

دکتر عباس افراه
 بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی

وقتی گلوکز ادرار مثبت است، اما قند خون طبیعی است

(نگاهی آزمایشگاهی به امپاگلیفلوزین و مهارکننده های SGLT2)

فعال است و باقی مانده گلوکز را بازجذب می کند [۲].
 ناقل SGLT2 گلوکز را همراه با سدیم از لومن توبول وارد سلول های اپیتلیال می کند. سپس این گلوکز از سطح قاعده ای جانبی سلول خارج و وارد گردش خون می شود. به همین دلیل، با وجود فیلتراسیون حجم زیادی از گلوکز، ادرار فرد سالم معمولاً فاقد میزان قابل توجهی گلوکز است [۲].
 با مصرف امپاگلیفلوزین، ناقل SGLT2 مهار شده و بازجذب گلوکز کاهش می یابد. در نتیجه، بخش بیشتری از گلوکز فیلترشده در مایع توبولی باقی مانده و همراه با ادرار دفع می شود.
 به بیان دقیق تر، امپاگلیفلوزین با مهار بازجذب گلوکز، آستانه کلیوی دفع گلوکز را کاهش می دهد؛ بنابراین حتی در غلظت های طبیعی قند خون نیز گلوکز بیشتری از طریق ادرار دفع می گردد [۱،۲].

چقدر امپاگلیفلوزین گلوکز را از راه ادرار دفع می کند؟

امپاگلیفلوزین دفع گلوکز ادراری را به طور چشمگیری افزایش می دهد. در بررسی های فارماکودینامیک روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، میزان دفع گلوکز ادراری در حالت پایدار حدود ۶۴ گرم در روز (با دوز ۱۰ میلی گرم) و ۷۸ گرم در روز (با دوز ۲۵ میلی گرم) گزارش شده است [۱].
 از این رو، مثبت شدن واضح گلوکز در آزمایش ادرار این بیماران کاملاً قابل پیش بینی است؛ او در این مورد ما باید

گاهی در آزمایش ادرار با یافته ای ظاهراً متناقض مواجه می شویم که می تواند برای پزشک و بیمار سوء تفاهم ایجاد کند یا حتی به حساب خطای آزمایشگاه گذاشته شود؛ برای نمونه: مثبت شدن گلوکز ادرار، در حالی که قند خون ناشتای بیمار طبیعی است و سابقه ای از هیپرگلیسمی نیز ندارد.
 اگرچه این پدیده در گذشته نیز کم و بیش در آزمایشگاه ها دیده می شد، اما امروزه با مصرف گسترده مهارکننده های SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter2) شیوع بسیاری یافته است. این داروها با مهار بازجذب گلوکز در توبول پروگزیمال کلیه، دفع آن را از راه ادرار افزایش می دهند. امپاگلیفلوزین (Empagliflozin) یکی از شناخته شده ترین داروهای این دسته است.

از این رو، در فردی که امپاگلیفلوزین مصرف می کند، مثبت شدن گلوکز در آزمایش ادرار نه تنها ناشی از خطای آزمایشگاه نیست، بلکه بازتاب مستقیم و مورد انتظاری از مکانیسم اثر دارو است [۱].

چرا امپاگلیفلوزین باعث گلوکزوری می شود؟

در حالت طبیعی، گلوکز فیلترشده در گلومرول ها، در گذر از توبول پروگزیمال کلیه به طور کامل بازجذب می شود. دو ناقل اصلی در این فرایند نقش دارد:
 • ناقل SGLT2: در بخش ابتدایی توبول پروگزیمال قرار دارد و بخش عمده گلوکز فیلترشده را بازجذب می کند.
 • ناقل SGLT1: در بخش های انتهایی تر توبول پروگزیمال



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



molbio

INNOVATE • IMPACT • INSPIRE



immuno concepts



FENGHUA



瀚远基因 SUPERYEARS

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۱

توجه داشت که شدت مثبت شدن گلوکز در نوار ادرار، معیاری برای شدت قند خون (هیپرگلیسمی) نیست. میزان گلوکز در یک نمونه ادرار به عواملی مانند میزان دفع گلوکز در واحد زمان، حجم و غلظت ادرار، فاصله زمانی تا آخرین ادرار و زمان مصرف دارو بستگی دارد. بنابراین، نتیجه یک نمونه ادرار تصادفی نمی‌تواند منعکس‌کننده میزان واقعی دفع ۲۴ ساعته باشد. در نتیجه، برای پایش کنترل قند خون در مصرف‌کنندگان داروهای SGLT2 نباید از آزمایش ادرار استفاده کرد و ارزیابی وضعیت گلیسمی باید صرفاً بر اساس قند خون و HbA1c انجام شود [۱].

امپاگلیفلوزین و سایر یافته‌های آزمایشگاهی

اثر مهارکننده‌های SGLT2 تنها به گلوکزوری محدود نمی‌شود. این داروها با تغییر در بازجذب سدیم و گلوکز، ایجاد دیورز اسموتیک، و تغییر در حجم داخل عروقی و همودینامیک گلوبولی، شاخص‌های آزمایشگاهی زیررانیز تغییر می‌دهند:

۱. آزمایش ادرار

- **گلوکز ادرار:** به شدت افزایش می‌یابد و تست گلوکز نوار ادرار را مثبت می‌کند. این یک اثر دارویی مورد انتظار است و نباید به تنهایی نشانه هیپرگلیسمی تلقی شود [۱].
- **کتون ادرار:** ممکن است افزایش یابد. در صورت وجود علائم بالینی یا اسیدوز، این یافته باید احتمال کتواسیدوز را مطرح کند [۳].
- **اسمولالیت ادرار:** به دلیل دیورز اسموتیک و گلوکزوری ممکن است افزایش یابد.
- **آلبومینوری:** داروهای مهارکننده SGLT2 با کاهش نسبت آلبومین به کراتینین ادرار (UACR)، آلبومینوری را کاهش می‌دهند که از جنبه‌های مهم حفاظت کلیوی این داروهاست [۴].

۲. عملکرد کلیه و «افت اولیه» eGFR

پس از شروع امپاگلیفلوزین، ممکن است افت اولیه و گذرای eGFR و افزایش خفیف کراتینین بافت شود. این پدیده ماهیتی همودینامیک دارد و به خودی خود نشانه آسیب ساختاری کلیه نیست.

مهار SGLT2 باعث افزایش تحویل سدیم به Macula Densa و تقویت بازخورد توبولوگلوبولر (Tubuloglomerular Feedback) می‌شود که به کاهش فشار داخل گلوبولی و افت اندک GFR در ابتدای درمان می‌انجامد [۴، ۶].

این پدیده که به افت اولیه (initial eGFR dip) معروف است، در پژوهش EMPA-REG OUTCOME حدود ۳ تا ۵ میلی‌لیتر بر دقیقه گزارش شده که پدیده‌ای برگشت‌پذیر است [۶]. پس از این افت اولیه، شیب افت eGFR در طولانی‌مدت کندتر شده و از پیشرفت بیماری کلیوی جلوگیری می‌کند [۴، ۶].

- **نکته کلیدی:** افت خفیف و اولیه eGFR پس از شروع دارو به معنی نفروتوکسیسیته نیست؛ اما افت شدید و غیرمنتظره، به ویژه همراه با کم‌آبی، نیازمند بررسی دقیق‌تر است.

۳. تغییرات آزمایش‌های خون

- **هماتوکریت و هموگلوبین:** ممکن است به دلیل کاهش حجم پلاسما و افزایش اریتروپوئیز افزایش یابند.
- **اسید اوریک:** به دلیل افزایش دفع کلیوی معمولاً کاهش می‌یابد.
- **اوره/BUN:** ممکن است به دلیل تغییرات حجم داخل عروقی اندکی افزایش یابد.
- **الکتrolیت‌ها:** تغییرات آن‌ها معمولاً خفیف بوده و اهمیت بالینی عمده‌ای ندارد.

مهم‌ترین هشدار آزمایشگاهی؛ کتواسیدوز با قند

خون طبیعی (euDKA)

یکی از حیاتی‌ترین نکات درباره استفاده از مهارکننده‌های SGLT2، احتمال بروز کتواسیدوز دیابتی با قند خون طبیعی یا euDKA (Euglycemic Diabetic Ketoacidosis) است.

در DKA کلاسیک، معمولاً انتظار هیپرگلیسمی شدید را داریم؛ اما در مصرف‌کنندگان مهارکننده SGLT2، دفع مداوم گلوکز از کلیه‌ها باعث می‌شود قند خون طبیعی یا تنها اندکی افزایش یافته باقی بماند، در حالی که تولید اجسام کتون و اسیدوز متابولیک همچنان ادامه دارد [۳]. گزارش اجماعی (Consensus Report) سال ۲۰۲۴، عارضه euDKA را با سطح گلوکز خون کمتر از تعریف کرده و مهارکننده‌های SGLT2 را از عوامل اصلی آن می‌داند.

بنابراین، اگر بیماری که امپاگلیفلوزین مصرف می‌کند با علائمی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم، ضعف یا تنفس عمیق مراجعه کند، طبیعی بودن قند خون هرگز نباید احتمال DKA را رد کند.

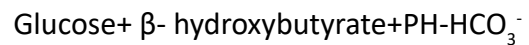
پیام اصلی برای همکاران

مثبت شدن گلوکز در آزمایش ادرار همراه با قند خون طبیعی در مصرف کنندگان SGLT2، بیشتر نتیجه مستقیم مهار بازجذب توبولی گلوکز است و نباید به عنوان خطای آزمایشگاهی و هیپرگلیسمی شدید تفسیر شود (۱،۲)؛ همچنین، همین مکانیسم می تواند در شرایط خاص، زمینه بروز euDKA را فراهم سازد؛ وضعیتی که قند خون طبیعی است اما کتوز و اسیدوز متابولیک شدیدی وجود دارد (۳). در عصر استفاده گسترده از مهارکننده های SGLT2، دانستن تاریخچه دارویی بیمار، پایه ی تفسیر درست نتایج آزمایشگاه است.

منابع:

- U.S. Food and Drug Administration. Jardiance (empagliflozin) tablets, for oral use: Prescribing Information. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; revised 2025.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-794. doi:10.1152/physrev.00055.2009.
- Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2024;47(8):1257-1275. doi:10.2337/dci24-0032.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2026;49(Suppl 1):S246-S260.
- Kappel BA, Moellmann J, Thiele K, et al. Human and mouse non-targeted metabolomics identify 1,5-anhydroglucitol as SGLT2-dependent glycemic marker. *Clin Transl Med.* 2021;11(6):e470. doi:10.1002/ctm2.470.
- Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int.* 2021;99(3):750-762. doi:10.1016/j.kint.2020.10.031.

در چنین شرایطی، ارزیابی آزمایشگاهی باید شامل بررسی مجموعه ای از شاخص ها باشد:



همچنین محاسبه شکاف آنیونی (Anion Gap) می تواند به شناسایی اسیدوز متابولیک کمک کند. با این حال، در دستور کارهای تازه، اندازه گیری مستقیم بتا-هیدروکسی بوتیرات ($\beta\text{-hydroxybutyrate}$) جهت تشخیص و پایش DKA، بر اتکا به Anion Gap یا کتون ادرار ارجحیت دارد.

چرا اندازه گیری بتا-هیدروکسی بوتیرات اهمیت ویژه ای دارد؟

در DKA، بتا-هیدروکسی بوتیرات اصلی ترین جسم کتون در گردش خون است. این در حالی است که نوارهای معمول کتون ادرار (بر پایه واکنش نیتروپروساید) بیشتر آستواسات (Acetoacetate) را شناسایی می کنند و قادر به سنجش مستقیم بتا-هیدروکسی بوتیرات نیستند. از این رو، در موارد مشکوک به DKA، سنجش مستقیم بتا-هیدروکسی بوتیرات خون، اطلاعات بسیار دقیق تری از وجود و شدت کتوز ارائه می دهد [۳].

• نکته ی کلیدی: در مصرف کنندگان مهار کننده های SGLT2، برای رد DKA به قند خون طبیعی اتکا نکنید؛ بلکه وضعیت کتون خون و اسید-باز را ارزیابی کنید.

1,5-Anhydroglucitol؛ بیومارکری غیر قابل اعتماد

در این بیماران

این بیومارکر در شرایط طبیعی برای ارزیابی تغییرات کوتاه مدت قند خون به کار می رود، اما تفسیر آن در مصرف کنندگان مهارکننده های SGLT2 کاملاً مختل می شود. مهار SGLT2 با افزایش دفع کلیوی گلوکز، تعادل کلیوی را برهم می زند. پس از شروع داروهای SGLT2i، سطح به شدت تحت تأثیر عملکرد این ناقل قرار گرفته و ارتباط معمول خود را با شاخص های گلیسمی از دست می دهد. [۵]

بدین روی در بیماران تحت درمان با مهارکننده های SGLT2، شاخص قابل اعتمادی برای پایش کنترل قند خون نیست.



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارم | نماینده انحصاری

www.FRPharmed.com



molbio

INNOVATE • IMPACT • INSPIRE



immuno concepts



FENGHUA



瀚远基因 SUPERYEARS

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۱