

Wpływ flozyn na erytropoezę oraz parametry czerwonych krwinek – od redukcji niedokrwistości do ryzyka nadkrwistości

Patryk Osiński^{1*}, A,B,C,D,E

ORCID: 0009-0001-5834-8638

Alicja Roztocka^{2*}, A,B,C,D,F

ORCID: 0009-0009-6285-0127

* Oboje autorzy wnieśli równy wkład w przygotowanie artykułu.

¹ Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Warszawa;

² Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v32.1.2026/p.osinski/a.roztocka



STRESZCZENIE

Wpływ flozyn na erytropoezę oraz parametry czerwonych krwinek – od redukcji niedokrwistości do ryzyka nadkrwistości

Osiński P.¹, Roztocka A.²

¹ Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Warszawa; ² Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa

Flozyny są lekami hipoglikemizującymi, które poza kontrolą glikemii wykazują także korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki. Badania wskazują, że leki te wpływają na proces erytropoezy poprzez poprawę funkcji komórek nerkowych produkujących erytropoetynę, aktywację szlaku czynnika indukowanego niedotlenieniem 2 α , obniżenie stężenia hepcydyny oraz zwiększenie dostępności żelaza wykorzystywanego do syntezy hemoglobiny. Liczne badania oraz metaanalizy potwierdzają, że stosowanie flozyn wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka niedokrwistości oraz z istotnym wzrostem stężenia hemoglobiny i hematokrytu w różnych grupach pacjentów. Jednocześnie obserwuje się zwiększoną częstość nadkrwistości. W przeglądzie opisano mechanizmy wpływu flozyn na erytropoezę i przedstawiono badania przedkliniczne oraz kliniczne.

Słowa kluczowe: flozyny, niedokrwistość, hemoglobina, erytropoeza, erytropoetyna.

ABSTRACT

The Effect of Flozins on Erythropoiesis and Red Blood Cell Parameters – from Reducing Anemia to the Risk of Polycythemia

Osiński P.¹, Roztocka A.²

¹ Praski Hospital, Warsaw, Poland; ² Wolski Hospital, Warsaw, Poland

Flozins are hypoglycaemic drugs that, in addition to controlling blood sugar levels, have beneficial effects on the cardiovascular system and kidneys. Studies indicate that these drugs affect erythropoiesis by improving the function of renal cells that produce erythropoietin, activating the hypoxia-inducible factor 2 α pathway and reducing hepcidin levels, thereby increasing the availability of iron for haemoglobin synthesis. A large number of studies and meta-analyses show that the use of flozins is linked to a lower chance of anaemia and a significant rise in haemoglobin and haematocrit levels in various patient groups. At the same time, an increased incidence of polycythaemia has been observed. The review outlines the mechanisms through which flozins affect erythropoiesis, and summarises preclinical and clinical studies.

Keywords: flozins, anaemia, haemoglobin, erythropoiesis, erythropoietin.

Wprowadzenie

Niedokrwistość stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. Jest to stan, w którym dochodzi do obniżenia stężenia hemoglobiny (HGB; u kobiet niebędących w ciąży poniżej 12 g/dl oraz poniżej 13 g/dl u mężczyzn), wartości hematokrytu (HCT) oraz liczby

erytrocytów. Niedokrwistość często jest postrzegana jako choroba, stanowi jednak jedynie objaw lub manifestację innej choroby podstawowej [1]. Wraz z wiekiem zwiększa się częstość występowania niedokrwistości, która częściej obserwowana jest u kobiet w wieku rozrodczym, kobiet ciężarnych oraz u osób starszych [2]. Może objawiać się m.in. zmęczeniem

i osłabieniem, natomiast ciężka niedokrwistość może wiązać się z występowaniem np. duszności, obniżonej tolerancji wysiłku czy omdleń [2]. Najczęściej występują niedokrwistość z niedoboru żelaza oraz niedokrwistość chorób przewlekłych [3].

Niedokrwistość chorób przewlekłych ma charakter wieloczynnikowy. Do jej przyczyn należą m.in.: infekcje, nowotwory, choroby nerek, krwawienia z przewodu pokarmowego, niektóre leki, zespoły mielodysplastyczne, choroby autoimmunologiczne, otyłość, choroby zapalne jelit i zaburzenia hormonalne [4,5,6]. Niedokrwistość przyczynia się do obniżenia jakości życia m.in. u pacjentów z nowotworami, przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [7]. Nasilenie niedokrwistości zazwyczaj koreluje z ciężkością choroby podstawowej [8].

Niedokrwistość wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i hospitalizacji. Może to wynikać z obciążeń hemodynamicznych związanych ze zwiększonym rzutem serca, które może prowadzić do powiększenia lewej komory oraz zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [9]. Ponadto niedokrwistość może powodować uszkodzenia narządów poprzez ograniczenie dopływu tlenu do tkanek spowodowane zmniejszeniem liczby czerwonych krwinek przenoszących tlen. Nieleczona niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów [10].

U pacjentów z niewydolnością serca metaanaliza Xia i wsp. (2021) wykazała, że obecność niedokrwistości związana była z wyższym ryzykiem hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelnością [11]. Metaanaliza Kung i wsp. (2021) wykazała natomiast, że u pacjentów z niedokrwistością ryzyko rozwoju upośledzenia funkcji poznawczych było 1,39-krotnie większe niż u osób bez niedokrwistości [12]. W metaanalizie Palmer i wsp. (2018) stwierdzono, że osoby starsze z niedokrwistością miały zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu kruchości (HR = 2,24; 95% CI: 1,53–3,30; I² = 91,8%) [13]. Z kolei badanie Esquinas-Requena i wsp. (2020) wykazało, że niedokrwistość zwiększa ryzyko śmiertelności związanej z kruchością i niepełnosprawnością w populacji osób starszych [14]. Szacuje się, że niedokrwistość występuje u ok. 27% pacjentów z cukrzycą typu 2, co negatywnie wpływa na przebieg chorób przewlekłych w tej grupie pacjentów [15].

Flozyny są inhibitorami receptora SGLT-2 (transporter sodowo-glukozowy 2). Są powszechnie stosowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu obniżenia stężenia glukozy we krwi. Ponadto wykazują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz funkcje nerek [16]. Pojawiają się dowody wskazujące na to, że flozyny mogą zwiększać stężenie HGB oraz wartość HCT, co potencjalnie może zapewnić działanie ochronne przed rozwojem niedokrwistości [17]. W niniejszym przeglądzie skoncentrowano się na wpływie

flozyn na zwiększenie stężenia HGB oraz wartości HCT, co może przyczyniać się do wspomagania terapii niedokrwistości.

Mechanizmy wpływu flozyn na erytropoezę

Erytropoetyna (EPO) jest hormonem peptydowym oraz hematopoetycznym czynnikiem wzrostu, który stymuluje erytropoezę w szpiku kostnym. Przyczynia się do zwiększenia przeżywalności komórek, stymuluje proliferację i dojrzewanie erytroblastów. Proces ten zachodzi dzięki aktywacji czynników transkrypcyjnych i enzymów odpowiedzialnych za syntezę hemu oraz hemoglobiny [18]. Głównym miejscem produkcji EPO są komórki nerkowe (okołoprzewodowe fibroblasty typu śródmiąższowego), zlokalizowane w korze nerkowej i zewnętrznym rdzeniu nerki [19]. Bodźcem stymulującym produkcję EPO jest czynnik indukowany niedotlenieniem 2 α (HIF-2 α), którego rozkład zależy od poziomu tlenu w organizmie [20]. Pomimo wytwarzania EPO przez inne tkanki (m.in. wątrobę, mózg), produkcja ta nie jest wystarczająca do zrekompensowania obniżonego stężenia hormonu w przebiegu niewydolności nerek [19]. W wyniku przewlekłej choroby nerek wspomniane fibroblasty przekształcają się w miofibroblasty. Komórki te przyczyniają się do włóknienia nerek, jednocześnie zahamowania produkcji EPO [20]. Zahamowanie procesu uszkodzenia komórek nabłonka kanalików proksymalnych może prowadzić do odwrócenia tego zjawiska i ponownej transformacji miofibroblastów w ich pierwotną postać (fibroblasty) [20,21].

Należy podkreślić, że stężenie erytropoetyny u osób z cukrzycą typu 2 jest obniżone, niezależnie od wydolności nerek. Zjawisko to prawdopodobnie wynika z nadmiernej reabsorpcji glukozy przez kanalik proksymalne oraz z ich uszkodzenia wywołanego towarzyszącym temu stresem metabolicznym. Stosowanie flozyn prowadzi do zmniejszenia zużycia energii przez pompę sodowo-potasową, co sprzyja przywróceniu komórkom pierwotnego stanu. Przekształcenie miofibroblastów w fibroblasty przekłada się na nasilenie hematopoezy [22]. Wpływ inhibitorów SGLT-2 na gospodarkę sodowo-wapniową wynika z modulacji wymiennika Na⁺/H⁺ oraz zmian stężenia Na⁺/Ca²⁺ w cytozolu i mitochondriach. Dzięki temu wzrasta funkcjonalność mitochondrialna komórek [23], co z kolei przekłada się na działanie nefroprotektoryjne inhibitorów SGLT-2 i prowadzi do redukcji uszkodzeń mitochondriów [24].

Okazuje się, że flozyny przyczyniają się do wzrostu produkcji EPO i retikulocytów, a także do wzrostu masy erytrocytów. Prawdopodobnym mechanizmem tego działania jest wzrost ekspresji sirtuiny-1 (SIRT-1) w wątrobie [20]. Flozyny prowadzą do utraty kalorii z moczem [25], co prowadzi do względnego deficytu

energetycznego na poziomie komórkowym i aktywacji szlaków sygnalizacyjnych związanych z adaptacją metaboliczną, w tym do wzrostu ekspresji SIRT-1. Aktywacja SIRT-1 wiąże się z hamowaniem stresu komórkowego oraz szlaków prozapalnych. Mechanizm ten może przyczyniać się do wzrostu syntezy erytropoetyny w wątrobie i nerkach [20]. Ponadto SIRT-1 odpowiada za pobudzenie glukoneogenezy i ketogenezy [25], a zwiększona ekspresja SIRT1 prowadzi do aktywacji HIF-2 α i nasilenia produkcji EPO, niezależnie od stężenia tlenu. W okresie płodowym głównym miejscem produkcji erytropoetyny jest wątroba. Wykazano również, że aktywacja osi SIRT1–HIF-2 α indukowana przez inhibitory SGLT-2 może prowadzić do zwiększenia ekspresji HIF-2 α w hepatocytach. Aktywacja HIF-2 α może z kolei nasilać transkrypcję genu EPO, co sugeruje możliwość ponownego uruchomienia produkcji erytropoetyny w wątrobie. Potwierdza to także wpływ flozyn na produkcję EPO przez wątrobę [20].

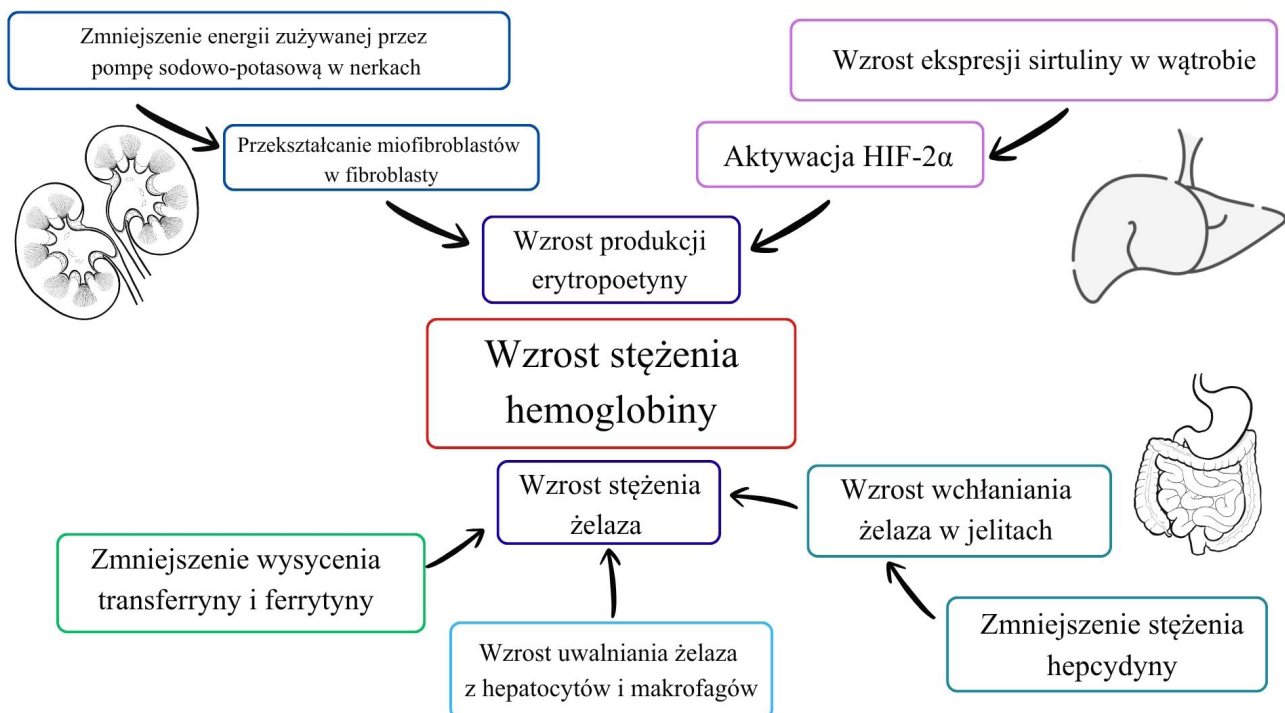
Ponadto inhibitory SGLT-2 przyczyniają się do obniżenia stężenia hepacydyny [25], peptydu syntetyzowanego w wątrobie, który hamuje wchłanianie żelaza w jelitach i jego uwalnianie z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego [26]. Hamowanie działania hepacydyny przekłada się na wzrost stężenia EPO, erytoferronu, transferyny. Dochodzi do aktywacji osi erytoferron–EPO i SIRT-1 [20,27]. W konsekwencji stosowanie flozyn prowadzi do zwiększenia biodostępności żelaza. Hamowanie SGLT-2 prowadzi także

do zmniejszenia wysycenia transferyny oraz zmniejszenia stężenia ferrytyny [25], co wiąże się z uwalnianiem żelaza z zasobów wewnątrzkomórkowych [28]. Skutkuje to wzrostem stężenia Fe²⁺ w cytozolu, który jest niezbędny do syntezy hemoglobiny [25]. Mechanizmy wpływu flozyn na wzrost stężenia HGB przedstawiono na rycinie 1.

Przedstawione mechanizmy wskazują na wzrost stężenia hemoglobiny, co może mieć znaczenie w leczeniu niedokrwistości. Ponadto flozyny wykazują działanie kardioprotekcyjne, co jest związane z hamowaniem HIF-1 α . HIF-1 α odpowiada za nasilenie procesu włóknienia kardiomiocytów i destabilizację blaszek miażdżycowych [28].

Badania *in vivo*

Badanie O'Neill i wsp. wykazało wzrost ciśnienia parcjalnego tlenu w korze nerki u szczurów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT-2. Wskazuje to na normalizację utlenowania tego obszaru w wyniku zmniejszenia zużycia tlenu, związanego z zahamowaniem transportu jonów sodu i glukozy w kanalikach proksymalnych. Jednocześnie zaobserwowano spadek stężenia tlenu w głębszych warstwach nerki, w tym w rdzeniu nerkowym. Sugeruje to redystrybucję aktywnego transportu jonów sodowych do dalszych fragmentów nefronu, w których transport jonów sodu jest mniej wydajny i wiąże się z większym zapotrzebowaniem na tlen [29]. Wpływ niedotlenienia na produkcję



Rycina 1. Mechanizmy wpływu flozyn na wzrost stężenia HGB
HIF-2 α – czynnik indukowany niedotlenieniem 2 α

krwinek czerwonych potwierdzono w badaniu, w którym oceniano stabilizację HIF- α u myszy po nefrektomii. Wyniki pokazały, że aktywacja HIF- α przekłada się na wzrost wątrobowej EPO [30]. Badania na zwierzętach chorych na cukrzycę, leczonych dapagliflozyną, potwierdzają wzrost ekspresji EPO zależnej od HIF- α , co przekłada się na stężenie retikulocytów. Prawdopodobnie otrzymane wyniki wynikały ze spadku stężenia tlenu w obrębie głębszych warstw kory nerkowej i zewnętrznego rdzenia nerki [31]. W badaniu Wang i wsp. wykazano, że poprawa niedokrwistości nie wynika z hemokoncentracji, co potwierdza brak istotnych różnic w liczbie płytek krwi, masie ciała i stężeniu azotu mocznikowego w osoczu pomiędzy grupą badaną a kontrolną [32]. Wyniki te potwierdzają wcześniej opisane mechanizmy aktywacji osi HIF-EPO. W tabeli 1 przedstawiono wybrane badania na zwierzętach.

Związek flozyn z niedokrwistością

Jedna z metaanaliz wykazała, że flozyny (dapagliflozyna, ipragliflozyna, kanagliflozyna i empagliflozyna) w porównaniu z placebo istotnie zwiększały stężenie HGB (MD: 0,56 g/dl, 95% CI: 0,373–0,747 g/dl, $p < 0,00001$, znaczna heterogeniczność – $I^2 = 94\%$) oraz wartość HCT (MD: 1,32%, 95% CI: 1,21–1,44, $p < 0,00001$, znaczna heterogeniczność – $I^2 = 99\%$) [34]. W innej metaanalizie również wykazano istotny wzrost HCT u pacjentów leczonych flozynami w porównaniu z placebo (WMD: 2,67%, 95% CI: 2,53–2,82; $p < 0,001$; w tabeli 3 przedstawiono wyniki dla poszczególnych flozyn) [35]. Rehman i wsp. (2025)

przeprowadzili metaanalizę w celu oceny wpływu dapagliflozyny (w dawce 10 mg/dobę) na wyniki leczenia niedokrwistości, z minimalnym 4-tygodniowym okresem obserwacji. Wykazano istotną poprawę stężenia HGB u pacjentów leczonych dapagliflozyną w porównaniu z grupą kontrolną (SMD: 0,62; 95% CI 0,43–0,80). Ponadto stosowanie dapagliflozyny wiązało się ze zmniejszeniem częstości niedokrwistości o 78% (HR: 0,22; 95% CI: 0,08–0,60) oraz o 83% większym prawdopodobieństwem wyrównania niedokrwistości (HR: 1,83; 95% CI 1,47–2,26). Najbardziej wyraźne efekty zaobserwowano u pacjentów z niewydolnością serca (SMD: 0,78; 95% CI: 0,44–1,12), z przewlekłą chorobą nerek (0,66; 95% CI: 0,36–0,95) oraz cukrzycą (0,45; 95% CI: 0,38–0,51) [36].

W badaniu Schwarz i wsp. (2023), obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych dapagliflozyną lub empagliflozyną odnotowano istotny wzrost HCT (tabela 2). Wzrost ten był istotnie wyższy w grupie mężczyzn niż w grupie kobiet (2,3% w porównaniu z 1,8%; $p < 0,001$). Częstość niedokrwistości zmniejszyła się z 31,6% (przed leczeniem) do 20% (po rozpoczęciu terapii flozynami; $p < 0,01$). Ponadto wzrost HCT był większy u pacjentów leczonych empagliflozyną (5,31%) niż u osób stosujących dapagliflozynę (4,31%; $p < 0,001$) [37].

W badaniu Ferreiry i wsp. (2022) wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową empagliflozyna, w porównaniu z placebo, już po 4 tygodniach zwiększała HCT, HGB (tabela 2) oraz zmniejszała częstość występowania nowych przypadków niedokrwistości w całym okresie

Tabela 1. Efekt flozyn na modelach zwierzęcych

Flozyna	Model zwierzęcy	Efekt	Badanie
flozyna	samice szczurów rasy Sprague-Dawley (8 tyg.)	↓ reabsorpcji Na ⁺ i glukozy, co przyczyniło się do odwrócenia niedotlenienia kory nerkowej. ↑ niedotlenienia rdzenia nerkowego, przez zwiększenie ładunku Na ⁺ .	O'Neill i wsp. (2015) [29]
dapagliflozyna	samce szczurów rasy Sprague-Dawley (8 tyg.)	Istotny ↑ liczby retikulocytów niż w grupie chorującej i leczonej placebo ($p < 0,025$). ↑ ekspresji mRNA EPO.	Hare i wsp. (2021) [31]
empagliflozyna	samce myszy chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową	Stwierdzono ↑ stężenia retikulocytów ($p < 0,01$), podwyższone stężenie EPO ($p = 0,03$), ↑ HGB, HCT, RBC.	Wang i wsp. (2024) [32]
luseogliflozyna	samce szczurów rasy Wistar-Kyoto i Wistar bez cukrzycy (5 tyg.)	Nie wpłynęła na stężenie HGB, EPO oraz HCT.	Yamazaki i wsp. (2020) [33]
EPO – <i>erythropoietin</i> , erythropoetyna; HGB – <i>hemoglobin</i> , hemoglobina; HCT – <i>hematocrit</i> , hematokryt; RBC – <i>red blood cells</i> , erytrocyty			

obserwacji (HR: 0,49; 95% CI: 0,41–0,59; $p < 0,001$; tabela 2) [38]. Fuchs Andersen i wsp. (2023) ocenili wpływ empagliflozyny na erytropoezę oraz metabolizm żelaza u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Po 12 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej empagliflozynę, w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano wzrost EPO o 2,6 IU/l (95% CI: 0,8–4,4; $p = 0,0046$) oraz spadek hepacydyny przy skorygowanym współczynniku zmiany wynoszącym 0,76 (95% CI: 0,59–0,97; $p = 0,031$). Nie zaobserwowano istotnych zmian stężenia erytroferronu w osoczu w porównaniu z placebo ($p = 0,31$). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Uzyskane dane wykazują, że empagliflozyna nie tylko nasila erytropoezę, lecz także przyspiesza wczesne wykorzystanie żelaza u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Mechanizmy te mogą przyczyniać się do kardioprotekcyjnych właściwości empagliflozyny [39].

W badaniu Sarabhai i wsp. (2025) wykazano, że u pacjentów leczonych flozynami, w porównaniu z osobami otrzymującymi gliptyny, częstość niedokrwistości z niedoboru żelaza była istotnie niższa (6,9% vs 11,3%; $p < 0,001$), a terapia flozynami wiązała się również z mniejszym ryzykiem jej rozwoju (HR: 0,67; 95% CI: 0,58–0,78) [40]. Marques i wsp. (2023) wykazali, że leczenie żelazem dożylnym w skojarzeniu z flozyną wiązało się z większym wzrostem HGB i HCT w porównaniu z leczeniem żelazem dożylnym bez flozyny (wyniki przedstawiono w tabeli 2) [41]. Alruwaili i wsp. (2025) wykazali, że pacjenci ze skurczową niewydolnością serca oraz niedoborem żelaza, którzy oprócz flozyn otrzymywali również żelazo dożylnie, w porównaniu z grupą kontrolną (przyjmującą tylko flozyny), mieli istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (HR: 1,56; 95% CI: 1,19–2,06; $p = 0,001$), wzrost częstości zaostrzeń niewydolności serca (HR: 1,41; 95% CI: 1,12–1,77; $p = 0,003$), wzrost częstości występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR: 1,51, 95% CI: 1,28–1,78; $p = 0,007$), a śmiertelność z wszystkich przyczyn była również istotnie wyższa w grupie leczonej (HR: 1,55, 95% CI: 1,36–1,77; $p < 0,001$) [42].

Sánchez Fructuoso i wsp. (2023) przeprowadzili wielośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów po przeszczepieniu nerki chorujących wcześniej na cukrzycę typu 2 ($n = 134$) lub cukrzycę potransplatacyjną ($n = 204$). Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono istotny wzrost stężenia HGB średnio o 0,44 g/dl (95% CI: 0,28–0,58; $p < 0,001$). Po 12 miesiącach obserwacji dane uzyskano od 225 uczestników, a stężenie HGB utrzymywało się na podobnym poziomie (wynik wyjściowy 13,6 (1,7) g/dl, po 6 miesiącach 14,1 (1,6) g/dl, po 12 miesiącach 14,2

(1,5) g/dl). Pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Badanie to ma jednak ograniczenie, jakim jest brak grupy kontrolnej [43].

Wang i wsp. (2024), korzystając z bazy danych *Precision Health Database* Uniwersytetu Michigan, przeanalizowali wyniki badań pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, leczonych jedną z flozyn: empagliflozyną ($n = 15$), kanagliflozyną ($n = 1$) lub dapagliflozyną ($n = 9$), którzy mieli dostępne wyniki badań laboratoryjnych nie wcześniej niż rok przed rozpoczęciem leczenia flozynami oraz zestaw badań wykonanych najmniej 30 dni po rozpoczęciu leczenia. Porównując wyniki badań laboratoryjnych sprzed rozpoczęcia terapii flozynami z wynikami badań w trakcie leczenia odnotowano istotny wzrost liczby erytrocytów średnio o 0,327 M/ μ l ($p = 0,0003$), stężenia HGB średnio o 0,596 g/dl ($p = 0,007$) oraz wartości HCT średnio o 2,488% ($p = 0,002$). W wynikach badań nie stwierdzono istotnej różnicy w liczbie płytek krwi i białych krwinek (dane w tabeli 2), co sugeruje, że obserwowane efekty nie były spowodowane hemokoncentracją [44].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych flozynami, w porównaniu z osobami otrzymującymi gliptyny, odnotowano niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,6, 95% CI: 0,58–0,63) i niższe ryzyko hospitalizacji z jej powodu (HR: 0,67, 95% CI: 0,58–0,77) oraz mniejsze zapotrzebowanie na leczenie niedokrwistości (HR: 0,84, 95% CI 0,78–0,92, $p < 0,001$) [45]. W innym badaniu wykazano również niższy wskaźnik hospitalizacji z powodu niedokrwistości wśród pacjentów przyjmujących flozyny (IRR: 0,55, 95% CI: 0,46–0,66 i ER –0,58, 95% CI: od –0,75 do –0,42) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi gliptyny [46].

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek flozyny zwiększają stężenie hemoglobiny i hematokrytu oraz korygują niedokrwistość [47]. W badaniu kohortowym Hu i wsp. (2024) obejmującym pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadia 1–3) oraz współistniejącą cukrzycą typu 2, w okresie obserwacji trwającym średnio 2,5 (1,3–4,1) roku wykazano, że rozpoczęcie leczenia flozynami, w porównaniu z analogami GLP-1 (peptydu glukagonopodobnego typu 1), wiązało się z 19% redukcją ryzyka niedokrwistości (HR 0,81, 95% CI 0,73–0,90). Ryzyko niedokrwistości dla poszczególnych flozyn w porównaniu z analogami GLP-1 przedstawiono w tabeli 2. Ponadto stosowanie flozyn wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwistości (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,87) [48]. Badania na dużą skalę wykazały wpływ flozyn na indukcję erytropoezy i korygowanie anemii w umiarkowanej do znacznej przewlekłej choroby nerek (przy braku suplementacji żelaza), dzięki stymulacji endogennej produkcji erytropoetyny; jednakże badania nie uwzględniały pacjentów z eGFR < 20 ml/min na 1,73 m² lub

pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą [49,50,51,52]. U pacjentów z eGFR <20 ml/min na 1,73 m² nie zaleca się rozpoczynania leczenia flozynami [53]. Obecnie (marzec 2026 r.) brak jest wyników badań oceniających wpływ flozyn na erytropoezę u pacjentów z eGFR < 20 ml/min na 1,73 m².

Niedokrwistość stanowi jedno z powikłań operacji bariatryczno-metabolicznych i może dotyczyć nawet 56,5% pacjentów po tych zabiegach. Wynika to z zaburzeń wchłaniania składników odżywczych, takich jak kwas foliowy, witamina B12 czy żelazo. Hung i wsp. (2025) przeprowadzili retrospektywne badanie obejmujące kobiety z cukrzycą typu 2 po przebytych operacjach pomostowania żołądka metodą Roux-en-Y lub laparoskopowej rękawowej resekcji żołądka, wykonanych co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem leczenia flozynami (grupa badana) lub gliptynami (grupa kontrolna). Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tymi lekami przeciwcukrzycowymi nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku niedokrwistości między grupami (HR: 0,80, 95% CI: 0,49–1,30; p = 0,363). Jednak

już po 3 miesiącach w grupie flozyn zaobserwowano istotnie niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,61, 95% CI: 0,41–0,91; p = 0,014). Po 6 miesiącach leczenia flozynami ryzyko niedokrwistości było także istotnie niższe w porównaniu z grupą kontrolną (HR: 0,58, 95% CI: 0,42–0,80; p < 0,001). Efekt ten utrzymywał się również po roku (HR: 0,58 95% CI: 0,44–0,75; p < 0,001 oraz po 3 latach obserwacji (HR: 0,64 95% CI: 0,51–0,81; p < 0,001) [17].

Niedokrwistość może być objawem różnych stanów chorobowych, w tym chorób nowotworowych i zapalnych. Może być także zwiastunem różnych nowotworów złośliwych. Flozyny, poprzez zwiększanie wartości HCT, mogą maskować niedokrwistość. Może to prowadzić do opóźnienia diagnostyki, np. w przypadku raka jelita grubego lub innych schorzeń, w których niedokrwistość jest jednym z objawów [54,55].

W tabeli 2 przedstawiono powyższe oraz pozostałe wybrane badania dotyczące wpływu flozyn na erytropoezę, ryzyko niedokrwistości oraz nadkrwistości.

Tabela 2. Wpływ fioletyn na erytropoezę, ryzyko niedokrwistości oraz nadkrwistości – wybrane badania

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Schwarz i wsp. (2023) [37]	retrospektywne	pacjenci z cukrzycą typu 2	dapagliflozyna lub empagliflozyna	-	Średni czas wykonania badania krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosił 65,05 dni, a średni czas wykonania badania krwi po rozpoczęciu leczenia wynosił 262,68 dni.	Mediana wyjściowego HCT 41,6% na początku badania oraz 43,7% w badaniu po rozpoczęciu leczenia ($p < 0,001$). ↓ częstości niedokrwistości (31,6% przed leczeniem 20% po rozpoczęciu leczenia; $p < 0,01$). ↑ częstości nadkrwistości (2,4% przed leczeniem 9,7% po rozpoczęciu leczenia; $p < 0,001$). ↑ HCT był większy u pacjentów przyjmujących empagliflozynę niż dapagliflozynę (5,31% vs 4,31%; $p < 0,001$). ↑ HCT.
Doi i wsp. (2025) [56]	RCT	pacjenci z cukrzycą typu 2	kanagliflozyna	placebo	2 lata	Po roku ↓ częstości niedokrwistości w porównaniu z placebo u kobiet (8,6% vs 17,6%; OR: 0,44 95% CI: 0,36–0,53) i mężczyzn (8,4% vs 21,1%; OR: 0,36; 95% CI: 0,31–0,41). Po 2 latach częstość niedokrwistości w porównaniu z placebo była niższa u kobiet (8,5% vs 20,8%; OR: 0,36; 95% CI: 0,28–0,46) i mężczyzn (9,6% vs 24,3%; OR 0,35; 95% CI: 0,30–0,4). Po roku ↑ częstości występowania nadkrwistości w porównaniu z placebo, u kobiet (5,2% vs 1,0%; OR: 5,48; 95% CI: 3,36–8,95) i mężczyzn (16,9% vs 5,5%; OR: 3,51; 95% CI: 2,97–4,15). Po 2 latach częstość występowania nadkrwistości była nadal wyższa w porównaniu z placebo, u kobiet (5,1% vs 1,3%; OR: 4,23; 95% CI: 2,37–7,58) i mężczyzn (13,8% vs 5,5%; OR: 2,84; 95% CI: 2,28–3,55).
Ferreira i wsp. (2022) [38]	RCT	pacjenci z niedokrwistością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	empagliflozyna	placebo	52 tygodnie	U pacjentów z niedokrwistością na początku badania różnice między empagliflozyną a placebo w HCT i HGB wynosiły odpowiednio 1,12% i 0,35 g/dl w 4. tygodniu oraz 1,64% i 0,69 g/dl w 12. tygodniu, 1,94% i 0,74 g/dl w 52. tygodniu. W porównaniu z placebo empagliflozyna spowodowała ↓ odsetka pacjentów z niedokrwistością w całym okresie obserwacji, z różnicą wynoszącą 4,9% w 4. tygodniu, 7,0% w 12. tygodniu i 8,5% w 52. tygodniu ($p < 0,001$ we wszystkich punktach czasowych). W porównaniu z placebo empagliflozyna powodowała ↑ odsetka pacjentów z nadkrwistością w całym okresie obserwacji, z różnicą wynoszącą 1,2% w 4. tygodniu, 4,0% w 12. tygodniu, i 3,2% w 52. tygodniu.

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Fuchs Andersen i wsp. (2023) [39] RCT Pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową Empagliflozyna				placebo	12 tygodni	<p>↑ EPO o 2,6 IU/l (95% CI: 0,8–4,4; p = 0,0046).</p> <p>↓ hepcydyny przy skorygowanym współczynniku zmiany wynoszącym 0,76 (95% CI: 0,59–0,97; p = 0,031, dla empagliflozyny mediana wartości początkowej 4,5 nmol/l [Q1–Q3 0,8–8,1], mediana po 12 tygodniach 1,9 nmol/l [0,8–4,8]).</p> <p>↓ MCV przy skorygowanym współczynniku zmiany 1,01 (95% CI: 1,00–1,02; p = 0,0033).</p>
Marques i wsp. (2023) [41]	retrospektywne	pacjenci z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i niedoborem żelaza leczeni żelazem dożywotnym	żelazo dożylnie + flozyna	żelazo dożylnie	co najmniej 30 dni po dożylnej suplementacji żelaza (pierwsze dostępne wartości co najmniej 30 dni po dożylnym podaniu żelaza)	<p>U pacjentów stosujących żelazo dożylnie i flozyny ↑ HGB o +1,29 (0,89–1,69) g/dl i HCT o +2,95 (1,86–4,04)%.</p> <p>U pacjentów przyjmujących żelazo dożylnie w skojarzeniu z flozynami w porównaniu z osobami niestosującymi flozyn odnotowano większy ↑ HGB (+0,57 g/dl; 95% CI: 0,04–1,10 g/dl; p = 0,036) oraz HCT (+1,64%; 95% CI 0,18–3,11%; p = 0,029).</p> <p>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zmianach stężenia żelaza (p = 0,30), ferrytyny (0,59) i TSAT między osobami stosującymi i niestosującymi flozyn.</p>
Hu i wsp. (2024) [48]	badanie kohortowe	pacjenci z cukrzycą typu 2 ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek w stadium 1–3	kanagliflozyna lub dapagliflozyna albo empagliflozyna lub ertugliflozyna	iksyzensatyd lub liraglutyd lub dulaglutyd albo semaglutyd	okres obserwacji 2,5 (1,3–4,1) roku	<p>W porównaniu do analogów GLP-1 ryzyko niedokrwistości dla: flozyn (HR: 0,81, 95% CI: 0,73–0,90), dla kanagliflozyny (HR: 0,76; 95% CI: 0,64–0,90), empagliflozyny (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,89), dapagliflozyny (HR: 0,80; 95% CI: 0,72–0,90).</p> <p>Flozyny w porównaniu do analogów GLP-1 wiązały się ze ↓ ryzyka wystąpienia incydentów niedokrwistości (HR: 0,79; 95% CI: 0,71–0,87).</p>
Hung i wsp. (2025) [17]	retrospektywne	kobiety z cukrzycą typu 2, po przebytych operacjach pomostowania żołądka metodą Roux-en-Y lub laparoskopowej resekcji żołądka	flozyny	gliptyny	3 lata	<p>W grupie flozyn już po 3 miesiącach zaobserwowano istotnie niższe ryzyko niedokrwistości (HR: 0,61, 95% CI: 0,41–0,91; p = 0,014). Niższe ryzyko utrzymywało się przez 3 lata obserwacji.</p>

Badanie	Typ badania	Pacjenci			Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza	grupa kontrolna		
Sánchez Fructuoso i wsp. (2023) [43]	wieloośrodkowe badanie obserwacyjne	pacjenci po przeszczepieniu nerki z wcześniejszą występującą cukrzycą typu 2 lub z cukrzycą potransplantacyjną	kanagliflozyna lub dapagliflozyna lub empagliflozyna lub ertugliflozyna	-	12 miesięcy	Po 6 miesiącach: ↑ HGB o 0,44 g/dl (95% CI: 0,28–0,58, $p < 0,001$), u pacjentów ze wcześniejszej zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 ↑ HGB o 0,32 g/dl (95% CI: 0,07–0,59; $p = 0,013$), u pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną ↑ HGB o 0,46 g/dl (95% CI: 0,28–0,65; $p < 0,001$), u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę ↑ HGB o 0,3 g/dl ($p = 0,21$), u pacjentów przyjmujących dapagliflozynę ↑ HGB o 0,6 g/dl ($p < 0,001$), a u pacjentów przyjmujących empagliflozynę ↑ HGB o 0,4 g/dl ($p < 0,001$). Po 12 miesiącach wyniki uzyskano od 225 uczestników. HGB: wynik wyjściowy 13,6 (1,7) g/dl, po 6 miesiącach 14,1 (1,6) g/dl, po 12 miesiącach 14,2 (1,5) g/dl.
Wang i wsp. (2024) [44]	retrospektywne	pacjenci z niedokrwistością sierpowatokrwinkową	empagliflozyna lub kanagliflozyna lub dapagliflozyna	-	pacjenci stosujący flozynę co najmniej 30 dni	↑ stężenia HGB o 0,596 g/dl ($p = 0,007$). ↑ HCT o 2,488% ($p = 0,002$). ↑ RBC o 0,327 M/μl ($p = 0,0003$). ↓ WBC o 0,2 tys./μl ($p = 0,616$). ↓ PLT o 0,32 tys./μl ($p = 0,979$).
Koshino i wsp. (2025) [57]	RCT	pacjenci z przewlekłą chorobą nerek	kanagliflozyna	placebo	52 tygodnie	↑ TIBC o 2,1% [95% CI: 0,4, 3,8; $p = 0,014$]. ↓ ferrytyny o 11,5% (95% CI: 7,1, 15,7; $p < 0,001$). U pacjentów, którzy mieli niedobór żelaza ↑ HGB o 0,67 g/dl (95% CI: 5,2, 8,2; $p < 0,001$) oraz HCT o 2,5% (95% CI: 2,1, 3,0; $p < 0,001$). U pacjentów, u których nie występował niedobór żelaza ↑ HGB o 73 g/dl (95% CI: 2, 8,5; $p < 0,001$) oraz HCT o 2,4% (95% CI: 2,1, 2,8; $p < 0,001$). W porównaniu z placebo ↓ ryzyka niedokrwistości (HR: 0,51, 95% CI: 0,41, 0,62; $p < 0,001$) oraz ↑ prawdopodobieństwa korekacji niedokrwistości (HR: 2,55; 95% CI: 2,01, 3,24; $p < 0,001$).
Wanner i wsp. (2018) [58]	RCT	pacjenci z cukrzycą typu 2, rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²	empagliflozyna	placebo	192 tygodnie	U pacjentów, u których na początku badania eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² : empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,19 (0,06) g/dl (wartość wyjściowa) do 13,83 (0,03) g/dl (12. tydzień), w dawce 25 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,27 (0,06) g/dl (wartość wyjściowa) do 13,89 (0,03) g/dl (12. tydzień). U pacjentów, u których na początku badania eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² : empagliflozyna w dawce 10 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,89 (0,03) g/dl (wartość wyjściowa) do 14,50 (0,02) g/dl (12. tydzień), w dawce 25 mg/dobę ↑ stężenia HGB z 13,94 (0,03) g/dl (wartość wyjściowa) do 14,59 (0,02) g/dl (12. tydzień). Wartości HGB utrzymywały się na podobnym poziomie od 12. do 192. tygodnia.

Badanie	Typ badania	Pacjenci		Okres	Wyniki
		schorzenie	grupa badawcza		
HCT – <i>hematocrit</i> , hematokryt; RCT – <i>randomized controlled trial</i> , randomizowane badanie kontrolowane; HGB – <i>hemoglobin</i> , hemoglobina; EPO – <i>erythropoietin</i> , erytropoetyna; MCV – <i>mean corpuscular volume</i> , średnia objętość krwinki czerwonej; TSAT – <i>transferrin saturation</i> , wysycenie transferyny; GLP-1 – <i>glucagon-like peptide-1</i> , peptyd glukagonopodobny typu 1, TIBC – <i>total iron-binding capacity</i> , całkowita zdolność wiązania żelaza; eGFR – <i>estimated glomerular filtration rate</i> , szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; RBC – <i>red blood cells</i> , erytrocyty; WBC – <i>white blood cells</i> , leukocyty; PLT – <i>platelets</i> , płytki krwi.					

Tabela 3. Wpływ poszczególnych flozyn zarejestrowanych w Polsce (stan na grudzień 2025) [59] oraz innych na wartości hematokrytu na podstawie metaanalizy Wang i wsp. (2021) [35]

Flozyna	Wpływ na HCT			Wpływ na HCT w zależności od dawki	
	WMD [%]	P	95% CI	dawka [mg]	WMD [%]
Flozyny zarejestrowane w Polsce					
Empagliflozyna	↑ 3,42	< 0,001	3,09–3,75	10	↑ 3,39
				25	↑ 3,44
Kanagliflozyna	↑ 2,63	< 0,001	2,30–2,96	100	↑ 2,91
				300	↑ 2,94
Dapagliflozyna	↑ 2,25	< 0,001	2,02–2,48	2,5	↑ 1,96
				5	↑ 2,27
Ertugliflozyna	↑ 2,45	> 0,05	2,14–2,76	10	↑ 2,47
				5	↑ 2,24
15	↑ 2,64				
Flozyny niezarejestrowane w Polsce					
Ipragliflozyna	↑ 1,85	> 0,05	1,62–2,07	12,5	↑ 1,26
				50	↑ 1,98

Flozyny przedstawione w metaanalizie, poza ertugliflozyną oraz ipragliflozyną, istotnie zwiększały HCT. U pacjentów otrzymujących wyższe dawki flozyny wartość HCT bardziej wzrosła niż u pacjentów otrzymujących niższe dawki tej samej flozyny.

WMD – *weighted mean difference*, warzona różnica średnich; HCT – *hematocrit*, hematokryt.

Związek flozyn z nadkrwistością

Erytrocytoza stanowi jedno z możliwych działań niepożądanych stosowania flozyn. Pacjenci leczeni tą grupą leków powinni być poinformowani o ryzyku jej rozwoju. U chorych z ciężką erytrocytozą zastosowanie flozyn wymaga indywidualnej oceny stosunku potencjalnych korzyści terapeutycznych do ryzyka [60]. U pacjentów przyjmujących flozyny zaleca się monitorowanie stężenia HGB oraz HCT, przy czym szczególną ostrożność należy zachować u osób z podwyższonymi wyjściowymi wartościami tych parametrów [61]. W przypadku ciężkiej erytrocytozy, po konsultacji zespołowej, można rozważyć przerwanie leczenia flozyną, jeśli są dostępne alternatywne opcje terapeutyczne [62]. Nie wiadomo jednak, czy u pacjentów bez nadkrwistości prawdziwej erytrocytemia stanowi rzeczywiste zagrożenie bezpieczeństwa. Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów leczonych flozynami, dlatego też decyzja o ewentualnym przerwaniu terapii powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem wskazań terapeutycznych i oczekiwanych korzyści klinicznych [54].

Tukker i wsp. (2023) opisali przypadek 57-letniego mężczyzny z przewlekłą niewydolnością serca, u którego wystąpiła policytomia jako działanie niepożądane dapagliflozyny. Pacjent zgłosił się w celu diagnostyki z powodu nasilających się w ostatnich miesiącach duszności i zmęczenia. Stwierdzono u niego sinicę obejmującą wargi, nos oraz palce. Wyjściowe stężenie HGB wynosiło 12,5 mmol/l a wartości HCT wynosiła 61%. Zdecydowano o odstawieniu dapagliflozyny. Już dzień po zakończeniu stosowania leku zaobserwowano spadek stężenia HGB i HCT odpowiednio do 11,8 mmol/l i 57%. Tydzień po odstawieniu flozyny wykonano flebotomię, po której sinica uległa zmniejszeniu, a pacjent zgłaszał mniejsze zmęczenie, choć nadal utrzymywała się duszność wysiłkowa. W dalszej obserwacji obserwowano stopniowy spadek stężeń HGB i wartości HCT, które po 3 miesiącach wynosiły odpowiednio 11,0 mmol/l i 53% [61]. Schwarz i wsp. (2023) wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 terapia dapagliflozyną oraz empagliflozyną wiązała się ze zwiększoną częstością nadkrwistości (tabela 2) [37]. Ferreira i wsp. (2022) wykazali, że u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową stosowanie empagliflozyny również wiązało się ze zwiększeniem odsetka pacjentów z erytrocytozą (tabela 2) [38]. Doi i wsp. (2025) wykazali, że po roku stosowania kanagliflozyny częstość erytrocytozy istotnie wzrosła w porównaniu z placebo, zarówno u kobiet (5,2% vs 1,0%; OR: 5,48; 95% CI: 3,36–8,95), jak i u mężczyzn (16,9% vs 5,5%; OR: 3,51; 95% CI: 2,97–4,15), a pozostałe wyniki przedstawiono w tabeli 2. Ponadto wykazano, że kanagliflozyna powo-

dowała większy wzrost wartości HCT w porównaniu z placebo, zarówno u pacjentów z niedokrwistością, prawidłowym HCT, jak i z erytrocytozą. U mężczyzn z erytrocytozą leczenie kanagliflozyną wiązało się z tendencją do zwiększonego ryzyka zawału serca (HR: 1,77; 95% CI: 0,76–4,13), natomiast u mężczyzn z niedokrwistością zaobserwowano zmniejszone ryzyko zawału serca (HR: 0,53; 95% CI: 0,34–0,83). U mężczyzn z prawidłowym HCT efekt leczenia był neutralny (HR: 1,00; 95% CI: 0,80–1,25) [56].

Lewis i wsp. (2025) wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie flozyn wiązało się z wyższą częstością występowania erytrocytozy w porównaniu z analogami GLP-1 oraz z gliptynami. W badaniu nie stwierdzono, aby nowo wykryta erytrocytoza wiązała się ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu (HR: 1,26; 95% CI: 0,84–1,90), zawału mięśnia sercowego (HR: 0,92; 95% CI: 0,58–1,44) oraz żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (HR: 1,56; 95% CI: 0,68–3,60). Palenie tytoniu, płeć męska oraz leczenie empagliflozyną (w porównaniu z dapagliflozyną) zwiększały ryzyko wystąpienia nowej erytrocytozy u pacjentów rozpoczynających terapię flozynami [63].

Podczas jednoczesnego stosowania flozyn oraz terapii zastępczej testosteronem (TRT) lekarze powinni monitorować parametry hematologiczne ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia erytrocytozy. Giovanna i wsp. (2019) opisali przypadki dwóch mężczyzn z cukrzycą typu 2 i hipogonadyzmem, u których w trakcie leczenia flozynami w skojarzeniu z TRT doszło do rozwoju erytrocytozy [64]. W badaniu Gosmanov i wsp. (2024) wykazano, że stosowanie flozyn w skojarzeniu z TRT wiązało się z wyższym ryzykiem erytrocytozy w porównaniu zarówno z monoterapią flozynami, jak i z samą TRT. Erytrocytozę stwierdzono u 1,5% pacjentów stosujących TRT, u 1% pacjentów leczonych flozynami, oraz u 4% pacjentów stosujących jednocześnie flozyny i TRT. W analizach niekorygowanych ryzyko wystąpienia erytrocytozy było istotnie wyższe w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie TRT (OR: 2,91, 95% CI: 1,87–4,31) oraz flozynami w monoterapii (OR: 4,99, 95% CI: 3,10–7,71). W modelach skorygowanych o wyjściowy hematokryt, BMI, wiek, obturacyjny bezdech senny, palenie tytoniu i stosowanie leków moczopędnych, zwiększone ryzyko wystąpienia nowo rozpoznanej erytrocytozy w grupie terapii skojarzonej pozostało istotne w porównaniu z TRT (OR: 2,49, 95% CI: 1,51–3,95), jak i z flozynami w monoterapii (OR: 3,80, 95% CI: 2,27–6,11) [65].

Podsumowanie

Flozyny, poza działaniem hipoglikemicznym, wykazują istotny wpływ na erytropoezę. Zwiększają stężenie

HGB i HCT poprzez poprawę funkcji komórek nerkowych odpowiedzialnych za produkcję EPO, aktywację szlaku HIF-2 α , zmniejszenie stężenia hepcydyny oraz zwiększenie dostępności żelaza dla syntezy HGB. Badania oraz metaanalizy potwierdzają, że flozyny redukcją ryzyko niedokrwistości m.in. wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek.

Na podstawie metaanalizy można stwierdzić, że wyższe dawki tej samej flozyny powodowały większy wzrost stężenia HCT niż dawki niższe. W jednym z badań zawartych w przeglądzie [58] zaobserwowano większy wzrost HGB przy stosowaniu empagliflozyny w dawce 25 mg/dobę, w porównaniu ze stosowaniem jej w dawce 10 mg/dobę. Sugeruje to istnienie komponentu dawkozależnego. Poza dawką, nasilenie efektu hematologicznego może zależeć m.in. od płci, stanu pacjenta, współistniejących chorób oraz rodzaju zastosowanej flozyny.

Jednocześnie zaobserwowano wzrost częstości nadkrwistości u pacjentów przyjmujących flozyny. W związku z tym wskazane jest monitorowanie HGB i HCT, zwłaszcza u pacjentów z wyjściowo wysokimi stężeniami tych parametrów lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki zwiększające stężenie HGB lub HCT.

Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że flozyny mogą znaleźć zastosowanie zarówno w leczeniu, jak i prewencji niedokrwistości u wybranych grup pacjentów. Konieczne są jednak dalsze, dobrze zaprojektowane badania, które potwierdzą te działania oraz pozwolą precyzyjnie określić optymalne wskazania i profil bezpieczeństwa terapii.

Piśmiennictwo

- Suprapti E., Hadju V., Ibrahim E. et al.: Anemia: Etiology, Pathophysiology, Impact, and Prevention: A Review. *Iran J Public Health* 2025; 54(3): 509-520.
- Turner J., Parsi M., Badireddy M.: Anemia. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/> (accessed 7.12.2025).
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T.: Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133(1): 40-50.
- Santini V.: Anemia as the Main Manifestation of Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* 2015; 52(4): 348-356.
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T.: Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133(1): 40-50.
- Kim S., Koh H.: Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean J Pediatr* 2015; 58(10): 363-368.
- Wouters H.J.C.M., van der Klauw M.M., de Witte T. et al.: Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *Haematologica* 2019; 104(3): 468-476.
- Wiciński M., Liczner G., Cadelski K. et al.: Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics-Better Treatment? *Nutrients* 2020; 12(6): 1784.
- Patel K.V., Guralnik J.M.: Prognostic implications of anemia in older adults. *Haematologica* 2009; 94(1): 1-2.
- Ince C.: Blood Transfusions Correct Anemia and Improve Tissue Oxygenation in Surgical and Critically ill Patients. *Turk J Anesth Reanim* 2017; 45(3): 119-121.
- Xia H., Shen H., Cha W. et al.: The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 632318.
- Kung W.M., Yuan S.P., Lin M.S. et al.: Anemia and the Risk of Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* 2021; 11(6): 777.
- Palmer K., Vetrano D.L., Marengoni A. et al.: The Relationship Between Anaemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(8): 965-974.
- Esquinas-Requena J.L., Lozoya-Moreno S., García-Nogueras I. et al.: Anemia increases mortality risk associated with frailty or disability in older adults: The FRADEA Study. *Aten Primaria* 2020; 52(7): 452-461.
- Arkew M., Asmerom H., Gemechu K. et al.: Global Prevalence of Anemia Among Type 2 Diabetic Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; 16: 2243-2254.
- Kansara A., Mubeen F., Shakil J.: SGLT2 Inhibitors in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Disease: A Literature Review. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2022; 18(4): 62-72.
- Hung K.C., Chang L.C., Ho C.N. et al.: Association Between SGLT-2 Inhibitors Use and Incidence of Anemia in Female Patients Undergoing Metabolic and Bariatric Surgery: A Retrospective Study. *Obes Surg* 2025; 35(10): 4402-4410.
- Tsiftoglou A.S.: Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells* 2021; 10(8): 2140.
- Weidemann A., Johnson R.S.: Nonrenal regulation of EPO synthesis. *Kidney Int* 2009; 75(7): 682-688.
- Packer M.: Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur Heart J* 2023; 44(48): 5027-5035.
- Kim M.K., Baek K.H., Lim D.J. et al.: Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure. *J Diabetes Complications* 2010; 24(2): 90-95.
- Sano M., Goto S.: Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation* 2019; 139(17): 1985-1987.
- Uthman L., Baartscheer A., Schumacher C.A. et al.: Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol* 2018; 9: 1575.
- Stankovic S., Miloradovic Z., Petrovic V. et al.: Redefining SGLT2 inhibitors through cytoprotective mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2026; 1016: 178647.
- Packer M.: How can sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors stimulate erythrocytosis in patients who are iron-deficient? Implications for understanding iron homeostasis in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(12): 2287-2296.
- Lipiński P., Starzyński R.R.: Regulacja ogólnoustrojowej homeostazy żelaza przez hepcydynę. *Postepy Hig Med Dosw* 2004; 58: 65-73.
- Ghanim H., Abuaysheh S., Hejna J. et al.: Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgaa057.
- Matuszewski W., Tomaszek L., Szklarz M. et al.: Beyond the Cardio-Renal-Metabolic Axis: Emerging Therapeutic Targets and Novel Mechanisms of Action of Flozins. *J Clin Med* 2025; 14(18): 6348.
- O'Neill J., Fasching A., Pihl L. et al.: SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Ren Physiol* 2015; 309(3): F227-F234.
- Safran M., Kim W.Y., O'Connell F. et al.: Mouse model for noninvasive imaging of HIF prolyl hydroxylase activity: Assessment of an oral agent that stimulates erythropoietin production. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(1): 105-110.
- Hare G.M.T., Zhang Y., Chin K. et al.: Impact of sodium glucose linked cotransporter-2 inhibition on renal microvascular oxygen tension in a rodent model of diabetes mellitus. *Physiol Rep* 2021; 9(12): e14890.
- Wang J., Silaghi P., Guo C. et al.: Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 improves anaemia in mice and humans with sickle cell disease, and reduces infarct size in a murine stroke model. *J Cell Mol Med* 2024; 28(17): e70091.

33. Yamazaki D., Konishi Y., Morikawa T. et al.: Failure to confirm a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced hematopoietic effect in non-diabetic rats with renal anemia. *J Diabetes Investig* 2020; 11: 834-843.
34. Kanbay M., Tapoi L., Ureche C. et al.: Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(4): 827-841.
35. Wang X., Fu R., Liu H. et al.: The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021; 10(6): 6467-6481.
36. Rehman H., Postoev A., Rawat A. et al.: Dapagliflozin and Anemia Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Hemoglobin Levels, Anemia Correction, and Incidence in Patients With and Without Heart Failure. *Cureus* 2025; 17(10): e95004.
37. Schwarz Y., Klein P., Lev-Shalem L.: Masked anemia and hematocrit elevation under sodium glucose transporter inhibitors: findings from a large real-world study. *Acta Diabetol* 2023; 61(1): 99-105.
38. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J. et al.: Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 708-715.
39. Fuchs Andersen C., Omar M., Glenthøj A. et al.: Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(2): 226-234.
40. Sarabhai T., Kostev K.: SGLT2 inhibitor therapy and lower incidence of iron deficiency anaemia in patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study from Germany. *Diabetes Obes Metab* 2025; 27(11): 6559-6566.
41. Marques P., Matias P., Packer M. et al.: Erythropoietic response after intravenous iron in patients with heart failure and reduced ejection fraction with and without background treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(12): 2191-2198.
42. Alruwaili W., Ahmad S., Berzingi S. et al.: Clinical Outcomes of Intravenous Iron Therapy in Systolic Heart Failure Patients Receiving SGLT2 Inhibitors. *Am J Cardiol* 2025; 254: 5-12.
43. Sánchez Fructuoso A.I., Bedia Raba A., Banegas Deras E. et al.: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J* 2023; 16(6): 1022-1034.
44. Wang J., Silaghi P., Guo C. et al.: Inhibition of sodium-glucose cotransporter-2 improves anaemia in mice and humans with sickle cell disease, and reduces infarct size in a murine stroke model. *J Cell Mol Med* 2024; 28(17): e70091.
45. Steinmetz T., Goldman S., Kagan K.B.T. et al.: The Beneficial Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Anemia in Type 2 Diabetes-A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(11): 3057-3065.
46. Tan G.S.Q., Morton J.I., Wood S. et al.: SGLT-2 Inhibitor Use and Cause-Specific Hospitalization Rates: An Outcome-Wide Study to Identify Novel Associations of SGLT-2 Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2024; 115(6): 1304-1315.
47. Packer M.: Alleviation of Anemia by SGLT2 Inhibitors in Patients with CKD: Mechanisms and Results of Long-Term Placebo-Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 19(4): 531-534.
48. Hu J.C., Shao S.C., Tsai D.H. et al.: Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD. *JAMA Netw Open* 2024; 7(3): e240946.
49. Docherty K.F., Curtain J.P., Anand I.S. et al.: Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(4): 617-628.
50. Ferreira J.P., Anker S.D., Butler J. et al.: Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(4): 708-715.
51. Oshima M., Neuen B.L., Jardine M.J. et al.: Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDESCENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(11): 903-914.
52. Koshino A., Schechter M., Chertow G.M. et al.: Dapagliflozin and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM Evid* 2023; 2(6): EVIDo2300049.
53. Madero M., Chertow G.M., Mark P.B.: SGLT2 Inhibitor Use in Chronic Kidney Disease: Supporting Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Health. *Kidney Med* 2024; 6(8): 100851.
54. Del Vecchio L., Peiti S., Pucci Bella G. et al.: SGLT2 Inhibitors in Glomerulonephritis: Beyond Nephroprotection? *J Clin Med* 2025; 14(10): 3533.
55. Schwarz Y., Klein P., Lev-Shalem L.: Masked anemia and hematocrit elevation under sodium glucose transporter inhibitors: findings from a large real-world study. *Acta Diabetol* 2023; 61(1): 99-105.
56. Doi Y., Hamano T., Yamaguchi O. et al. Canagliflozin may increase thromboembolic events in males with erythrocytosis but not in females. *Blood Adv* 2025; 9(13): 3202-3212.
57. Koshino A., Heerspink H.J.L., Jongs N. et al.: Canagliflozin and iron metabolism in the CREDESCENCE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2025; 40(4): 696-706.
58. Wanner C., Lachin J.M., Inzucchi S.E. et al.: Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 137(2): 119-129.
59. „Rejestr produktów leczniczych”; <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 8.12.2025).
60. Liu J., Chin-Yee B., Ho J. et al.: Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: a systematic review. *Blood Adv* 2025; 9(9): 2108-2118.
61. Tukker M., Bruwiere E., Bos S. et al.: SGLT2 Inhibitor-Related Polycythemia in a Patient With Chronic Heart Failure: A Potential Severe Adverse Event. *Circ Heart Fail* 2023; 16(7): e010613.
62. Chin-Yee B., Solh Z., Hsia C. et al.: Erythrocytosis induced by sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Can Med Assoc J* 2020; 192(42): e1271.
63. Lewis M., Burrack N., Heymann A. et al.: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Erythrocytosis, and Thrombosis in Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2025; 8(6): e2517086.
64. Motta G., Zavattaro M., Romeo F. et al.: Risk of Erythrocytosis During Concomitant Testosterone and SGLT2-Inhibitor Treatment: A Warning From Two Clinical Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3): 819-822.
65. Gosmanov A.R., Gemoets D.E., Schumacher K.A.: Increased risk of erythrocytosis in men with type 2 diabetes treated with combined sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and testosterone replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2024; 47(10): 2615-2621.

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów związany z niniejszą publikacją.

Adres do kontaktu:

Patryk Osiński
e-mail: 18044ckp@lazarowski.edu.pl