



## Utilizzo cronico di PPI, fumo e frattura d'anca

**Data** 22 aprile 2012  
**Categoria** ortopedia

L'utilizzo cronico di PPI sembra associato ad un rischio aumentato di frattura d'anca, soprattutto in donne con anamnesi positiva di fumo.

Sebbene l'utilizzo a breve termine degli inibitori di pompa protonica (PPI) sia ben tollerato, ultimamente sono aumentate le preoccupazioni riguardanti la potenziale associazione tra il loro uso a lungo termine e le fratture ossee, specialmente dell'anca, che, come è noto, sono associate a maggiore morbilità e mortalità. I PPI possono inibire l'assorbimento del calcio, interferiscono direttamente con la funzione degli osteoclasti, o inducono ipergastrinemia, con conseguente riduzione della densità minerale ossea correlata ad iperparatiroidismo. Alcuni studi hanno esaminato l'associazione tra utilizzo di PPI e rischio di fratture d'anca. Molti di questi studi avevano importanti limitazioni, compreso il disegno retrospettivo, la incapacità di controllare confondenti relativi alla dieta e allo stile di vita, campioni di taglia piccola, e accertamenti limitati circa l'esposizione a PPI. Tuttavia, nel Maggio 2010, la Food and Drug Administration ha emesso un avviso riguardante una potenziale associazione, pur riconoscendo la necessità di ulteriori dati.

Questo studio prospettico di coorte si è posto l'obiettivo di esaminare l'associazione tra uso cronico di inibitori di pompa protonica (PPI) e rischio di frattura d'anca. Hanno partecipato allo studio 79.899 donne in menopausa, originariamente arruolate nello studio "Nurses Health Study", provenienti da 11 stati USA, che fornivano dati circa l'uso di PPI e altri fattori di rischio ogni 2 anni dal 2000, seguite in follow-up fino al 1 giugno 2008. End point principale la misura di fratture incidentid'anca.

### Risultati

Durante 565.786 anni-persona, sono state documentate 893 fratture d'anca incidenti. Il rischio assoluto di frattura d'anca tra le regolari utilizzatrici di PPI era di 2.02 eventi per 1000 anni-persona, rispetto ad 1.51 eventi per 1000 anno-persona tra le non-utilizzatrici. Rispetto alle non-utilizzatrici, il rischio di frattura tra donne che utilizzavano regolarmente PPI per almeno due anni era del 35% più alto (hazard ratio aggiustata per età 1.35 (95% IC da 1.13 a 1.62)), con un uso più prolungato associato ad un rischio aumentato ( $P$  trend <0.01). L'aggiustamento per fattori di rischio, compresi body mass index, attività fisica e introito di calcio non modificava materialmente questa associazione (hazard ratio 1.36 (da 1.13 a 1.63)). Queste associazioni non si modificavano neppure dopo aver valutato i motivi d'utilizzo dei PPI. La relazione tra uso di PPI e frattura differiva, invece, per l'anamnesi di fumo ( $P$  interaction=0.03). Tra fumatrici attuali ed ex fumatrici, l'utilizzo di PPI era associato ad un incremento maggiore del 50% del rischio di frattura, con un hazard ratio multivariata per frattura di 1.51 (da 1.20 a 1.91). Invece, tra donne che non avevano mai fumato non vi era associazione (hazard ratio multivariata 1.06 (da 0.77 a 1.46)). In una metanalisi di questi risultati con 10 studi precedenti, la odds ratio complessiva di frattura d'anca associata all'uso di PPI era 1,30 (da 1.25 a 1.36).

### Conclusioni

Gli autori concludono che l'utilizzo cronico di PPI è associato ad un rischio aumentato di frattura d'anca, soprattutto in donne con anamnesi positiva di fumo.

Il fumo inibisce l'assorbimento di calcio, per cui fumo e PPI potrebbero avere un effetto sinergico sul rischio di frattura, mediato dal mancato assorbimento di calcio. Inoltre, studi sperimentali hanno ipotizzato che sia i PPI sia il fumo influenzino la funzione osteoclastica, suggerendo un condiviso effetto negativo sul rimodellamento osseo. Futuri studi sperimentali o ulteriori analisi di altre coorti dovrebbero esaminare l'esposizione congiunta a PPI e fumo.

### Limitazioni ammesse dagli autori

Non si hanno informazioni circa l'utilizzo di PPI prima del 2000; tuttavia, la prevalenza d'uso nel 2000 era bassa (6.7%) ed è progressivamente aumentata fino al 2008. Pertanto, l'utilizzo dei PPI prima del 2000 era probabilmente estremamente basso.

Non si hanno informazioni specifiche sul tipo o brand dei PPI e sulle dosi utilizzate.

L'informazione circa la frattura d'anca è autoportata e non confermata da dati medici registrati.

Non si hanno informazioni circa la densità minerale ossea, ma studi precedenti non hanno dimostrato una relazione tra utilizzo di PPI e modificazioni della densità minerale ossea.

Si tratta di uno studio osservazionale e, pertanto, non si possono escludere eventuali confondenti, anche se l'aggiustamento per i più importanti fattori di rischio per frattura d'anca precedentemente identificati non ha alterato i risultati in maniera significativa.

### Fonte:

Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. Khalili H., Huang Edward S et al.

BMJ 2012;344:e372 doi: 10.1136/bmj.e372 (Published 31 January 2012) Page 4 of 13



## Commento di Patrizia Iaccarino

Pur con tutti i limiti degli studi osservazionali, questo lavoro sembra confermare la relazione tra utilizzo cronico di PPI (rispetto a precedenti lavori in cui si evidenziava un aumento di rischio dopo 5 anni d'uso, in questo lavoro il tempo è ridotto a 2 anni) e frattura d'anca. Ma, il dato più interessante è la correlazione evidenziata con la condizione della donna di fumatrice. Se da successivi studi si confermerà tale tipo di associazione, sarà necessario tenerne conto nella valutazione individuale del rischio di frattura e/o anche nelle indicazioni alla pratica eventuale di un esame DEXA.

## Riferimenti

- <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4275>
- <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5426>
- <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5193>