

INIBITORI DI POMPA E RISCHIO DI DIABETE

Introduzione

Attraverso l'inibizione della pompa protonica a livello delle cellule parietali gastriche, gli inibitori di pompa (PPI) garantiscono la soppressione duratura della secrezione acida, sia basale che stimolata dal pasto (1). Rappresentano i farmaci di prima scelta nel trattamento dei disturbi gastrici acido-correlati e nella prevenzione dei sanguinamenti gastro-intestinali in corso di terapia con FANS e sono fra i primi 10 farmaci più usati al mondo (2).

Parallelamente al loro utilizzo, si è assistito al crescente monitoraggio per l'uso improprio nella pratica clinica, nonché per i possibili effetti collaterali potenzialmente collegati all'utilizzo prolungato (fratture, ipomagnesiemia, carcinoidi gastrici, nefropatie croniche, demenza, diarrea da *Clostridium Difficile*) e alterazioni del micro-ambiente batterico a livello gastro-intestinale (3), i cui cambiamenti possono svolgere un ruolo nella fisiopatologia delle malattie metaboliche, tra cui obesità, steatosi epatica non alcolica, insulino-resistenza e diabete (4).

Nel 2021 è stata pubblicata una revisione sistematica con meta-analisi che non mostrava nessuna associazione tra uso di PPI e diabete, ma gli stessi autori concludevano che non c'erano prove sufficienti per trarre conclusioni definitive (5).

Caratteristiche dei casi e dei corrispondenti controlli appaiati inclusi nello studio (modificata da 6)			
	Casi (n = 50 535)	Controlli (n = 50 535)	Differenze standardizzate
Uomini (%)	26 580 (52.6)	26 580 (52.6)	MV
Età media	66.2 (11.7)	66.2 (11.7)	MV
Profilo clinico MCS (%)			MV
Buono	9420 (18.6)	9420 (18.6)	
Intermedio	20 245 (40.1)	20 245 (40.1)	
Scadente	15 730 (31.1)	15 730 (31.1)	
Molto scadente	5140 (10.2)	5140 (10.2)	
Combinazioni	8897 (17.6)	8919 (17.7)	
Altri farmaci (%)			
Anti-ipertensivi	37 105 (73.4)	31 713 (62.8)	0.230
Ipolipemizzanti	18 120 (35.9)	14 831 (29.4)	0.139
Anti-coagulanti	3784 (7.5)	3788 (7.5)	0.000
Anti-aggreganti	19 879 (39.3)	17 657 (34.9)	0.091
FANS	30 727 (60.8)	28 826 (57.0)	0.077
Digitale	1311 (2.6)	1116 (2.2)	0.025
Nitrati	3999 (7.9)	3546 (7.0)	0.034
Anti-depressivi	9688 (19.2)	9365 (19.5)	0.016
Per malattie respiratorie	20 198 (40.0)	19 243 (38.1)	0.039
Durata terapia con PPI (%)			
< 8 settimane	12 879 (25.5)	15 554 (30.8)	
8 settimane-6 mesi	12 476 (24.7)	13 233 (26.2)	
6 mesi-2 anni	15 159 (30.0)	13 448 (26.6)	
> 2 anni	10 021 (19.8)	8300 (16.4)	
MV = matching variable; FANS = anti-infiammatori non steroidei; PPI = inibitori di pompa protonica.			

Lo studio (6)

Disegno: studio caso-controllo annidato.

Obiettivo: valutare la relazione tra l'uso dei PPI (in termini di durata e aderenza al trattamento) e rischio di sviluppare diabete (esito principale dello studio) nella popolazione generale.



Popolazione: sono stati usati dati ricavati dal *database* sanitario lombardo (quasi il 16% della popolazione italiana).

Criteri di inclusione: 1) residenti in Lombardia di età ≥ 40 anni e beneficiari del SSN; 2) con due prescrizioni di PPI a non più di 6 mesi di distanza l'una dall'altra fra il 2010 e il 2015 (la data della seconda prescrizione è stata definita come data indice).

Criteri di esclusione: 1) pazienti che 5 anni prima della data indice non beneficiavano del SSN; 2) pazienti cui era stato prescritto almeno un antagonista del recettore H_2 dell'istamina; 3) pazienti con storia di diabete.

Parametri misurati alla data indice: sesso, età, caratteristiche cliniche, comorbidità (precedenti ricoveri), trattamenti concomitanti e classe di PPI con cui ogni soggetto iniziava la terapia e qualsiasi loro combinazione.

Pazienti valutati: sulla base di tali criteri, su un totale di 1 903 379 pazienti in terapia con PPI, ne sono stati inclusi nello studio 777 420. Il tempo di utilizzo dei PPI è stato classificato in 4 categorie: < 8 settimane, da 8 settimane a 6 mesi, da 6 mesi a 2 anni e > 2 anni. Lo stato clinico è stato valutato dal *Multisource Comorbidity Score* (MCS), un indice prognostico che identifica quattro gruppi di stato clinico: buono (MCS = 0), intermedio ($1 \leq \text{MCS} \leq 4$), scadente ($5 \leq \text{MCS} \leq 14$) e molto scadente (MCS ≥ 15) (7).

Risultati:

- i PPI più prescritti sono stati pantoprazolo e omeprazolo;
- 50 535 dei pazienti inclusi (6.5%) hanno sviluppato diabete;
- rispetto ai controlli, i pazienti con diabete usavano più frequentemente altri farmaci, quali anti-ipertensivi e ipolipemizzanti, e il tempo di utilizzo dei PPI era più lungo;
- il rischio di sviluppare diabete era tanto maggiore quanto maggiore era stato il tempo di utilizzo dei PPI, per la precisione 19% nei pazienti che avevano utilizzato PPI per un periodo compreso tra 8 settimane e 6 mesi, 43% per gli utilizzatori per un periodo compreso tra 6 mesi e due anni e 56% per i pazienti che li avevano utilizzati per più di due anni. Il rischio risultava aumentato indipendentemente da età, sesso e caratteristiche cliniche, con maggiore associazione del tempo di utilizzo con il rischio di sviluppare diabete nei pazienti più giovani (tra 40 e 65 anni) e con maggior carico di morbidità.

Discussione

I risultati di questo studio risultano in linea con quelli di una recente analisi condotta partendo da tre studi prospettici negli Stati Uniti, che evidenziava un rischio stimato di sviluppare diabete superiore del 24% nei pazienti che usavano i PPI (8), e aggiunge anche il dato di un effetto di classe e non specifico di alcuni principi attivi. Al contrario, uno studio condotto in Taiwan ha rilevato una riduzione del rischio in pazienti con malattie dell'alto tratto gastro-intestinale in trattamento con PPI (9). Tuttavia, quest'ultimo studio sembrerebbe limitato dalla categoria di pazienti utilizzata.

I **meccanismi** alla base dello sviluppo di diabete sembrerebbero legati essenzialmente all'alterazione del microbiota: l'uso dei PPI determina un aumento della concentrazione dei batteri del cavo orale nel microbiota fecale, in aggiunta a un aumento di Enterococchi, Streptococchi, Stafilococchi e di *Escherichia Coli* (10). A questi cambiamenti sarebbero associati metabolismo calorico meno efficiente, danno dell'epitelio intestinale e aumentato ingresso di batteri nel circolo portale, fattori che favoriscono insulino-resistenza, infiammazione e fibrosi epatica che spesso si riscontrano nei pazienti diabetici (10). Altri potenziali meccanismi potrebbero essere l'ipomagnesiemia iatrogena, la riduzione dell'IGF-1 e l'attivazione del *pregnane X receptor* coinvolto nel metabolismo epatico del glucosio.

Principali **punti di forza** dello studio sono la popolazione studiata (molto ampia e non selezionata, che consente di generalizzare facilmente i risultati ottenuti), il *database* di prescrizione dei farmaci molto accurato e l'analisi di sensibilità che elimina i fattori confondenti.

Punti deboli sono la scarsa informazione rispetto al reale utilizzo dei PPI (i dati considerano solo la prescrizione), la mancanza dei dati di popolazione al di fuori del SSN, la mancata distinzione tra i sottotipi di diabete e una serie di fattori confondenti non considerati nell'analisi, quali BMI, storia familiare di diabete, livelli basali di emoglobina glicata e più in generale caratteristiche non presenti nei dati di assistenza sanitaria, per cui saranno sicuramente necessari ulteriori studi per confermare questi risultati.

Bibliografia

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* [2017, 11: 27-37](#).
2. Targownik LE, Metge C, Roos L, Leung S. The prevalence of and the clinical and demographic characteristics associated with high-intensity proton pump inhibitor use. *Am J Gastroenterol* [2007, 102: 942-50](#).
3. Kwok CS, Yeong JK-Y, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* [2011, 48: 768-76](#).
4. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* [2012, 143: 913-6](#).
5. Peng CC-H, Tu Y-K, Lee GY, et al. Effects of proton pump inhibitors on glycemic control and incident diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 3354-66](#).
6. Ciardullo S, et al. Prolonged use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from a large population-based nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: e2671-9](#).
7. Corrao G, Rea F, Carle F, et al. Measuring multimorbidity inequality across Italy through the multisource comorbidity score: a nationwide study. *Eur J Public Health* [2020, 30: 916-21](#).
8. Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut* [2021, 70: 1070-7](#).
9. Lin H-C, Hsiao Y-T, Lin H-L, et al. The use of proton pump inhibitors decreases the risk of diabetes mellitus in patients with upper gastrointestinal disease: a population-based retrospective cohort study. *Medicine* [2016, 95: e4195](#).
10. Imhann F, Bonder MJ, Vila AV, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* [2016, 65: 740-8](#).
11. Mehal WZ. The Gordian knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [2013, 10: 637-44](#).