

## چالش‌های استفاده از مهارکننده‌های ناقل سدیم-گلوکز-۲ (SGLT-2) در درمان

### دیابت بارداری و ملاحظات ایمنی آن در طی حاملگی

مهین بندریان<sup>۱</sup>، فاطمه بندریان\*<sup>۲،۳</sup>

سردبیر محترم

پیچیدگی‌ها و چالش‌های بالقوه پیرامون استفاده از یک گروه دارویی نسبتاً جدید با منفعت زیاد با عنوان مهارکننده‌های ناقل سدیم-گلوکز-۲ (SGLT-2) در مدیریت دیابت بارداری (GDM)<sup>۱</sup>، موضوعی است که به دلیل تأثیر آن بر سلامت مادر و جنین نیاز به بررسی فوری دارد. ماهیت گذرای دیابت بارداری و پیامدهای آن در دوران بارداری نیاز به توجه دقیق در هنگام انتخاب مداخلات درمانی دارد. درحالی‌که اثربخشی و کارایی مهارکننده‌های SGLT-2 در کنترل قند خون و کاهش وزن و همچنین اثرات مفید آنها در پیشگیری و کنترل عوارض قلبی و کلیوی در بیماران غیرباردار مبتلا به دیابت نوع دو به خوبی بررسی و تأیید شده است [۱، ۲]، وضعیت ایمنی و اثربخشی آنها در زنان باردار به اندازه کافی بررسی و شناخته نشده است که نیاز به یک رویکرد محتاطانه برای کاربرد آنها دارد.

اگرچه مهارکننده SGLT-2 به شدت به پروتئین متصل می‌شوند که ممکن است خود عبور جفتی آنها را مهار کند اما در حال حاضر اطلاعات و شواهد قوی کافی در مورد عبور احتمالی داروهای مهارکننده SGLT-2 از جفت در طول بارداری و میزان آن و اثرات آن بر رشد و تکامل جنین در دست نیست [۳].

اگرچه مطالعات حیوانی دخالت SGLT-2 کلیوی در پاتوژنز دیابت بارداری را نشان داده است [۴] اما شواهد در حال ظهور از مطالعات پیش بالینی نگرانی‌هایی را در مورد خطرات بالقوه استفاده از مهارکننده SGLT-2 در دوران بارداری برای رشد جنین ایجاد می‌کند [۵]. مطالعات در مدل‌های حیوانی اثرات نامطلوبی را بر رشد کلیه جنین در معرض مهارکننده‌های SGLT-2 نشان داده‌اند که بر اهمیت بررسی چنین خطراتی در حاملگی‌های انسانی تأکید می‌کند [۵، ۶]. علاوه بر این افزایش خطر سقط و ناهنجاری‌های مادرزادی در جنین با مصرف مهارکننده‌های SGLT-2 در بارداری گزارش شده است [۵].

<sup>1</sup> Sodium-Glucose Co-Transporter-2 inhibitor (SGLT2 inhibitors)

<sup>2</sup> Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

۱- گروه زنان و زایمان، بیمارستان ضیائیان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات متابولومیکس و ژنومیکس، پژوهشکده علوم سلولی-مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\*نشانی: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، کد پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۹، تلفن: ۸۶۳۱۲۹۸ (۲۱)،

نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ (۲۱)، پست الکترونیک: fbandarian@tums.ac.ir

مهارکننده SGLT-2 در دوران بارداری گزارش و بر نیاز فوری به آزمایش‌های بالینی قوی تأکید نموده است [۵]. علاوه بر این، داده‌های بالینی محدود موجود در مورد ایمنی و اثربخشی مهارکننده‌های SGLT-2 در زنان باردار، نیاز به تحقیقات گسترده بیشتر را نشان می‌دهد.

در نتیجه، درحالی‌که مهارکننده‌های SGLT-2 در مدیریت دیابت نویدهایی می‌دهند، اما استفاده از آنها در دیابت بارداری همچنان نیازمند تحقیقات دقیق برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی آنها در دوران بارداری است. ابتدا مرور نظام‌مند برای جمع‌آوری گزارش‌های موردی لازم است. انجام مطالعات آینده‌نگر با طراحی خوب برای ایجاد دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد که ایمنی مادر و جنین را در اولویت قرار می‌دهد و در عین حال مدیریت مؤثر GDM را تضمین می‌کند، ضروری است.

تغییرات ناشی از بارداری در عملکرد کلیه و تغییرات همودینامیک ممکن است به‌طور بالقوه بر فارماکوکینتیک مهارکننده‌های SGLT-2 و در نتیجه بر کارایی و ایمنی دارو تأثیر بگذارد. این تغییرات فیزیولوژیکی بر ضرورت انجام تحقیقات جامع در مورد دوز رژیم‌های درمانی و عواقب بالقوه در مادر و جنین تأکید می‌کند.

علاوه بر این، خطر مشاهده شده کتواسیدوز دیابتی<sup>۳</sup> (DKA) مرتبط با استفاده از مهارکننده SGLT-2 در زنان باردار مبتلا به دیابت نگران‌کننده است [۷]. مطالعات افزایش خطر DKA را در زنان باردار با استفاده از مهارکننده‌های SGLT-2 نشان داده‌اند که نیاز به نظارت دقیق و احتیاط در عمل بالینی دارد. با این حال تاکنون چند مورد محدود حاملگی ایمن و بدون عارضه با مصرف مهارکننده‌های SGLT-2 در انسان گزارش شده است [۸].

مطالعات مشاهده‌ای اخیر، یافته‌های متناقضی را در مورد خطرات و پیامدهای نامطلوب در مادر و جنین با استفاده از

## مآخذ

- Zhao Z, Jin P, Zhang Y, Hu X, Tian C, Liu D. SGLT2 inhibitors in diabetic patients with cardiovascular disease or at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*, 2022; 9: 826684. .
- Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2019; 21(5): 1237-1250.
- Kuoni S, Müller D, Simões-Wüst AP, Steiner R. Simultaneous LC-MS/MS quantification of SGLT2 inhibitors and antipyrine in medium and tissue from human ex vivo placenta perfusions. *J Chromatogr B*, 2023; 1228: 123841.
- Jiang YK, Xin KY, Ge HW, Kong FJ, Zhao G. Upregulation Of Renal GLUT2 and SGLT2 is involved in high-fat diet-induced gestational diabetes in mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019; 12: 2095-2105.
- Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC, Siegelar SE. Effects of GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors during pregnancy and lactation on offspring outcomes: a systematic review of the evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14: 1215356.
- Invokana. Janssen Pharmaceuticals, Titusville, NJ. 2017 [cited 2023 2 Dec]; Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx\\_128562\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_en.pdf).
- Yang S, Liu Y, Zhang S, Wu F, Liu D, Wu Q, et al. Risk of diabetic ketoacidosis of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*, 2023; 14: 1145587.
- Grünert SC, R.-F.S., Schumann A, Selbitz AC, Merz W, Gieselmann A, et al. Two successful pregnancies and first use of empagliflozin during pregnancy in glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep*, 2022; 63(4): 303-308.

## **Challenges of Using Sodium-Glucose Transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors in the Treatment of Gestational Diabetes and Its Safety Considerations During Pregnancy**

Mahin Bandarian <sup>1</sup>, Fatemeh Bandarian <sup>2,3\*</sup>

*1. Department of Obstetrics and Gynecology, Ziaei Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*2. Metabolomics and Genomics Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

*3. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

### **Dear Editor**

Sodium-glucose transporter-2 (SGLT-2) inhibitors are a relatively new class of anti-diabetic drugs with potent effect in glycemic control and weight loss, as well as beneficial effects in the prevention and control of cardiac and renal complications in non-pregnant patients with type 2 diabetes. However, there is not enough clear and strong evidence about the beneficial or adverse effect of SGLT-2 inhibitors usage during pregnancy for management of gestational diabetes (GDM) in human. This short letter discusses challenges in application of SGLT-2 inhibitors in management of GDM.

---

\*Endocrinology and Metabolism Research Institute, NO#10, Beneath Shariati Hospital, Jala-e-Ale-Ahmad Highway, Tehran, Iran, POBox: 1411713119. Tel: +9888631298, Email: fbandarian@tums.ac.ir

