequente, meglio se mediante CGM [67].

Pazienti anziani

Poiché molti anziani possono presentare comorbidità che influenzano il loro stato di salute complessivo, si dovrebbe prevedere una valutazione multifunzionale e cognitiva preliminare prima di permettere il digiuno [68]. La scelta terapeutica deve considerare il rischio di ipoglicemia iatrogena.

Gestanti

Si è calcolato che il 75% delle gravidanze di donne Musulmane si sovrappone al Ramadan. Anche se è stata concessa loro l'esenzione dal digiuno, alcune donne gravide scelgono di digiunare. Una recente pubblicazione ha sottolineato i rischi per madre e feto [69]. Anche le categorie di rischio proposte da IDF-DAR hanno preso in considerazione la gravidanza di donne con diabete noto rispetto al diabete gestazionale (GDM), secondo cui:

- la gravidanza in donna diabetica determina un rischio per tutto il periodo gestazionale, rispetto alla più breve durata di esposizione a rischio di un GDM (che normalmente si evidenzia nel II-III trimestre di gravidanza);
- è importante considerare il trattamento farmacologico del diabete prima della gravidanza: incretine e tiazolidinedioni sono considerati a basso rischio in relazione al digiuno. Peraltro, la maggior parte delle gravide con DM2 passa a terapia con insulina (metformina o SU non vengono solitamente utilizzate in Italia);
- alla luce del rischio per le gestanti di ipo- e iperglicemie anche modeste [19], le donne con DM pre-esistente alla gravidanza o con GDM sono invitate a non digiunare almeno fino a che non siano disponibili dati clinici che permettano di riconsiderare il livello di rischio in questa popolazione speciale.

La gestione della terapia farmacologica

Dopo una stratificazione personalizzata del rischio, e dopo un'adeguata educazione, i sanitari devono tener presente le caratteristiche dei farmaci assunti dai pazienti che desiderano digiunare durante il Ramadan, al fine di concordare eventuali modifiche terapeutiche. Possibili aggiustamenti terapeutici sono indicati in **Tab. 7**.

Metformina, Acarbose, Pioglitazone

Raramente provocano ipoglicemie. Sono disponibili pochi studi sul loro utilizzo durante il Ramadan.

Sulfoniluree e Repaglinide

Le sulfoniluree (SU), ampiamente utilizzate nel mondo Musulmano per il basso costo e l'elevata efficacia, presentano alto rischio di ipoglicemia (specie glibenclamide, ma anche glimepiride e gliclazide) [70]. Alcuni studi clinici non hanno rilevato differenze negli episodi di ipoglicemia con repaglinide [39, 71], rispetto al trattamento con insulina glargine, glimepiride o glibenclamide [72, 73]. La breve emivita plasmatica di repaglinide potrebbe giustificarne un suo utilizzo. La riduzione della posologia di glibenclamide, tra l'altro, non si è dimostrata sufficiente per evitare rischi di ipoglicemia [74]. Alcuni autori preferiscono l'utilizzo di glimepiride o gliclazide [75, 76] ma non ci sono ancora dati relativi alla formulazione a lento rilascio di quest'ultima molecola.

Inibitori SGLT-2

Agiscono indipendentemente dall'attività insulinica e presentano un basso rischio di ipoglicemie. Potrebbero essere utilizzabili durante il Ramadan, ma la scarsità di studi clinici ed il rischio di disidratazione (specie in climi caldi e in pazienti fragili), infezioni genitali e chetoacidosi consigliano prudenza [77-79]. Non si dovrebbero utilizzare SGLT2-inibitori in pazienti a maggior rischio (anziani, coloro con ridotta funzionalità renale, soggetti a rischio di ipotensione o disidratazione) [80]. Preferibile l'assunzione all'*iftar*, consigliando adeguato apporto di liquidi.

Inibitori DPP-4

Sono ben tollerati e con basso rischio di ipoglicemia. Vi sono esperienze d'utilizzo durante il Ramadan di sitagliptin e vildagliptin [81-87] anche con "switch" da SU a inibitore DPP-4 prima del Ramadan, con minor rischio di ipoglicemia rispetto alla persistenza d'uso delle SU. Una recente metanalisi ha dimostrato che l'utilizzo di inibitori DPP-4 si associa a minor rischio di ipoglicemia rispetto alle SU [88] e potrebbero ben controllare il diabete anche durante il Ramadan.

Farmaco	Somministrazioni	Modifiche posologia	Osservazioni e commenti
Metformina	Monosomministrazione	Nessuna	Assumere all' <i>iftar</i>
	Duplici somministrazione	Nessuna	Assumere all' <i>iftar</i> e al <i>suhoor</i>
	Triplice somministrazione	Nessuna	Dose mattutina al <i>suhoor</i> ; dosi prandiali da cumulare e da assumere all' <i>iftar</i>
	Formulazione a rilascio modificato	Nessuna	Solitamente da assumere all' <i>iftar</i>
Acarbose	Solitamente assunto ai pasti	Nessuna	Da assumere al <i>suhoor</i> e all' <i>iftar</i>
Pioglitazone	Solitamente in monosomministrazione (duplici se associato a metformina)	Nessuna	Da assumere indifferentemente al <i>suhoor</i> e all' <i>iftar</i> . Attenzione al peso corporeo!
Repaglinide	Solitamente assunta prima dei pasti	Ridurre e ridistribuire in relazione alla quota calorica dei pasti	Da assumere prima del <i>suhoor</i> e prima dell' <i>iftar</i>
Sulfoniluree (SU)	Monosomministrazione	In pazienti ben controllati, opportuno ridurre la dose	Assumere all' <i>iftar</i>
	Duplici somministrazione	Opportuno ridurre la dose del <i>suhoor</i>	La dose dell' <i>iftar</i> potrebbe rimanere invariata

			Preferire molecole di seconda generazione (gliclazide, glimepiride) evitando la glibenclamide
Inibitori SGLT-2	Mono- o duplice somministrazione. Utilizzare con cautela in pazienti fragili o a rischio di chetoacidosi, disidratazione, ipotensione, infezioni genitali.	Nessuna, ma opportuno ridistribuire le dosi.	Meglio assumere all'iftar, adeguando la quota idrica.
Inibitori DPP-4	Mono- o duplice somministrazione.	Nessuna	Sono considerati farmaci sicuri (specie vildagliptin) ed efficaci.
Agonisti recettoriali GLP-1	Mono- o duplice somministrazione	Adeguata titolazione della posologia 6 settimane prima dell'inizio del Ramadan	Sono considerati farmaci efficaci e sicuri (exenatide, liraglutide). Mancano dati su lixisenatide e preparazioni a lento rilascio (exenatide OAW, dulaglutide, albiglutide, semaglutide)

Tabella 7: modificazioni di terapie anti-iperglicemiche non-insuliniche suggerite a soggetti con diabete mellito durante il periodo di digiuno del Ramadan secondo la proposta IDF-DAR [17]. N.B.: *suhoor*: alba; *iftar*: tramonto

Agonisti recettoriali del GLP-1

Sono a basso rischio di ipoglicemia, quando non associati a glinidi, SU o insulina [89]. Secondo alcuni studi, l'utilizzo di exenatide e liraglutide durante il Ramadan ha ridotto le ipoglicemie (a parità di controllo metabolico) rispetto a trattamenti con SU o insulina, con miglior controllo del peso corporeo [90-92]. Sono risultati comunque farmaci sicuri, a patto di titolare bene la dose prima (6 settimane prima) dell'inizio del Ramadan. Mancano ancora dati sulle molecole a lento rilascio (settimanali).

Terapia con insulina per il DMT2

Gli schemi di terapia insulinica per il soggetto portatore di DMT2 sono molteplici e possono prevedere l'utilizzo di vari schemi terapeutici, combinati o meno con farmaci orali o iniettivi (analoghi recettoriali del GLP-1). Alcuni studi hanno testato l'utilizzo di insulina durante il Ramadan, ma mancano adeguati studi randomizzati. Peraltro, per il rischio di ipoglicemia, sarebbe preferibile utilizzare analoghi rapidi prandiali [93]. Le modifiche da suggerire a pazienti con DM in trattamento insulinico in occasione del periodo di digiuno del Ramadan sono in **Tab. 8 e 9**

Modifiche e adeguamento delle dosi di insulina basale o rapida durante il Ramadan	
Insuline basali ad azione lenta o intermedia (glargine, degludec, detemir, NPH)	Insuline ad azione pronta (umana regolare; lispro, aspart, glulisina)
Insuline basali in monosomministrazione: - ridurre la dose del 15-30% - somministrare all'iftar	- Dose normale all'iftar - Omettere la dose del pranzo - Ridurre la dose al <i>suhoor</i> del 25-50%

Insuline basali in duplice somministrazione: <ul style="list-style-type: none"> - somministrare la dose usuale della mattina all'<i>iftar</i> - ridurre la dose serale del 50% e somministrarla al <i>suhoor</i> 		
Glicemia a digiuno/ pre-iftar/pre-suhoor	Pre-iftar*	Post-iftar*/ Post-suhoor**
	Insuline basali	Insuline ad azione pronta
<70mg/dL (3.9mmol/L) o sintomi IPO	Ridurre di 4 UI dopo aver trattato l'ipoglicemia	Ridurre di 4 UI dopo aver trattato l'ipoglicemia
70-90mg/dL (3.9-5.0mmol/L)	Ridurre di 2 UI	Ridurre di 2 UI
90-130mg/dL (5.0-7.2mmol/L)	Nessuna variazione	Nessuna variazione
130-200mg/dL (7.2-11.1mmol/L)	Aumentare di 2 UI	Aumentare di 2 UI
>200mg/dL (11.1mmol/L)	Aumentare di 4 UI	Aumentare di 4 UI

Tabella 8: adeguamento delle dosi di insulina ad azione basale o pronta in pazienti con diabete mellito durante il periodo di digiuno del Ramadan secondo la proposta IDF-DAR (mod. da [17]).
*Adeguare la dose di insulina somministrata prima del *suhoor*; **Adeguare la dose di insulina somministrata prima dell'*iftar*.

Modifiche e adeguamento delle dosi di insulina pre-miscelata durante il Ramadan		
Singola somministrazione: iniettare la dose usuale prima dell' <i>iftar</i>	Duplici somministrazione: iniettare la dose usuale prima dell' <i>iftar</i> ; ridurre del 25-50% la dose prima del <i>suhoor</i>	Triplice somministrazione: evitare la somministrazione diurna (pranzo non assunto); adeguare le dosi prima di <i>iftar</i> e <i>suhoor</i>
Glicemia a digiuno/ pre-iftar/pre-suhoor	Modifiche dell'insuline pre-miscelate	
<70mg/dL (3.9mmol/L) o sintomi IPO	Ridurre di 4 UI dopo aver trattato l'ipoglicemia	
70-90mg/dL (3.9-5.0mmol/L)	Ridurre di 2 UI	
90-130mg/dL (5.0-7.2mmol/L)	Nessuna variazione	
130-200mg/dL (7.2-11.1mmol/L)	Aumentare di 2 UI	
>200mg/dL (11.1mmol/L)	Aumentare di 4 UI	

Tabella 9: adeguamento delle dosi di insulina pre-miscelata in pazienti con diabete mellito durante il periodo di digiuno del Ramadan secondo la proposta IDF-DAR (mod. da [17]).

E' poi possibile l'utilizzo di microinfusori per insulina anche per pazienti con DMT2 in controllo metabolico insoddisfacente nonostante multiple iniezioni di insulina giornaliere. Pur in assenza di studi specifici, le esperienze acquisite in adulti e adolescenti con DMT1 fanno ritenere che si possa digiunare con minori rischi utilizzando il microinfusore [94].

Trattamento di popolazioni da alto rischio

Adulti con DMT1

I soggetti con DMT1 che desiderano digiunare sono considerati ad elevato rischio di sviluppare problemi di salute [19] tanto che le Autorità religiose Islamiche, in accordo con esperti diabetologi,

non raccomandano il digiuno del Ramadan (**Tab. 2**). Ciononostante molti pazienti con DMT1, specialmente abitanti in paesi Islamici, desiderano comportarsi come gli altri Musulmani. A tal proposito, si è riscontrato una aumentata incidenza di chetoacidosi diabetica (DKA) durante il Ramadan e nel mese successivo (Shawal) rispetto al periodo pre-Ramadan [95] soprattutto nei pazienti che presentavano già un controllo metabolico non soddisfacente. Anche se il rischio di ipoglicemie sembra essere ridotto per i pazienti che digiunano durante il Ramadan, l'utilizzo del CGM ha permesso di documentare periodi ipoglicemici paucisintomatici [96]. Si ribadisce, quindi, di suggerire di non digiunare ai soggetti con DMT1 che abbiano una delle seguenti condizioni:

- storia di ipoglicemie ricorrenti
- mancata percezione dei sintomi di ipoglicemia
- scarso controllo glico-metabolico
- diabete instabile
- non adesione al trattamento medico
- alcun desiderio o incapacità di gestire i loro livelli glicemici e la loro terapia.

Coloro che insistono per digiunare devono essere consapevoli dei potenziali rischi associati al digiuno del Ramadan, mantenendo una stretta supervisione medica [67]. E' importante che venga eseguito un autocontrollo strutturato della glicemia durante il giorno e, soprattutto, in ogni caso vi sia il dubbio di ipoglicemia [97]. I momenti suggeriti per effettuare un test sono:

- prima del pasto dell'alba (*suhoor*)
- in mattinata
- a mezzogiorno
- nel pomeriggio
- prima del tramonto (*iftar*)
- 2 h dopo l'*iftar*
- in ogni momento in cui si sospetti una ipoglicemia/iperglicemia o se non ci si sente bene.

Viene anche suggerito di tenere un dettagliato diario glicemico durante il Ramadan, specificando che il controllo della glicemia non "rompe" il digiuno [98], come erroneamente ritenuto da alcuni [99]. Questo deve comunque essere interrotto se la glicemia scende sotto valori di 70mg/dL (3.9mmol/L). Si deve insistere di non seguire il digiuno in caso di malattia [17]. Secondo le linee guida di consenso sud-asiatiche (*South Asian Consensus Guideline: Use of insulin in diabetes during Ramadan*) [100] la miglior gestione della terapia insulinica dovrebbe prevedere "una o due iniezioni di insulina intermedia con iniezioni di insulina pronta pre-prandiale"; le modifiche terapeutiche consigliabili a un paziente con DMT1 che intende digiunare durante il Ramadan sono state schematizzate in **Tab. 8** e **Tab. 9**. Studi più recenti hanno valutato l'utilizzo dei microinfusori, che non hanno portato a ipoglicemie gravi, seppur alcune ipoglicemie non gravi abbiano consigliato l'interruzione del digiuno. La **Tab. 10** riassume i consigli per modificare la posologia insulinica in pompa durante il Ramadan.

Velocità Basale	Boli
Ridurre la dose del 20-40% durante le ultime 3-4 ore di digiuno	Applicare il normale conteggio dei CHO e i principi della sensibilità insulina personalizzata
Aumentare la dose del 0-30% subito dopo l' <i>iftar</i>	

Tabella 10: adeguamento delle dosi di insulina in diabetici in trattamento con microinfusore durante il periodo di digiuno del Ramadan secondo la proposta IDF-DAR (mod. da [17]).

Giovani e adolescenti con DMT1

I ragazzi con DMT1 sono tenuti al digiuno durante il Ramadan al raggiungimento della pubertà. Dagli studi clinici disponibili [101-103] si desume che possano affrontare in sicurezza il digiuno (con la supervisione degli specialisti) i giovani in buon controllo prima del Ramadan, che

sanno riconoscere i segni dell'ipoglicemia, effettuano regolare automonitoraggio glicemico e sanno gestire le dosi di insulina. Come per gli adulti, anche i giovani (e i loro genitori) devono essere consapevoli dei rischi potenziali associati alle pratiche del Ramadan, così come della possibilità di interrompere il digiuno quando necessario [104]. La **Tab. 11** riassume le modifiche terapeutiche suggerite per i trattamenti multi iniettivi. I cambiamenti da apportare in chi utilizza il microinfusore in età pediatrica sono identici a quanto proposto per gli adulti (**Tab. 10**).

Modifiche delle dosi di insulina durante il Ramadan per giovani in MDI	
Insuline basali ad azione lenta o intermedia (glargine, degludec, detemir, NPH)	Insuline ad azione pronta (umana regolare; lispro, aspart, glulisina)
Insuline basali in monosomministrazione: - ridurre la dose del 30-40% - somministrare all' <i>iftar</i>	- Dose normale all' <i>iftar</i> - Omettere la dose del pranzo - Ridurre la dose al <i>suhoor</i> del 25-50%

Tabella 11: adeguamento delle dosi di insulina ad azione basale o pronta in giovani pazienti con diabete mellito tipo 1 durante il periodo di digiuno del Ramadan secondo la proposta IDF-DAR (mod. da [17]).

Gravidanza

Le gestanti che temono conseguenze per la loro salute o per quella del feto possono non aderire al digiuno del Ramadan: potranno recuperare il periodo di digiuno dopo il parto. Peraltro vi sono donne che si sentono “colpevoli” se non osservano tale precetto [105, 106] e decidono di digiunare nonostante le indicazioni sanitarie. In alcuni Paesi, possono essere la maggioranza (70-90% delle gravide con DM) [107] pur se non seguono il digiuno per tutto il mese [108]. Si ribadisce, comunque, che le gestanti con DM sono considerate a rischio molto elevato e devono essere informate di non digiunare durante il Ramadan. La decisione, però, è strettamente personale a patto che le donne ricevano adeguata educazione sanitaria relativamente ai rischi di ipoglicemia, e iperglicemia, e praticino regolarmente l'automonitoraggio glicemico capillare.

Follow-up dopo il Ramadan

Il Ramadan si conclude con 3 giorni di festa (Eid ul-Fitr): le persone con DM dovrebbero prestare attenzione a non eccedere in tale occasione. Utile una rivalutazione sanitaria, per ripristinare il normale trattamento farmacologico e per valutare il comportamento del DM durante il Ramadan appena trascorso. Attenzione, però: aver passato un periodo di digiuno senza rischio non significa automaticamente che non vi possano essere rischi in futuro, in considerazione della natura “progressiva” della malattia diabetica.

Conclusioni

Da quanto sopra esposto, si può concludere che il periodo del Ramadan nel nostro paese ha implicazioni significative sulla popolazione musulmana con diabete residente in Italia, sia quantitative, sia qualitative:

- 1) il totale delle persone con diabete di fede musulmana che in Italia dovrebbero eseguire il Ramadan si aggira intorno ai 130.000. Di questi un numero importante potrebbero essere in trattamento insulinico (tipo 1 e tipo 2);
- 2) la gestione del Ramadan assume particolare rilevanza e difficoltà in Italia, ove il ritmo di vita non si modifica per questa festività religiosa. Tra i musulmani è forte il desiderio di passare il Ramadan presso il paese di origine, ma per motivi dettati dal lavoro ciò non sempre è possibile. E' quindi importante educare le persone con diabete e gli operatori sanitari ad affrontare questo problema;

- 3) la parte rappresentata dagli immigrati irregolari di fede musulmana, in base alle statistiche più recenti, è molto bassa ed impossibile da stimare. In questa popolazione è difficile immaginare una gestione “corretta” del Ramadan viste le problematiche assai complesse conseguenti a tale status. E' auspicabile che a questi pazienti sia in primo luogo garantita la fornitura di insulina sufficiente per il trattamento del diabete. La gestione del controllo metabolico durante il Ramadan sarà un passo successivo, che dovrà essere affrontato con attenzione dagli operatori sanitari.

Ringraziamenti: *Si ringraziano le dottoresse Marinella Delfonso e Sara Fallucca per la collaborazione e il Ministero degli Interni e l'Iman della Moschea di Roma per aver fornito dati sensibili e aggiornati al Gennaio 2017.*

Affiliazioni:

Antonio C. Bossi

UOC Malattie Endocrine – Centro di riferimento regionale per il Diabete

ASST Bergamo Ovest, Treviglio (Bg)

References

1. Caiffa P. Servizio Informazione Religiosa (SIR). Available at: <http://agensir.it/italia/2016/01/07/una-radiografia-dei-musulmani-in-italia-per-scoprire-che-non-saremo-islamizzati/>; 2016.
2. Caritas/Migrantes. Dossier Statistico Immigrazione. Available at: <http://www.dossierimmigrazione.it> ed. Rome: IDOS - Centro Studi e Ricerche; 2011.
3. Montesi L, Caletti MT, Marchesini G. Diabetes in migrants and ethnic minorities in a changing World. *World J Diabetes*. 2016;7:34-44.
4. Fondazione ISMU (Iniziativa e Studi sulla Multietnicità). I numeri dell'immigrazione. 2016.
5. Ministero dell'Interno, Dipartimento per le libertà civili e l'immigrazione. Cruscotto statistico giornaliero. 2017.
6. Visalli N, Casucci S, Cipolloni L, et al. Diabetes and Ramadan: need for a cultural action. *Clinical management*. 2014;8.
7. Marchesini G, Bernardi D, Miccoli R, et al. Under-treatment of migrants with diabetes in a universalistic health care system: the ARNO Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:393-9.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (Seventh Edition). Available at: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>; 2015.
9. Scalabrin Alī M. Il digiuno del mese di Ramadan - Rama Dān. I tempi della preghiera rituale. Ramadan - Il significato spirituale. Available at: <https://islamitalia.it/religione/ramadhan.html>; 2012.
10. Il Corano: Traduzione di A. Zilio-Grandi, Mondadori Ed.; 2010.
11. Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi FA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000108.
12. Hui E, Bravis V, Hassanein M, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. *BMJ*. 2010;340:c3053.
13. Almalki MH, Alshahrani F. Options for Controlling Type 2 Diabetes during Ramadan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:32.
14. Salti I, Benard 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;27:2306-11.
15. Fatati G, Casucci S, Cipolloni L, et al. Diabete e Ramadan: una realtà da gestire. *ADI*. 2015;7:9-16.
16. Hossain K, Zehra T. Diabetes and diet in Ramadan. *J Pak Med Assoc*. 2015;65:S72-5.
17. International Diabetes Federation, DAR International Alliance. Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2016.
18. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care*. 2005;28:2305-11.
19. 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.
20. Almaatouq MA. Pharmacological approaches to the management of type 2 diabetes in fasting adults during Ramadan. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:109-19.
21. Zakaria A, Sabry I, El Shehaby A. Ramadan-like fasting reduces carbonyl stress and improves glycemic control in insulin treated type 2 diabetes mellitus patients. *Life Science Journal*. 2013;10.
22. Marx B, Scuvee E, Scuvee-Moreau J, et al. [Mechanisms of caffeine-induced diuresis]. *Med Sci (Paris)*. 2016;32:485-90.
23. Al-Farsi MA, Lee CY. Nutritional and functional properties of dates: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2008;48:877-87.

24. Alkaabi JM, Al-Dabbagh B, Ahmad S, et al. Glycemic indices of five varieties of dates in healthy and diabetic subjects. *Nutr J.* 2011;10:59.
25. Tang ZX, Shi LE, Aleid SM. Date fruit: chemical composition, nutritional and medicinal values, products. *J Sci Food Agric.* 2013;93:2351-61.
26. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. *Tabelle di composizione degli alimenti.* Inzago, MI: Pozzoli, s.p.a.; 2000.
27. Soare A, Khazrai YM, Del Toro R, et al. The effect of the macrobiotic Ma-Pi 2 diet vs. the recommended diet in the management of type 2 diabetes: the randomized controlled MADIAB trial. *Nutr Metab (Lond).* 2014;11:39.
28. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 2000;26:337-51.
29. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. *Endocr Pract.* 2014;20:331-40.
30. Chanson-Rolle A, Meynier A, Aubin F, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies to Support a Quantitative Recommendation for Whole Grain Intake in Relation to Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2015;10:e0131377.
31. Sorensen M, Johansen OE. Idiopathic reactive hypoglycaemia - prevalence and effect of fibre on glucose excursions. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70:385-91.
32. Mozaffarian RS, Lee RM, Kennedy MA, et al. Identifying whole grain foods: a comparison of different approaches for selecting more healthful whole grain products. *Public Health Nutr.* 2013;16:2255-64.
33. El Khoury D, Cuda C, Luhovyy BL, et al. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab.* 2012;2012:851362.
34. Jimenez-Escrig A, Gomez-Ordenez E, Ruperez P. Seaweed as a source of novel nutraceuticals: sulfated polysaccharides and peptides. *Adv Food Nutr Res.* 2011;64:325-37.
35. Brown ES, Allsopp PJ, Magee PJ, et al. Seaweed and human health. *Nutr Rev.* 2014;72:205-16.
36. Cardoso SM, Pereira OR, Seca AM, et al. Seaweeds as Preventive Agents for Cardiovascular Diseases: From Nutrients to Functional Foods. *Mar Drugs.* 2015;13:6838-65.
37. Shadman Z, Poorsoltan N, Akhoundan M, et al. Ramadan major dietary patterns. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16:e16801.
38. 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. *Diabet Med.* 2012;29:709-15.
39. Bravis V, Hui E, Salih S, et al. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) programme for Muslims with Type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med.* 2010;27:327-31.
40. McEwen LN, Ibrahim M, Ali NM, et al. Impact of an individualized type 2 diabetes education program on clinical outcomes during Ramadan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3:e000111.
41. Masood SN, Sheikh MA, Masood Y, et al. Beliefs of people with diabetes about skin prick during Ramadan fasting. *Diabetes Care.* 2014;37:e68-9.
42. 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.
43. Hassan A, Meo SA, Usmani AM, et al. Diabetes during Ramadan - PRE-approach model: presentation, risk stratification, education. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1798-805.
44. Gaborit B, Dutour O, Ronsin O, et al. Ramadan fasting with diabetes: an interview study of inpatients' and general practitioners' attitudes in the South of France. *Diabetes Metab.* 2011;37:395-402.

45. Pinelli NR, Jaber LA. Practices of Arab American patients with type 2 diabetes mellitus during Ramadan. *J Pharm Pract.* 2011;24:211-5.
46. Roky R, Chapotot F, Hakkou F, et al. Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res.* 2001;10:319-27.
47. Haouari M, Haouari-Oukerro F, Sfaxi A, 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;40:575-7.
48. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.
49. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, et al. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1664-71.
50. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S, et al. Sleep duration and insulin resistance in individuals without diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109:e11-2.
51. BaHammam A, Alrajeh M, Albabtain M, et al. Circadian pattern of sleep, energy expenditure, and body temperature of young healthy men during the intermittent fasting of Ramadan. *Appetite.* 2010;54:426-9.
52. Bahijri S, Borai A, Ajabnoor G, et al. Relative metabolic stability, but disrupted circadian cortisol secretion during the fasting month of Ramadan. *PLoS One.* 2013;8:e60917.
53. Finch GM, Day JE, Razak, et al. Appetite changes under free-living conditions during Ramadan fasting. *Appetite.* 1998;31:159-70.
54. Lamri-Senhadji MY, El Kebir B, Belleville J, et al. Assessment of dietary consumption and time-course of changes in serum lipids and lipoproteins before, during and after Ramadan in young Algerian adults. *Singapore Med J.* 2009;50:288-94.
55. Kul S, Savas E, Ozturk ZA, et al. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *J Relig Health.* 2014;53:929-42.
56. Ajabnoor GM, Bahijri S, Borai A, 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:e96500.
57. Alzoghaibi MA, Pandi-Perumal SR, Sharif MM, et al. Diurnal intermittent fasting during Ramadan: the effects on leptin and ghrelin levels. *PLoS One.* 2014;9:e92214.
58. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005;6:13-21.
59. Feizollahzadeh S, Rasuli J, Kheirouri S, et al. Augmented plasma adiponectin after prolonged fasting during ramadan in men. *Health Promot Perspect.* 2014;4:77-81.
60. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes.* 1997;46:814-23.
61. 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 Metab.* 2015;41:28-36.
62. Alghadyan AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol.* 1993;25:394-8.
63. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:365-71.
64. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681-7.

65. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost.* 2010;8:828-37.
66. Jawad F, Kalra S. Ramadan and diabetes management - The 5 R's. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:S79-80.
67. Mohsin F, Azad K, Zabeen B, et al. Should Type 1 diabetics fast in Ramadan. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:S26-9.
68. Azzoug S, Mahgoun S, Chentli F. Diabetes mellitus and Ramadan in elderly patients. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:S33-6.
69. Bajaj S, Khan A, Fathima FN, et al. South Asian consensus statement on women's health and Ramadan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:508-11.
70. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1237-42.
71. Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, 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 Diabetol.* 2009;46:63-5.
72. Cesur M, Corapcioglu D, Gursoy A, 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;75:141-7.
73. Anwar A, Azmi KN, Hamidon BB, 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;61:28-35.
74. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of Type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;58:45-53.
75. Glimepiride in Ramadan Study G. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care.* 2005;28:421-2.
76. Belkhadir J, el Ghomari H, Klocker N, et al. Muslims with non-insulin dependent diabetes fasting during Ramadan: treatment with glibenclamide. *BMJ.* 1993;307:292-5.
77. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, et al. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e143.
78. Wan Seman WJ, Kori N, Rajoo S, et al. 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;18:628-32.
79. Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitor for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections.; 2015.
80. Beshyah SA, Chatterjee S, Davies MJ. Use of SGLT2 inhibitors during Ramadan: a survey of physicians' views and practical guidance. *Br J Diabetes.* 2016;16:20-4.
81. Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, 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;65:1132-40.
82. 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. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:319-26.
83. Al-Arouj M, Hassoun AA, Medlej R, 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;67:957-63.
84. Malha LP, Taan G, Zantout MS, 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;5:3-9.

85. Devendra D, Gohel B, Bravis V, et al. Vildagliptin therapy and hypoglycaemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1446-50.
86. Halimi S, Levy M, Huet D, et al. Experience with Vildagliptin in Type 2 Diabetic Patients Fasting During Ramadan in France: Insights from the VERDI Study. *Diabetes Ther.* 2013;4:385-98.
87. 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. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1367-74.
88. Lee SW, Lee JY, Tan CS, 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:e2457.
89. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:194-206.
90. Brady EM, Davies MJ, Gray LJ, et al. 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;16:527-36.
91. Bravis V, Hui E, Salih S, et al. A comparative analysis of exenatide and gliclazide during the month of Ramadan. *Diabet Med.* 2010;27:130.
92. Khalifa A, El Rashid A, Bashier A. Safety and efficacy of liraglutide as an add-on therapy to preexisting anti-diabetic regimens during Ramadan, a prospective observational trial. *J Diabetes Metab.* 2015;6:590.
93. Akram J, De Verga V. Insulin lispro (Lys(B28), Pro(B29) in the treatment of diabetes during the fasting month of Ramadan. Ramadan Study Group. *Diabet Med.* 1999;16:861-6.
94. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet.* 2014;384:1265-72.
95. Abdelgadir EI, Hafidh K, Basheir AM, et al. Comparison of incidences, hospital stay and precipitating factors of diabetic ketoacidosis in Ramadan and the following month in three major hospitals in United Arab Emirates. A prospective observational study. *J Diabetes Metab.* 2015;6:514.
96. Kaplan W, Afandi B. Blood glucose fluctuation during Ramadan fasting in adolescents with type 1 diabetes: findings of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2015;38:e162-3.
97. Hassanein M, Belhadj M, Abdallah K, et al. Management of Type 2 diabetes in Ramadan: Low-ratio premix insulin working group practical advice. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:794-9.
98. Jabbar A. Glucose monitoring during Ramadan. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:S51-3.
99. Masood SN, Masood Y, Hakim R, et al. Ramadan fasting related awareness, practices and experiences of a representative group of urban Pakistani diabetics. *Pak J Med Sci.* 2012;28:432.
100. Pathan MF, Sahay RK, Zargar AH, et al. South Asian Consensus Guideline: Use of insulin in diabetes during Ramadan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:499-502.
101. Al-Khawari M, Al-Ruwayeh A, Al-Doub K, et al. Adolescents on basal-bolus insulin can fast during Ramadan. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:96-100.
102. Zabeen B, Tayyeb S, Benarjee B, et al. Fasting during Ramadan in adolescents with diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:44-7.
103. Bin-Abbas BS. Insulin pump therapy during Ramadan fasting in type 1 diabetic adolescents. *Ann Saudi Med.* 2008;28:305-6.
104. Azad K, Mohsin F, Zargar AH, et al. Fasting guidelines for diabetic children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:516-8.

105. Firouzbakht M, Kiapour A, Jamali B, et al. Fasting in pregnancy: A survey of beliefs and manners of Muslim women about Ramadan fasting. *Ann Trop Med Public Health*. 2013;6:536-40.
106. Robinson T, Raisler J. "Each one is a doctor for herself": Ramadan fasting among pregnant Muslim women in the United States. *Ethn Dis*. 2005;15:S1-99-103.
107. Almond D, Mazumder B. Health capital and the prenatal environment: The effect of Ramadan observance during pregnancy. *Am Econ J: App Econ*. 2011;3:56-85.
108. Joosoph J, Abu J, Yu SL. A survey of fasting during pregnancy. *Singapore Med J*. 2004;45:583-6.