

# INIBITORI DI POMPA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI DIABETICI

*A cura della Dott.ssa Alessandra Ferraiuolo*

## INTRODUZIONE

Gli inibitori di pompa (IPP) sono dei farmaci largamente usati nella popolazione per un ampio spettro di patologie gastriche come il reflusso gastroesofageo, dispepsia, ulcere, terapie croniche con FANS e antiaggreganti. Nonostante il largo consumo, sono noti una serie di effetti collaterali correlati al loro uso quali fratture, ipomagnesemia, alterazione della funzionalità renale e infezioni da clostridium difficile (1).

I IPP sono stati più volte oggetto di studi per la correlazione tra il loro utilizzo e l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari, sia in pazienti senza patologie cardiache pregresse, sia in quelli con malattia cardiovascolare, in particolare in questi ultimi si è visto un aumento del rischio di infarto miocardico (2).

Di recente è stato condotto uno studio che ha posto l'attenzione sui pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2). Questi sono tra i maggiori utilizzatori di IPP e hanno un alto rischio di sviluppare complicazioni cardiovascolari e morte prematura rispetto alla popolazione generale (3).

## OBIETTIVO

Lo studio ha avuto lo scopo di analizzare l'associazione tra IPP e rischio di malattia coronarica (CAD), infarto miocardico (MI), insufficienza cardiaca (HF), ictus e mortalità per tutte le cause nei pazienti con DM2 inseriti nella Uk Biobank. Quest'ultima è una coorte britannica, che comprende più di 500.000 soggetti di età compresa tra 37 e 73 anni, reclutati tra marzo 2006 e ottobre 2010. L'outcome primario era l'associazione tra uso di IPP e sviluppo di CAD, MI, HF e ictus. L'outcome secondario era l'associazione tra uso di IPP e mortalità per tutte le cause.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi 19.229 pazienti con diagnosi di DM2, (età media  $59.5 \pm 7.0$  anni, 59.5% di sesso maschile), dopo esclusione dei pazienti con pregressa diagnosi di CAD, MI HF e ictus (ischemico o emorragico). Nell'analisi sono stati considerati: età e sesso, livello socio-culturale ed economico, BMI, consumo di alcool, fumo di sigaretta, qualità del sonno, attività fisica, storia familiare di CVD, ipertensione arteriosa, cancro,

durata del diabete, livelli di HbA1c, uso di ipoglicemizzanti, anti-ipertensivi, ipocolesterolemizzanti, aspirina e clopidogrel, presenza di patologie gastro-intestinali per le quali era indicato l'uso di IPP e uso di antagonisti del recettore H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina). È stata valutata anche l'associazione tra i diversi sottotipi di IPP e l'esito, per chiarire se l'effetto osservato fosse di classe o specifico per un determinato principio attivo.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Facendo un confronto con i pazienti diabetici non utilizzatori di IPP, fra gli utilizzatori erano più frequenti le seguenti caratteristiche: età più elevata, sesso femminile, etnia caucasica, minor livello socio-culturale, non fumatori e non bevitori, fisicamente poco attivi, utilizzatori di clopidogrel, anti-ipertensivi, ipocolesterolemizzanti e insulina, BMI più elevato, lunga storia di diabete, durata del sonno molto scarsa o molto prolungata ( $\leq 6$  o  $\geq 9$  ore/die), CVD, ipertensione, cancro e patologie per le quali era indicato l'uso di IPP.

Figura 1. Confronto caratteristiche dei pazienti diabetici utilizzatori di inibitori di pompa e non utilizzatori

CARATTERISTICHE	NON UTILIZZATORI DI IPP	UTILIZZATORI DI IPP	DIFFERENZE STANDARDIZZATE
N.	15 954	3275	
Età	59.4 (7.1)	60.3 (6.8)	-0.14
Sesso M	9764 (61.2)	1671 (51.0)	0.21
Bianco	13 555 (85.0)	2922 (89.2)	0.13
College o alta formazione	3985 (25.0)	627 (19.1)	0.18
BMI	31.3 (5.9)	32.3 (5.9)	-0.16
Indice di povertà	-0.53 (3.38)	-0.17 (3.44)	-0.10
Durata del diabete	7.1 (8.6)	7.5 (8.5)	-0.04
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	52.1 (13.2)	52.0 (13.0)	0.01
Fisicamente attivo	7177 (45.0)	1259 (38.4)	0.13
Consumo alcool giornaliero	2329 (14.6)	418 (12.8)	0.14
Fumatore	1702 (10.7)	339 (10.4)	0.12
Score dieta sana (quintile 5)	2422 (15.2)	462 (14.1)	0.08
Sonno, 7-8 h/d	9596 (60.1)	1741 (53.2)	0.14

Ipertensione	13 727 (86.0)	2950 (90.1)	0.12
Cancro	1290 (8.1)	399 (12.2)	0.14
Indicazione per IPP	866 (5.4)	1466 (44.8)	1.02
Storia familiare di CVD	9310 (58.4)	2076 (63.4)	0.10
Farmaci per ipertensione	10 941 (68.6)	2485 (75.9)	0.16
Farmaci per il colesterolo	11 783 (73.9)	2594 (79.2)	0.13
Uso di acido acetilsalicilico	7143 (44.8)	1407 (43.0)	0.04
Uso di Clopidogrel	82 (0.5)	63 (1.9)	0.13
Farmaci per diabete			0.09
Non utilizzatori	5005 (31.4)	1001 (30.6)	
Farmaci orali	8478 (53.1)	1654 (50.5)	
Utilizzatori di insulina	2471 (15.5)	620 (18.9)	
HDL colesterolo, $\geq$ 50 mg/dL	4279 (26.8)	851 (26.0)	0.02
LDL colesterolo, $<$ 70 mg/dL	1243 (7.8)	231 (7.1)	0.03
Non-HDL colesterolo $<$ 100 mg/dL	3478 (21.8)	660 (20.2)	0.04
Trigliceridi $<$ 150 mg/dL	6587 (41.3)	1185 (36.2)	0.10

I risultati dimostrano che l'uso dei IPP nei soggetti diabetici si associa a maggior rischio di CAD, MI, HF e mortalità da tutte le cause.

La causa più probabile del ruolo dei IPP nell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici sembra essere l'alterazione del microbiota, con incremento dei microrganismi orali e riduzione della diversificazione del microbiota causata dall'incremento del pH gastrico. Questa disbiosi comporterebbe un aumento del rischio di CVD, promuovendo l'infiammazione e modificando la composizione delle lipoproteine e il metabolismo dei macro- e micronutrienti. Gli effetti risultano simili per differenti sottotipi di IPP.

Analizzando diversi tipi di IPP, si è riscontrata con tutti una consistente associazione tra il loro uso e il rischio di CAD, MI, HF e altri tipi di mortalità, confermando un effetto di classe.

Tabella 2. Associazione di differenti tipi di IPP con rischio di malattia coronarica (CAD), infarto miocardio (MI), insufficienza cardiaca (HF), ictus e tutte le cause di mortalità tra i pazienti affetti d diabete di tipo 2.

ASSOCIAZIONE IPP-PATOLOGIA	CASI
<b>MALATTIA CORONARICA</b>	
Non utilizzatori IPP	2314
omeprazolo	347
lansoprazolo	211
esomeprazolo	20
Altri IPP	26
<b>INFARTO</b>	
Non utlizzatori IPP	1402
omeprazolo	224
lansoprazolo	137
esomeprazolo	13
Altri IPP	18
<b>INSUFFICIENZA CARDIACA</b>	
Non utlizzatori IPP	902
omeprazolo	155
lansoprazolo	91
esomeprazolo	10
Altri IPP	11
<b>ICTUS</b>	
Non utilizzatori IPP	598
Omeprazolo	75
Lansoprazolo	44
Esomeprazolo	10
Altri IPP	2
<b>ALTRE CAUSE</b>	
Non utlizzatori IPP	1787
Omeprazolo	295
Lansoprazolo	155
Esomeprazolo	20
Altri IPP	10

Si conferma inoltre la relazione tra l'aumentato rischio cardiovascolari e l'interazione con gli anti-aggreganti a causa della condivisione della stessa via metabolica tramite il citocromo p450.

## CONCLUSIONI

Lo studio dimostra che l'uso dei IPP è associato ad aumentato rischio di sviluppare CVD e ad aumento di mortalità da tutte le cause nei pazienti con DM2. Dato l'uso estremamente frequente di questa classe di farmaci, sembra quindi necessario un attento monitoraggio della funzione cardiovascolare nei pazienti con DM2 che li assumono e i clinici dovrebbero valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio della terapia in questi pazienti.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) AIFA.GOV.IT
- 2) Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: a nationwide population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1084-1093.
- 3) Proton Pump Inhibitor Use and Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. Tingting Geng 1, Jun-Xiang Chen 2, Yan-Feng Zhou 2, Qi Lu 1, Zhenzhen Wan 1, Liegang Liu 1, An Pan 2, Gang Liu 1