

Związek między stosowaniem flozyn a zaburzeniami depresyjnymi

Association between the use of flozins and depressive disorders

Alicja Roztocka, Patryk Osiński

Uczelnia Łazarskiego w Warszawie, Wydział Medyczny

Streszczenie

Flozyny to leki przeciwcukrzycowe, których mechanizm działania polega na blokowaniu kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 w nerkach, co prowadzi do zwiększonego wydalania glukozy z moczem, redukcji glikemii, masy ciała oraz poprawy parametrów sercowo-naczyniowych i nerkowych. Badania sugerują, że flozyny mogą również wykazywać potencjalnie działanie przeciwdepresyjne. W części przedklinicznej pracy przedstawiono wyniki badań na modelach zwierzęcych, w których flozyny redukowały objawy depresyjne poprzez między innymi: aktywację szlaku AMPK, hamowanie inflammasomu NLRP3, zmniejszenie stresu oksydacyjnego czy poprawę neurogenezy. W części klinicznej omówiono wyniki badań kohortowych i randomizowanych, które wskazują na niejednoznaczny wpływ flozyn na ryzyko depresji. Przegląd wskazuje na potrzebę przeprowadzania dalszych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych oceniających wpływ flozyn na zdrowie psychiczne pacjentów. (*Farm Współ* 2026; 19: 23-32) doi: 10.53139/FW.20261902

Słowa kluczowe: flozyny, inhibitory SGLT-2, depresja, cukrzyca, leki przeciwcukrzycowe

Abstract

Flozins are a class of antidiabetic drugs that work by blocking the sodium-glucose cotransporter 2 in the kidneys. This leads to increased glucose excretion in urine, reduced blood glucose and body weight, and improved cardiovascular and renal parameters. Studies suggest that flozins may also have antidepressant properties. The preclinical section of the study presents results from animal model studies in which flozins reduced depressive symptoms by activating the AMPK pathway, inhibiting the NLRP3 inflammasome, reducing oxidative stress, and improving neurogenesis. The clinical section discusses cohort and randomized study results indicating an ambiguous effect of flozins on depression risk. This review emphasizes the need for well-designed clinical studies to evaluate the impact of flozins on patients' mental health. (*Farm Współ* 2026; 19: 23-32) doi: 10.53139/FW.20261902

Keywords: flozins, SGLT-2 inhibitors, depression, diabetes, antidiabetic drugs

Wstęp

Okolo 1/8 osób na świecie ma zaburzenia psychiczne, wśród których jednym z częstszych są zaburzenia depresyjne [1]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, dane z sierpnia 2025 r.) okolo 332 milionów osób na świecie choruje na depresję [2]. W Polsce szacunki podają, że choruje okolo 1,2 miliona ludzi [3]. Według danych WHO, na świecie łączna liczba ludzi w wieku powyżej 70 roku życia doświadcza depresji, stanowi to 5,9% [2].

Pacjenci mający choroby takie jak np.: choroby układu oddechowego, nowotwory, choroby układu krążenia, czy cukrzycę mogą doświadczać depresji z powodu trudności związanych z radzeniem sobie ze swoją chorobą [2]. U osób z cukrzycą częstość występowania depresji wynosi okolo 10-15%, co jest w przybliżeniu dwukrotnie więcej niż częstość występowania depresji u osób bez cukrzycy [4]. Wium-Andersen i wsp. 2022, wykorzystując dane z sześciu krajowych rejestrów duńskich, porów-

nali 116 699 pacjentów z cukrzycą typu 2 z grupą 116 008 osób bez cukrzycy. Według tego badania pacjenci chorujący na cukrzycę mieli wyższe ryzyko depresji (HR= 1,14; 95% CI: 1,14-1,15) [5]. Badanie Rymkiewicz i wsp. 2022 wykazało, że u osób z cukrzycą typu 2 nasilenie objawów depresji wzrastało wraz z wiekiem oraz czasem trwania choroby [6].

Leki powszechnie stosowane w leczeniu cukrzycy nie tylko wpływają na kontrolę glikemii, ale także mogą wpływać na zdrowie psychiczne [7]. Stosowanie metforminy w wysokich dawkach, pochodnych sulfonylomocznika lub insuliny wiązało się z wyższym ryzykiem depresji, natomiast niektóre leki przeciwhiperglykemiczne, w tym flozyny, wykazywały zmniejszone ryzyko [5].

Celem tego przeglądu, mając na względzie wpływ leków przeciwcukrzycowych na zdrowie psychiczne, jest wykazanie związku między stosowaniem flozyn a zaburzeniami depresyjnymi.

Flozyny, charakterystyka

Flozyny są lekami przeciwcukrzycowymi, działającymi w mechanizmie blokowania kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2). Rolą kotransporterów sodowo-glukozowych (SGLT-1 oraz SGLT-2) jest wchłanianie zwrotne glukozy, przy czym SGLT-2 odpowiada za wyższy procent wchłaniania (97%) niż SGLT-1 [8]. W momencie przekroczenia maksymalnego transportu nerkowego glukozy (wynoszącego 11,1 mmol/l) dochodzi do glikozurii. Należy zauważyć, że w przypadku cukrzycy dochodzi do zwiększenia reabsorpcji glukozy o 20% [8,9]. Może to wynikać ze zwiększenia maksymalnego transportu nerkowego lub wzrostu ekspresji kotransporterów sodowo-glukozowych w kanalikach proksymalnych [9]. Za wzrost ekspresji mogą odpowiadać receptor angionesyny II i czynnik jądrowy hepatocytów (HNF)-1 alfa [10].

Flozyny, blokując kotransportery, prowadzą ostatecznie do zwiększenia wydalania glukozy do moczu (80 g glukozy dziennie). Daje to efekt obniżenia poziomu glukozy we krwi, zmniejszenie masy ciała o 2,5-3 kg [11], powodując jednocześnie możliwy wzrost ryzyka zakażeń dróg moczowych [12]. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze badania sugerują minimalny związek stosowania flozyn z wystąpieniem zapalenia układu moczowego. Prawdopodobnie wcześniejsze doniesienia o zakażeniach układu moczowego wynikają z wyższego ryzyka wystąpienia infekcji u osób ze źle kontrolowaną cukrzycą [13].

Tabela I. Charakterystyka wybranych flozyn zarejestrowanych w Polsce według Rejestru produktów leczniczych (dane z listopada 2025) [16]
Table I. Characteristics of chosen flozins registered in Poland according to the Register of Medicinal Products (data from November 2025) [16]

Flozyny	Metabolizm	Najczęstsze działania niepożądane	C _{max} osiągnięte w T _{max}	Eliminacja	T _{1/2}	Biodostępność
Dapagliflozyna	Sprzężanie z kwasem glukuronowym z udziałem UDP-glukuronosyltransferazy [17].	Zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych, zapalenie nosogardła zakażenia dróg moczowych [18]. Hipoglikemia przy stosowaniu skojarzonej terapii z pochodną sulfonilomocznika lub insuliny [19].	C _{max} = 158 ng/ml dla dawki 10 mg T _{max} = 2 h na czczo [18].	Droga nerkowa [18].	Po podaniu 10 mg leku wynosi 12,9 godziny [19].	Po zastosowaniu 10 mg wynosi 78% [19].
Empagliflozyna	Glukuronidacja przez 5'-difosfoglukuronilotransferazy [20].	Zaburzenia naczyniowe- zmniejszenie objętości płynów (m.in. spadek ciśnienia krwi, omdlenie, hipowolemia). Hipoglikemia przy stosowaniu skojarzonej terapii z pochodną sulfonilomocznika lub insuliny [21].	C _{max} = 259 nmol/l dla 10 mg T _{max} = 1,5 h [20].	41,2% wydalane z kałem, 54,4% z moczem [20].	12,4 godziny [21].	Podawana doustnie, biodostępność wynosi 78% [22].
Kanagliflozyna	Metabolizowana z udziałem UDP-glukuronozylotransferazy [23].	Kandydoza sromu i pochwy. Hipoglikemia przy stosowaniu skojarzonej terapii z pochodną sulfonilomocznika lub insuliny [23].	T _{max} = 1-2 h [23].	Wydalane z kałem, około 33% wydalane z moczem [23].	Dla dawki 100 mg wynosi 10,6±2,13 godzin [23].	65%, spożywanie posiłku podczas przyjmowania nie wpływa na biodostępność leku [23].

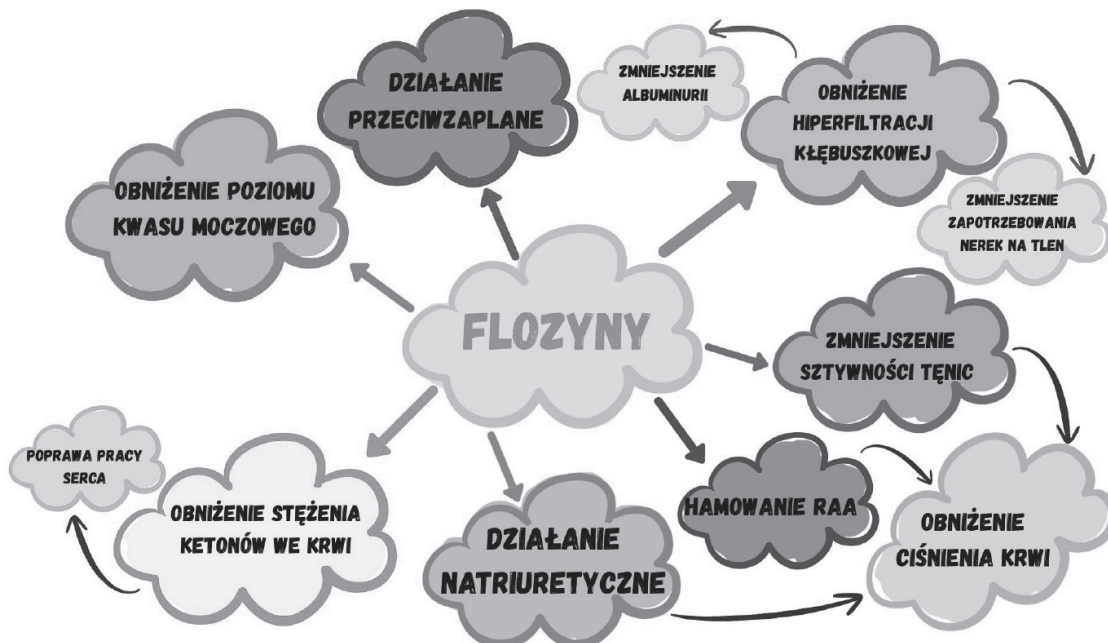
C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu; T_{max} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu; T_{1/2} – biologiczny okres półtrwania leku

Stosowanie flozyn nie prowadzi do wystąpienia hipoglikemii. Wynika to z braku aktywności kotransporterów w momencie, gdy poziom filtrowanej glukozy przekracza 80 g/dobę. Jak zaobserwowano, hamowanie SGLT-2 może się przyczyniać do hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku zwiększonego dostarczania sodu do aparatu przykłębuszkowego, czy zmniejszenia sztywności tętnic [12]. Natriuretyczny wpływ flozyn, przekłada się na poprawę hemodynamiki serca [14]. Mechanizmy te prawdopodobnie przekładają się na zmniejszenie ciśnienia tętniczego [12]. Flozyny przyczyniają się również do obniżenia poziomu kwasu moczowego w osoczu. Prawdopodobny efekt urykozuryczny flozyn wynika ze wzrostu dostarczania glukozy do kanalików nerkowych. Badania wskazują, że glukoza obecna w kanalikach proksymalnych nerek ułatwia proces przedostawania się moczanów do moczu [15]. Kwas moczowy i procesy prozapalne prowadzą do niewydolności mięśnia sercowego. Okazuje się, że stosowanie flozyn może przyczyniać się do zmniejszenia markerów stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [14]. Wybrane

działania pleiotropowe flozyn zostały przedstawione na rycinie 1, a charakterystyka flozyn zarejestrowanych w Polsce została przedstawiona w tabeli I.

Badania przedkliniczne

Badania przedkliniczne wykazały neuroprotekcynny wpływ flozyn. Brano pod uwagę takie jednostki chorobowe jak choroba Alzheimerera, choroba Parkinsona oraz depresję [24]. Skupiono się na badaniu jądra uzdeczki bocznej (jądro zlokalizowane we wzgórzu) odpowiadającego za syntezę i uwalnianie 5-hydroksytryptaminy (serotoniny; 5-HT) [25]. Badania wykazują, że poziom produkowanego 5-HT przez jądro jest skorelowany z wystąpieniem objawów depresyjnych. Badanie Yang i wsp. 2008 wskazuje, że uszkodzenie jądra uzdeczki bocznej przyczyniło się do zwiększonego obrotu 5-HT w obrębie jądra szwu grzbietowego u szczurów. Przełożyło się to na reakcję behawioralną badanych szczurów, sugerującą zmniejszenie objawów depresyjnych [26]. Natomiast inne badania sugerują, że podanie glukozy szczurom



RAA – renin-angiotensin-aldosterone system; układ renina-angiotensyna-aldosteron

Rycina 1. Wybrane działania pleiotropowe flozyn, opracowane na podstawie V. Vallon i S. C. Thomson 2017 [15] oraz W. Kaźmierski i wsp. 2024 [14]

Figure 1. Selected pleiotropic actions of flozins, based on V. Vallon and S. C. Thomson 2017 [15] and W. Kazmierski et al. 2024 [14]

przekłada się na wzrost aktywności jądra uzdeczki bocznej [25,27]. Należy podkreślić, że kotransportery SGLT wpływają na wychwyt glukozy do określonych obszarów mózgu (kora mózgowa, hipokamp, ciało migdałowate, podwzgórze) [28]. Badania te mogą sugerować korelację pomiędzy wystąpieniem depresji w cukrzycy [25].

Badanie Dang i wsp. 2023 udowodniło, że zastosowanie niskiej dawki dapagliflozyny podawanej w mikroiniekcjach szczurom chorującym na cukrzycę, przekłada się na zmniejszenie objawów depresyjnych. Wynikło to z zahamowania aktywności jądra uzdeczki bocznej, a nie samego obniżania stężenia glukozy we krwi. Może to wynikać z aktywacji szlaku kinazy białkowej AMP (AMPK), który wpływa na receptor kwasu γ -aminomasłowego typu B związanego z białkiem G (GABA-B) [25]. Receptory GABA-B biorą udział w patofizjologii depresji i zaburzeń lękowych. Zaobserwowano, że zmniejszenie aktywności GABAergiczej w ciele migdałowatym przekłada się na dysregulację emocjonalną i objawy lękowe [24].

W etiopatogenezie depresji istotną rolę odgrywają procesy zapalne i stres oksydacyjny, do których przyczynia się aktywacja szlaku inflamasyonu [29]. Jak się okazuje przewlekłe stany zapalne (takie jak cukrzyca) mogą aktywować szlaki inflamasyonu, co wiąże się z wystąpieniem depresji jednobiegunowej [30]. Szczury, prezentujące model depresji (wywołany poddaniem zwierząt na działanie przewlekłego, łagodnego, nieprzewidywalnego stresu (CUMS)) odpowiedziały na leczenie empagliflozyną zmniejszeniem objawów depresji. Wynikło to prawdopodobnie z zahamowania wzrostu markerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i apoptozy, których wzrost był wywoływany przez narażenie na bodźce stresowe [29]. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie aktywacji mikrogleju [29]. Według badań wspomniany wyżej model depresji, wywołuje ekspresję inflamasyonu NLRP3 przez mikroglej [30]. NLRP3 wpływa na wydzielanie interleukin IL-18 i IL1-beta poprzez kaspazę-1. Uwalniane interleukiny mają związek z wstąpieniem depresji [31]. Istnieją badania wykazujące bezpośredni związek aktywacji NLRP3 z wystąpieniem cukrzycy. Hamowanie kaspazy-1 (aktywowanej przez NLRP3) przyczyniło się do zmniejszenia objawów depresji u myszy [32].

Podanie dapagliflozyny szczurom poddanych przewlekłemu stresowi przyczyniło się do poprawy zachowań behawioralnych oraz wzrostu monoamin w hipokampie. Opisane efekty są prawdopodobnie

wywołane supresją inflamasyonu NLRP3 i interleukin. Porównując grupę poddaną leczeniu dapagliflozyną, zaobserwowano podobne tłumienie ekspresji mRNA NLRP3, aktywności kaspazy-1 i wydzielania interleukin jak w grupie leczonej escitalopramem [33].

Szczury poddane długotrwałemu stresowi wykazywały zachowania podobne do objawów zespołu stresu pourazowego (PTSD) oraz do rozpaczliwej obserwacji w depresji. Badanie Amawi i wsp. 2025 udowodniło przeciwdepresyjny wpływ dapagliflozyny u myszy, spowodowany prawdopodobnie neuroprotektynnym działaniem leku. W przypadku PTSD dochodzi do zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co przekłada się na uwalnianie kortykoliberyny (CRH). Podawanie dapagliflozyny szczurom po ekspozycji na stres przyczyniło się do zmniejszenia ekspresji mRNA CRH w podwzgórzu. Ponadto długotrwały stres przyczynił się do zwiększenia aktywności proapoptotycznej (wzrost ekspresji *Bax*) i aktywności mikrogleju w reakcjach odpornościowych (wzrost ekspresji interleukiny *IL1b*). Podanie dapagliflozyny odwracało wywołane mechanizmy przetrwałym stresem i redukowało występowanie zachowań podobnych do depresji [34].

Kanagliflozyna podawana szczurom (poddanych CUMS) przyczyniła się do zmniejszenia zachowań depresyjnych oraz zachowań anhedonicznych. CUMS prezentuje podobne reakcje, jakie obserwowane są w depresji. Dochodzi do dysregulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, co przekłada się na wzrost glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy wpływają na integralność białek bariery jelitowej, a jej zaburzenie może przyczyniać się do rozwoju objawów depresyjnych [35]. Metabolizm tryptofan/kinureina (TRY/KYN) ma wpływ na wystąpienie zaburzeń depresyjnych u pacjentów z chorobą zapalną jelit. Choroba objawia się zapaleniem oraz zaburzeniem integralności jelit, ponadto zaburzeniem równowagi mikrobiomu [36]. Podanie kanagliflozyny przyczyniło się do zmniejszenia zmian w szlaku sygnałowym TRY/KYN, co przekłada się na zmniejszanie zaburzeń integralności jelit [35]. Autofagia wpływa na hamowanie kaskady inflamasyonu NLRP3. Proces ten pozostaje pod kontrolą szlaków sygnałowych kinazy białkowej AMP (AMPK) i kinazy białkowej treoninowo-serynowej (mTOR). Hamowanie aktywności szlaku mTOR przyczynia się do pobudzania autofagii. Okazuje się, że aktywacja AMPK zmniejsza zachowania depresyjne [31]. Według badania Khedr i wsp. kanagliflo-

zyna zmniejsza objawy wywołane stresem dzięki zwiększeniu aktywności AMPK oraz zmniejszeniu aktywności mTOR w hipokampie [35,36].

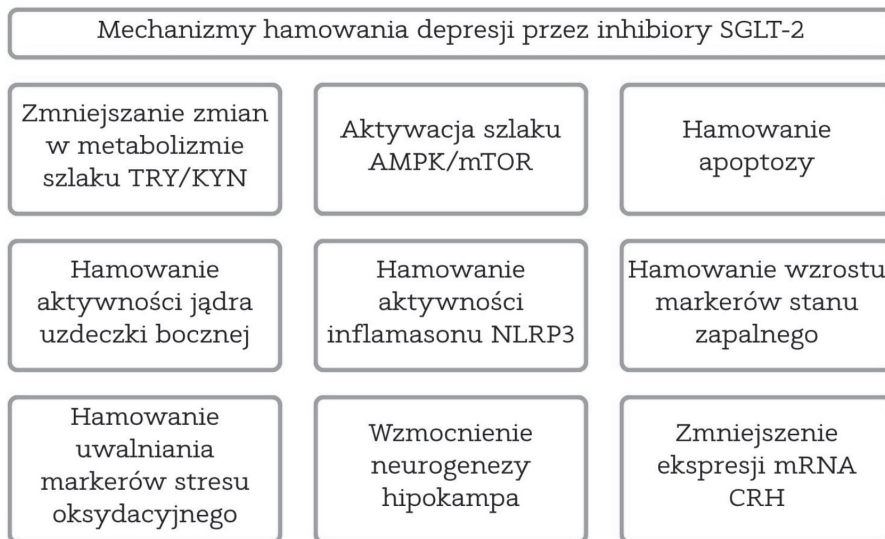
Podanie szczyrom rezerpiny powodowało wywołanie zachowań podobnych do depresji. Prowadziło to do zaburzeń szlaku AMPK/mTOR oraz do neurozapalenia wywołanego wpływem inflamasyonu NLRP3. Podanie empagliflozyny przyczyniło się do aktywacji szlaku AMPK oraz spadku ekspresji białka mTOR. Empagliflozyna zmniejszyła stres oksydacyjny wywołany podaniem rezerpiny. Ponadto zaobserwowano, że stosowanie empagliflozyny sprzyja pobudzeniu neurogenezy hipokampa. Neuroplastyczność hipokampa została wzmocniona dzięki aktywności AMPK. Podobnie jak przy podawaniu escitalopramu, empagliflozyna przyczyniła się do wzrostu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy w hipokampie, których stężenie zmniejszyło się w wyniku stosowania rezerpiny [31].

Badania wskazują, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych przyczynia się do łagodzenia reaktywności mikrogleju, stresu oksydacyjnego i uwalniania cytokin prozapalnych [31]. Można zatem stwierdzić, że przedstawione wyżej badania potwierdzają prawdopodobny bezpośredni wpływ flozyn na zaburzenia depresyjne. Podsumowanie hamowania depresji przez opisane leki

zaprezentowano na rycinie 2. W tabeli II przedstawiono badania *in vivo* dotyczące wpływu flozyn na zachowania/zaburzenia depresyjne w modelach zwierzęcych.

Wpływ flozyn na zaburzenia depresyjne u pacjentów

Nodirahon i wsp. 2024 przeprowadzili badanie na grupie 69 pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących flozyny oraz 69 pacjentów z grupy kontrolnej. Pacjenci zostali ocenieni za pomocą *Physical Health Questionnaire - 9* (PHQ-9). Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem depresji w grupie pacjentów przyjmujących flozyny był niższy (n = 17; 24,63%) w porównaniu do grupy kontrolnej (n = 46; 66,66%), p < 0,001, OR = 1,74 (95% CI: 1,23-2,46). Wśród pacjentów przyjmujących flozyny u 23 (33,33%) osób wystąpiło łagodne nasilenie depresji, u 19 (27,53%) umiarkowanie, a u 10 (14,49%) ciężkie nasilenie depresji. Z kolei w grupie kontrolnej u pacjentów nie wystąpiły umiarkowane i ciężkie objawy depresji, a u 23 (33,33%) osób wystąpiło łagodne nasilenie depresji [37]. Natomiast w badaniu Ganz i wsp. 2024 wykazano, że u pacjentów z cukrzycą stosujących flozyny poziom depresji nie różnił się istotnie w porów-



Inhibitory SGLT-2 – flozyny, *Inhibitors-SGLT2 – flosins*; CRH – *Corticotropin-Releasing Hormone*, kortykoliberyna; AMPK – kinaza białkowa aktywowana adenozyndomonofosforanem; mTOR – kinaza białkowa serynowo-treoninowa; TRY – *tryptophan*, tryptofan; KRY – *kynurenine*, kinureina

Rycina 2. Potencjalne działanie przeciwdepresyjne flozyn
Figure 2. Potential antidepressant effect of flozins

Tabela II. Badania in vivo dotyczące wpływu flozyn na zachowania/zaburzenia depresyjne w modelach zwierzęcych

Table II. In vivo studies on the effects of flozins on behavioural/depressive disorders in animal models

Flozyna	Grupa badana	Mechanizm działania	Źródło
Dapagliflozyna	Model szczurów z cukrzycą leczonych dapagliflozyną wykazujących zachowania depresyjne.	Wpływ dapagliflozyny na zachowania depresyjne indukowanie cukrzycą, wywołane pośrednim wpływem leku na hamowanie aktywności jądra uzdeczki bocznej.	Dong i wsp. 2023 [25].
Empagliflozyna	Szczury poddane procedurze CUMS (model depresji).	W porównaniu z grupą szczurów nieleczonych doszło do zredukowania objawów depresyjnych. Prawdopodobnie dzięki zahamowaniu wzrostu markerów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i apoptozy.	Ali i wsp 2025 [29].
Dapagliflozyna	Szczury poddane procedurze CUS.	Testy behawioralne potwierdziły zmniejszenie objawów depresji u badanych zwierząt. Zaobserwowano korzystny wpływ dapagliflozyny na ośrodkowy układ nerwowy (w tym zahamowanie inflamasyonu NLRP3).	Muhammad i wsp. 2021 [33].
Dapagliflozyna	Samce myszy poddane SPS.	Podanie myszom (SPS) dapagliflozyny przekłada się na zmniejszenie ekspresji mRNA CRH, co w efekcie zmniejsza produkcję kortykosteroidów w surowicy. Dapagliflozyna hamowała proapoptotyczną aktywność w hipokampie oraz aktywność neurozapalną.	Amawi i wsp. 2025 [34].
Kanagliflozyna	Szczury poddane procedurze CUMS (model depresji).	Zmniejszenie zachowań depresyjnych dzięki zmniejszeniu zmian w szlakach TRY/KRY oraz AMPK/mTOR, co przekłada się na zmniejszenie zaburzeń integralności jelit. Efektem czego jest zahamowanie stanu zapalnego wywołanego przez CUMS.	Khedr i wsp. 2023 [35].
Empagliflozyna	Zachowania depresyjne u szczurów zostały wywołane podaniem rezerpiny.	Empagliflozyna wykazała wpływ na szlak AMPK/mTOR, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, wzmocnienie neurogenezy hipokampa.	Muhammad i wsp. 2024 [31].

CUMS – *Chronic Unpredictable Mild Stress*, przewlekły, łagodny, nieprzewidywany stres; CUS – *Chronic Unpredictable Stress*, przewlekły nieprzewidywalny stres; SPS – *Single Prolonged Stress*, pojedynczy przedłużony stres; CRH – *Corticotropin-Releasing Hormone*, kortykoliberyna; AMPK – *5'AMP-activated protein kinase*, kinaza białkowa aktywowana adenozymonofosforanem; mTOR – *mammalian target of rapamycin*, kinaza białkowa serynowo-treoninowa; TRY – *tryptophan*, tryptofan; KRY – *kynurenine*, kinureina

naniu z osobami z cukrzycą, które ich nie przyjmowały ($p = 0,0732$). Sugeruje to, że terapia flozynami może nie mieć wyraźnego wpływu na depresję u pacjentów z cukrzycą [38].

Przeprowadzone przez Akimoto i wsp. 2019 retrospektywne badanie kohortowe wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących flozyny ($n = 379$) wykazało, że flozyny istotnie zmniejszyły ryzyko depresji (AOR: 0,09; 95% CI: 0,01-0,63; $p = 0,0153$), należy jednak podchodzić do tego wyniku ostrożnie, ponieważ wśród pacjentów przyjmujących flozyny z cukrzycą typu 2 ($n = 379$) tylko u jednego pacjenta wystąpiła depresja, co znacząco ograniczyło moc statystyczną i utrudniło wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat rzeczywistego związku między stosowaniem flozyn a ryzykiem depresji [39]. Kao i wsp. 2025 wykorzystując tajwańską bazę danych Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego oraz model

aktywnego komparatora dla nowych użytkowników, ocenili ryzyko depresji u 551 917 pacjentów rozpoczynających terapię flozynami lub gliptynami w latach 2016-2018. Wśród nowych pacjentów z grupy flozyn odnotowano 3255 przypadków depresji, co odpowiada częstości 7,18 na 1000 osobolat, z kolei wśród osób stosujących gliptyny zarejestrowano 7190 przypadków (10,12 na 1000 osobolat). Uwzględniając zmienne kliniczne i demograficzne, wykazano, że stosowanie flozyn było związane z niższym ryzykiem depresji w całej kohorcie (aHR = 0,77; 95% CI: 0,73-0,80) oraz w kohorcie dopasowanej metodą wyniku skłonności, zastosowanej w celu zminimalizowania wpływu czynników zakłócających (aHR = 0,77; 95% CI: 0,74-0,81) [40].

Wium-Andersen i wsp. 2022 wykazali, że stosowanie niskich dawek metforminy, analogów glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1), gliptyn, oraz

flozyn powodowało niższe ryzyko depresji u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z osobami niestosującymi tych leków. Wśród pacjentów stosujących flozyny odnotowano najniższe ryzyko depresji (HR = 0,55; 95% CI: 0,44-0,70) [5]. Battini i wsp. 2023 zbadali leki przeciwcukrzycowe pod kątem potencjalnego działania przeciwdepresyjnego, na podstawie danych populacyjnych pochodzące z dwóch baz danych: baza VigiBase oraz Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądaných FDA (FAERS). W badaniu analogi GLP-1, inhibitory DPP-4 oraz pochodne sulfonylomocznika wykazały większy efekt ochronny przed depresją niż flozyny, mimo to wiązały się też z korzystnym działaniem przeciwdepresyjnym. Spośród flozyn, dapagliflozyna była lekiem powiązanym z najniższym występowaniem objawów depresyjnych w porównaniu z osobami niestosującymi tego leku [41]. Z kolei badanie kohortowe przeprowadzone przez Mui i wsp. 2023, w którym wzięło udział 18 309 osób stosujących flozyny oraz 37 269 osób stosujących gliptyny wykazało, że zastosowanie flozyn wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia nowych epizodów depresji w porównaniu ze stosowaniem gliptyn (HR = 0,52; 95% CI: 0,35-0,77; $p = 0,0011$). Potwierdziła to analiza czułości oraz wieloczynnikowa analiza Coxa [42]. W badaniu Chang i wsp. 2025 u pacjentów stosujących analogi GLP-1 odnotowano częstsze wystąpienie depresji niż w przypadku pacjentów przyjmujących flozyny (17,0% vs. 14,8%; HR = 1,09, 95% CI: 1,04-1,14; $p < 0,001$). Zależność ta była obserwowana zwłaszcza u osób w wieku ≥ 65 lat (HR = 1,15). [43]. Chen i wsp. 2025 przeprowadzili retrospektywne badanie kohortowe na grupie 359 787 pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu oceny związku między stosowaniem różnych leków obniżających poziom glukozy a ryzykiem depresji w trzech okresach obserwacji (1-, 3- i 5-letnich). Ryzyko dla flozyn w porównaniu z gliptynami w 1 i 3 roku wynosiło odpowiednio HR = 0,62 (95% CI: 0,55-0,71) HR = 0,70 (95% CI: 0,55-0,88), co wskazuje na niższe ryzyko depresji u pacjentów stosujących flozyny. Po 5 latach ryzyko to wzrosło HR = 1,12 (95% CI: 0,70-1,79). W porównaniu z flozynami, stosowanie analogów GLP-1 wiązało się z wyższym ryzykiem wystąpienia depresji. Ryzyko to wzrastało wraz z czasem obserwacji (po 1 roku: HR = 1,33 (95% CI: 1,16-1,53) po 3 latach: HR = 1,32 (95% CI: 1,03-1,69) po 5 latach: HR = 1,59 (95% CI: 1,03-2,46)). Ryzyko dla flozyn w porównaniu z metforminą po pierwszym roku

wynosiło HR = 1,04 (95% CI: 0,91-1,18), co wskazuje na brak statystycznie istotnej różnicy w ryzyku depresji między obiema grupami. Jednak po 3 latach ryzyko te wzrosło HR = 1,30 (95% CI: 1,01-1,67), co sugeruje istotnie wyższe ryzyko depresji u osób stosujących flozyny, a po 5 latach HR = 1,50 (95% CI: 0,92-2,44), ale nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy [44]. W badaniu Tang i wsp. 2025 nie stwierdzono różnicy w ryzyku wystąpienia depresji między analogami GLP-1 a flozynami (HR = 1,07; 95% CI: 0,98-1,18). Wśród pacjentów przyjmujących flozyny współczynnik zapadalności wynosił 45,54 na 1000 osobołat, a wśród pacjentów przyjmujących analogi GLP-1 wynosił 49,02 na 1000 osobołat, co daje różnicę 3,48 (95% CI: 0,81-7,78) [45].

Zandifar i wsp. 2024 przeprowadzili 8-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne w celu oceny skuteczności empagliflozyny jako terapii wspomagającej w celu zmniejszenia nasilenia objawów depresji. 90 pacjentów w wieku 18-60 lat z depresją według skali *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS: brak depresji 0-7 punktów, łagodna depresja 8-16, umiarkowana depresja 17-23, ciężka depresja powyżej 24 punktów). Pacjenci zostali losowo przypisani do dwóch grup, które otrzymywały empagliflozynę (10 mg/dzień) lub placebo, w obu przypadkach w połączeniu z citalopramem (40 mg/dzień). Ocenę nasilenia depresji za pomocą HDRS przeprowadzono w 0., 4. i 8. tygodniu badania. Wyniki HDRS w grupie przyjmujących empagliflozynę wraz z lekiem przeciwdepresyjnym wynosiły odpowiednio 27,36 ($\pm 3,77$), 13,76 ($\pm 1,40$) i 7,00 ($\pm 1,13$) w 0., 4. i 8. tygodniu, zaś w grupie placebo wynosiły odpowiednio 28,42 ($\pm 3,83$), 20,20 ($\pm 3,82$) i 13,42 ($\pm 3,42$). W porównaniu z grupą kontrolną, pacjenci leczeni empagliflozyną w skojarzeniu z citalopramem wykazali większą poprawę w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji w czasie ($p = 0,0001$) [46,47].

Dyskusja

Potencjalne działanie przeciwdepresyjne flozyn może stanowić dodatkową wartość terapeutyczną. Badania przedkliniczne sugerują, że flozyny mogą korzystnie wpływać na mechanizmy związane z patogenezą depresji. Badania na zwierzętach wykazały, że flozyny mogą wpływać na między innymi na: aktywację szlaku AMPK, hamowanie inflamasyonu NLRP3, zmniejszenie stresu oksydacyjnego czy poprawę neurogenezy.

Wyniki badań klinicznych i populacyjnych nie są jednoznaczne. Część badań kohortowych wskazuje na niższe ryzyko depresji u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących flozyny w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowym, z kolei inne badania nie potwierdzają tego efektu lub nie wskazują statystycznie istotnych różnic. Rozbieżności te mogą wynikać z między innymi z odmiennych populacji badanych, różnej długości obserwacji, a także z faktu, że większość analiz ma charakter obserwacyjny, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

Korzystny wpływ wykazywała empagliflozyna, która zastosowana była w połączeniu z citalopramem. Terapia skojarzona spowodowała większą poprawę w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji w czasie w porównaniu z placebo. Wynik ten może sugerować potencjalne działanie wspomagające flozyn w leczeniu depresji, choć wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach o większej mocy statystycznej.

Z praktycznego punktu widzenia, terapia flozynami może być korzystna u pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współwystępującym ryzykiem depresji, zwłaszcza u osób starszych, z przewlekłą niewydolnością serca czy przewlekłą chorobą nerek.

Dotychczasowe badania kliniczne nie potwierdzają jednoznacznie, że flozyny zmniejszają ryzyko depresji.

Ich ewentualny korzystny wpływ należy traktować jako hipotezę wymagającą dalszej weryfikacji, a nie udowodniony efekt terapeutyczny. Konieczne są dalsze, randomizowane badania z grupą kontrolną placebo na dużych populacjach, które obejmą zarówno pacjentów z cukrzycą, jak i populację niediabetologiczną.

Podsumowanie

Podsumowując, flozyny mogą wykazywać potencjalne działanie przeciwdepresyjne, jednak wyniki badań klinicznych są niejednoznaczne. Ich efekt przeciwdepresyjny wymaga potwierdzenia w dużych, randomizowanych badaniach, szczególnie u pacjentów z cukrzycą i współistniejącym ryzykiem depresji.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Alicja Roztocka

Uczelnia Łazarskiego w Warszawie

ul. Świeradowska 43, 02-662 Warszawa

☎ (+48 22) 543 54 30

✉ alicjaroztocka@gmail.com

Piśmiennictwo/References

- Lewandowska A, Jankowski M, Gujski M, et al. Public Beliefs and Perception of Mental Disorders in Poland-A 2025 Nationwide Cross-Sectional Survey. *J Clin Med.* 2025;14:4586.
- World Health Organization. Depressive disorder (depression). World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (2025) (dostęp 16 listopada 2025).
- Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Depresja. ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja (2024) (dostęp 16 listopada 2025).
- Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):47-52.
- Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, et al. Diabetes, antidiabetic medications and risk of depression – A population-based cohort and nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;140:105715.
- Rymkiewicz E, Dzida G, Myśliński W, et al. Depression in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Clin Diabetol.* 2022;11(1):15-9.
- Mansour A, Dehghan Najm Abadi A, Etesam F, et al. Association of antidiabetic medications with psychiatric disorders in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):654.
- 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;14:6348.
- Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia.* 2018;61(10):2079-86.
- Vallon V. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. *Annu Rev Med.* 2015;66:255-70.
- Wróbel M, Rokicka D, Strojek K. Flozins - in the light of the latest recommendations. *Endokrynol Pol.* 2021;72(6):589-91.
- Hassanabad MF, Abad ZFH. Are SGLT2 inhibitors joining the mainstream therapy for diabetes type 2? *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):1893-96.
- Jeon BJ, Ko YJ, Park JY, et al. Correlating Urinary Tract Infection Risks With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Insights From the National Health Insurance Data of Korea. *J Korean Med Sci.* 2025;40(38):e244.

14. Kaźmierski W, Jurek J, Lis P, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors In Heart Failure. *Prospect Pharm Sci.* 2024;22(3):225-32.
15. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia.* 2017;60(2):215-25.
16. RPL, <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp 27 października 2025).
17. Wielka Baza ChPL, <http://chpl.com.pl/#detail=21137713!56917613> (dostęp 27 października 2025).
18. Dapagliflozin: Package Insert / Prescribing Information. *Drugs.com*, <https://www.drugs.com/pro/dapagliflozin.html> (dostęp 27 października 2025).
19. Forxiga, INN-dapagliflozin, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_pl.pdf (dostęp 27 października 2025).
20. Empagliflozin, <https://go.drugbank.com/drugs/DB09038> (dostęp 27 października 2025).
21. Jardiance-charakterystyka-produktu-leczniczego-chpl.pdf, <https://receptomat.pl/wp-content/uploads/2024/08/Jardiance-charakterystyka-produktu-leczniczego-chpl.pdf> (dostęp 27 października 2025).
22. Ndefo UA, Anidiobi NO, Basheer E, et al. Empagliflozin (Jardiance): A Novel SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type-2 Diabetes. *P T.* 2015;40(6):364-368.
23. Invokana, INN-canagliflozin, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170420137356/anx_137356_pl.pdf (dostęp 27 października 2025).
24. Kamel AS., Wahid A, Abdelkader NF, et al. Boosting amygdaloid GABAergic and neurotrophic machinery via dapagliflozin-enhanced LKB1/AMPK signaling in anxious demented rats. *Life Sci.* 2022;310:121002.
25. Dong D., Liu X, Ma L, et al. Dapagliflozin inhibits the activity of lateral habenula to alleviate diabetes mellitus-induced depressive-like behavior. *Exp Neurol.* 2023;366:114448.
26. Yang L-M, Hu B, Xia YH, et al. Lateral habenula lesions improve the behavioral response in depressed rats via increasing the serotonin level in dorsal raphe nucleus. *Behav Brain Res.* 2008;188(1):84-90.
27. Otsubo H, Kondoh T, Shibata M, et al. Induction of Fos expression in the rat forebrain after intragastric administration of monosodium l-glutamate, glucose and NaCl. *Neuroscience.* 2011;196:97-103.
28. Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, et al. Functional expression of SGLTs in rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2010;299(6):C1277-C1284.
29. Ali MA, Michel HE, Menze ET, et al. The potential neuroprotective effect of empagliflozin against depressive-like behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rats: Involvement of NLRP3 inflammasome. *Eur J Pharmacol.* 2025;998:177525.
30. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun.* 2017;64:367-83.
31. Muhammad RN, Albahairy MA, Abd El Fattah MA, et al. Empagliflozin-activated AMPK elicits neuroprotective properties in reserpine-induced depression via regulating dynamics of hippocampal autophagy/inflammation and PKC ζ -mediated neurogenesis. *Psychopharmacology.* 2024;241:2565-84.
32. Zhang Y, Liu L, Peng YL, et al. Involvement of inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced mice depressive-like behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):119-24.
33. Muhammad RN, Ahmed LA, Abdul Salam RM, et al. Crosstalk Among NLRP3 Inflammasome, ETBR Signaling, and miRNAs in Stress-Induced Depression-Like Behavior: a Modulatory Role for SGLT2 Inhibitors. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2664-81.
34. Amawi H, Makhlof T, Hammad AM, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, dapagliflozin, reverses depressive-like behavior in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Brain Res Bull.* 2025;228:111414.
35. Khedr LH, Eladawy RM, Nassar NN, et al. Canagliflozin attenuates chronic unpredictable mild stress induced neuroinflammation via modulating AMPK/mTOR autophagic signaling. *Neuropharmacology.* 2023;223:109293.
36. Dyndał K, Pańczyszyn-Trzewik P, Sowa-Kućma M. Metabolic Modulators in Depression: Emerging Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci.* 2025;26:8755.
37. Nodirahon A, Majid H, Waghdhare S, et al. The effect of sodium glucose Co-transport 2 inhibitors on cognitive impairment and depression in type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2024;26:101555.
38. Ganz M, Schrier R, Yomtov N, et al. Investigating the Influence of Antidiabetic Medications and Psychosocial Factors. *Cureus.* 2024;16(5):e60270.
39. Akimoto H, Tezuka K, Nishida Y, et al. Association between use of oral hypoglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and risk of depression: A retrospective cohort study. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00536.
40. Kao M-J, Huang Y-C, Huang Y-C, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Risk of Depression in Population with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Active Comparator, New-User Design. *Clin Epidemiol.* 2025;17:797-806.
41. Battini V, Van Manen RP, Gringeri M, et al. The potential antidepressant effect of antidiabetic agents: New insights from a pharmacovigilance study based on data from the reporting system databases FAERS and Vigibase. *Front Pharmacol.* 2023;14:1128387.
42. Mui JV, Li L, Chou OHI, et al. Comparing sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on new-onset depression: a propensity score-matched study in Hong Kong. *Acta Diabetol.* 2023;60(7):917-27.
43. Chang Y, Hsieh M, Ju P, et al. Risk of depression with GLP -1 receptor agonists use in overweight or obese adults with type 2 diabetes: A new-user, active-comparator cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2026;28(1):197-209.

44. Chen I-C, Pai Y-W, Lin J-F, et al. Association of antidiabetic medications with depression risk and All-Cause mortality in type 2 Diabetes: A TriNetX-Based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;223:112167.
45. Tang H, Lu Y, Donahoo WT, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk for Depression in Older Adults With Type 2 Diabetes: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med.* 2025;178(3):315-26.
46. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord.* 2013;150(2):384-8.
47. Zandifar A, Panahi M, Badrfam R, et al. Efficacy of empagliflozin as adjunctive therapy to citalopram in major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2024;24(1):163.