

EFECTOS A LARGO PLAZO DE LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES

R.A. Bendezú-García¹, O. Patrón-Román¹, M. Lázaro- Sáez¹, J.F. Suárez-Crespo², J.L. Vega-Sáez³

¹Residentes de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas, Almería.

²Facultativo Especialista en Aparato Digestivo. Unidad de Patología Funcional. Hospital Torrecárdenas, Almería.

³Jefe del Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas, Almería.

Resumen

Desde su comercialización en los años 80, los inhibidores de bomba de protones (IBP) se han convertido en uno de los grupos farmacéuticos más prescritos alrededor del mundo, en gran medida por su potente efecto supresor en la producción de ácido gástrico y el buen perfil de seguridad mostrado. Todo esto ha conllevado a su sobreutilización y en muchos casos a su uso por largos periodos de tiempo, creciendo la sospecha de su relación con distintos efectos indeseables que incluyen la malaabsorción de vitaminas hasta el adenocarcinoma gástrico y osteoporosis. El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia actual sobre la seguridad de este grupo de medicamentos.

Los tratamientos disponibles van encaminados a conseguir una correcta nutrición e hidratación del paciente así como lograr que estas se consigan de forma segura para el paciente.

Palabras clave:

Inhibidor de bomba de protones, tratamiento, osteoporosis, cáncer gástrico.

CORRESPONDENCIA

Rogger-Álvaro Bendezú-García
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas.
Paraje Torrecárdenas s/n, Almería, España. CP 04009

Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son prodrogas que paradójicamente requieren del ácido gástrico para su activación. Su transformación a una molécula sulfenamida, permite la fijación de forma irreversible a la ATPasa del canalículo secretor de la célula parietal con consiguiente inhibición de la secreción del ácido clorhídrico¹⁻⁵. Gracias a este potente efecto antisecretor gástrico es el tratamiento del reflujo gastroesofágico, enfermedad úlcera péptica, erradicación del *Helicobacter pylori* (Hp), reducción del riesgo de úlcera gástrica asociado a los AINES, dispepsia no ulcerosa y el síndrome de Zollinger-Ellison (Z-E). Los efectos adversos probados son pocos - en el orden del 1-5% - y no revisten mayor importancia, siendo los más frecuentes la cefalea, náuseas, estreñimiento y diarrea⁶⁻¹³, sin diferencia significativa entre los distintos IBP e incluso con el placebo⁷. Efectos adversos graves son raros e incluyen reportes de nefritis intersticial por omeprazol, hepatitis con omeprazol y lansoprazol¹⁴⁻¹⁶ y posibles alteraciones visuales con pantoprazol y omeprazol¹⁷⁻¹⁸. Últimamente los efectos adversos por el uso a largo plazo de los IBP han ganado la atención del mundo científico y muchos estudios se han enfocado en estudiar esta asociación, los cuales discutiremos en esta revisión.

Efectos adversos potenciales de los IBP

Vitamina B12

La vitamina B12 que ingerimos, normalmente va ligada a las proteínas y requiere del ácido gástrico para

liberarse y unirse a la proteína vinculante R. En el duodeno, gracias a la acción de las enzimas pancreáticas se liberará de ésta para viajar por el intestino delgado unida al factor intrínseco¹⁹ y finalmente absorberse²⁰ en el íleon terminal. Es posible, que la hipoclorhidria inducida por el IBP interfiera en la actividad proteolítica del ácido gástrico^{19,21, 24} o favorezca un sobrecrecimiento bacteriano intestinal^{25,27}, en ambos casos, disminuyendo la absorción de la vitamina B12.

Los estudios realizados para demostrar la repercusión clínica del uso de IBP y la vitamina B12 han tenido resultados discordantes. Koop²⁰ en 1992 publicó una serie de casos donde midió los valores séricos de vitamina B12 en pacientes que habían recibido omeprazol durante 6-48 meses sin observar alteración en sus niveles. En otro estudio transversal que incluyó 125 pacientes en tratamiento "crónico" con IBP no reportó diferencias significativas en los niveles de B12 al compararlo con el de sus acompañantes²⁸. Sin embargo otro estudio, usando voluntarios sanos que se sometieron a un test de Schilling antes y después de iniciar un ciclo de 2 semanas con omeprazol en distintas dosis, concluyó que la absorción estuvo disminuida luego del tratamiento con IBP y que ésta fue mayor a mayor dosis del fármaco²⁹. En una cohorte prospectiva de 131 pacientes con Sd. Zollinger-Ellison (Z-E) que recibieron IBP de forma crónica, los niveles séricos de vitamina B12 disminuyeron significativamente en un periodo aproximado de 4,5 años³⁰. La evidencia actual acerca de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes que reciben de forma crónica IBP está basada en estudios retrospectivos no randomizados, por lo que con la información actual no es posible establecer de forma definitiva esta relación, más estudios deberían llevarse a cabo para esclarecer este punto.

Hierro

La absorción del hierro no-hem de la dieta aumenta de forma considerable en presencia del ácido gástrico³¹. Varios estudios clínicos sugieren que la hiposecreción ácida gástrica mantenida por mucho tiempo podría producir una malabsorción del hierro, tal como se ha reportado en pacientes con aclorhidria, resección gástrica, vagotomía o gastritis atrófica, condiciones caracterizadas por la disminución de la acidez en el estómago³². En un grupo de pacientes con el Sd. Z-E y que recibieron IBP durante aproximadamente 6 años no se encontraron disminuidos los depósitos de Fe ni hubo déficit de Fe³³. Estos resultados sugieren que el déficit de Fe en pacientes con IBP es un posible efecto teórico, pero que en la práctica no ha sido probado⁶.

Calcio y Osteoporosis

La posible relación entre los IBP y el calcio y por consiguiente la osteoporosis es recientemente motivo de estudio en el medio científico, sin a la fecha tener una respuesta concluyente a pesar de las posibilidades teóricas planteadas.

Las sales de calcio provenientes de la dieta requieren de un medio ácido, como el gástrico para facilitar la liberación del calcio³⁴. En un medio con pH de 1 su desintegración y disolución es del 96%, disminuyendo significativamente

a un 23% en medios con pH de 6.135. Por lo tanto una hipoclorhidria significativa podría teóricamente causar malabsorción del calcio al no permitir su liberación. Este efecto ha sido observado en modelos experimentales con animales³⁶. Sin embargo, como contraparte también se ha sugerido, el efecto de los IBP sobre la actividad osteoclástica vacuolar, favoreciendo una disminución de la resorción ósea^{37, 38}.

El efecto que los IBP tendrían sobre el hueso y la posibilidad de osteoporosis sería un proceso complejo debido a los múltiples eventos que podrían suceder, es así que podemos resaltar:

- la supresión ácida gástrica ocasionaría una disminución en la absorción del calcio y de la vitamina B12, eventos relacionados con una reducción de la masa ósea.

- la gastrina, no sólo tiene un efecto local sobre la mucosa gástrica, sino que puede estimular a las glándulas paratiroides, la cual en modelos animales se ha relacionado con una reducción mineral ósea, al aumentar los niveles de la parathormona^{39,41}.

- la vitamina B12, relacionada a la actividad osteoclástica y formación ósea^{42,45}, en pacientes que presentan niveles discretamente disminuidos tienen 4.5 veces más riesgo de tener osteoporosis en comparación a los que tienen valores normales⁴². Además su déficit puede inducir a hiperhomocisteinemia, incrementando así el riesgo de fractura.

Muchos estudios epidemiológicos recientemente han asociado el tratamiento con IBP y el riesgo de fracturas osteoporóticas^{46,49}, uno de los más importantes fue el realizado en el Reino Unido, donde usando la base de datos United Kingdom General Practice Research Database (UK GPRD) concluyeron que los pacientes mayores de 50 años en tratamiento con IBP durante más de un año tenían un riesgo incrementado del 44% en tener fractura de cadera y que el riesgo se incrementaba en relación a la dosis⁴⁷. Similares resultados se concluyeron en un estudio danés donde se valoró a toda su población y se observó un incremento moderado en el riesgo de fractura osteoporótica⁴⁶. El problema de los estudios presentados son los potenciales factores de confusión que presentan a pesar de los ajustes que se hacen para evitarlos, por lo que es necesaria la realización de estudios observacionales prospectivos para confirmar esta causalidad. Sin embargo ante la evidencia de los últimos años, la FDA envió una alerta a los médicos e instruyó a los fabricantes de estos medicamentos, acerca del riesgo posible de fracturas con los IBP basándose en los resultados de siete estudios poblacionales.

Infecciones

El ácido gástrico actúa como una barrera que impide que las bacterias colonicen el tracto digestivo alto y puede también influir en la composición de la flora intestinal normal. Por lo tanto, la hipoclorhidria inducida por los IBP

puede llevar a infecciones respiratorias, a través del reflujo o paso de las bacterias entéricas o incluso por permitir la viabilidad de gérmenes que hayan sido ingeridos. Además, en modelos in vitro se ha visto que pueden interferir en la función de los neutrófilos incrementando el riesgo de una infección bacteriana⁵⁰. Las enfermedades que han sido relacionadas al uso de IBP son:

- Neumonía, tanto la adquirida en la comunidad como la nosocomial
- Colitis por *Clostridium difficile*
- Infecciones intestinales

Neumonía

El riesgo potencial de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en pacientes en tratamiento con IBP ha sido objeto de varios estudios a su vez polémicos por sus distintos resultados. Laheij et al en un estudio poblacional caso-control que incluyó 300000 individuos, concluyó que la tasa de incidencia de NAC en pacientes sin tratamiento supresor gástrico fue de 0.6 por 100 habitantes, a diferencia de los que se encontraban recibiendo medicación que fue de 2.45, además encontró que el riesgo relativo para NAC en personas que recibían IBP, comparadas con las que lo habían suspendido fue de 1.89⁵¹. Un estudio usando la información del UK GPRD no asoció un riesgo incrementado de NAC en personas en tratamiento con IBP⁵². Ambos estudios, así como otros que han estudiado este fenómeno no permiten demostrar el riesgo real de infecciones respiratorias en relación al consumo de IBP tanto por el diseño retrospectivo empleado o los factores de confusión de difícil manejo.

En el caso de la neumonía intrahospitalaria (NIH) hay información importante recogida de estudios prospectivos realizados en pacientes con IBP para profilaxis de hemorragia digestiva por estrés, donde se observó que el uso de supresores gástricos se relacionaba con un incremento de NIH, sugiriendo que estos podrían ser un factor de riesgo para las infecciones respiratorias. Estas conclusiones también se aplicarían a los antihistamínicos H2 como la ranitidina⁵³. Los hallazgos de estos estudios son basados en investigaciones cuyo objetivo final no era medir el riesgo de infecciones respiratorias y además incluyeron un pequeño número de participantes, por lo tanto conclusiones definitivas no se pueden obtener y es necesario la realización de más estudios para esclarecer esta relación.

Colitis por *Clostridium difficile*

El *Clostridium difficile* (Cd) es un bacilo Gram positivo cuyo ingreso en el ser humano lo realiza a través de la vía oral. Su forma vegetativa es eliminada al entrar en contacto con el ácido gástrico, mas no en su forma esporulada. En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones por Cd de forma paralela al aumento de la prescripción de los IBP⁵⁴, sin estar a la fecha comprobado el papel real de estos medicamentos. Un estudio poblacional caso-control realizado en Reino Unido y que incluyó 1672 casos, estableció que existía un incremento en el riesgo de adquirir una infección por Cd (OR de 2.9)⁵⁴. Otros estudios

observacionales y metanálisis también han asociado un incremento de 2-3 veces en el riesgo de adquirir infección por el Cd en personas que toman IBP⁵⁵⁻⁵⁷, sin embargo otros estudios no han podido confirmar esta relación como el realizado por Shah et al quien encontró un mayor riesgo de infección por Cd sólo en los pacientes con tratamiento antibiótico, sonda enteral post-pilórica o con hipoalbuminemia⁵⁷. Las conclusiones al respecto del riesgo de infecciones por Cd en relación al IBP son controvertidas y los mecanismos por los que estos medicamentos favorecerían las infecciones por el Cd son poco claras.

Infecciones entéricas

Como habíamos mencionado, la acidez gástrica constituye uno de los más importantes mecanismos de defensa y situaciones de hipoclorhidria están asociados con la colonización del tracto digestivo alto⁵⁸ y riesgo de infecciones entéricas⁵⁹. Un meta-análisis reciente identificó 6 estudios que investigaron esta asociación demostrando un mayor incremento en el riesgo de infección en los pacientes con IBP (OR: 3.3) sobre los que recibieron antagonistas H2 (OR: 2.03). Los gérmenes evaluados fueron: *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *C. difficile* y *Shigella*⁵⁶.

Tumores benignos y malignos

Pólipos fúndicos

Son los pólipos gástricos más comunes, estando presentes hasta en el 1.9% de la población general y el 84% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF)⁶. Se consideran como lesiones benignas y los casos de displasia grave o de adenocarcinoma gástrico han sido excepcionales y se han visto en el contexto de pacientes con PAF⁶⁸. La asociación de estos pólipos con el uso prolongado de IBP ha sido objeto de debate desde hace muchos años. Un estudio caso-control que incluyó 599 pacientes encontró un riesgo incrementado de pólipos fúndicos en pacientes con IBP por más de un año (OR 2.2; IC95%, 1.3-3.8) al compararlo con quienes lo usaron por menor tiempo (OR 1; IC95%, 0.5-1.8)⁶⁹. La causa exacta de los pólipos fúndicos se desconoce⁷⁰ y su asociación con los IBP es poco clara debido a que su incidencia e historia natural están pobremente caracterizadas⁴⁷.

Tumores carcinoides

La gastrina tiene capacidad de estimular el crecimiento del tejido no sólo gástrico, sino también de la mucosa colónica o del páncreas^{60,65}. Una supresión ácida importante lleva a la hipergastrinemia en casi todos los pacientes⁶⁷. En ratones transgénicos, que expresaban una forma mutante del APC, la hipergastrinemia inducida por el omeprazol incrementó la tasa de proliferación de las células adenomatosas y una disminución significativa del tiempo de supervivencia⁶⁶, además en ratas la supresión ácida produce hiperplasia de las células enterocromafín-like (CE-like), lo cual puede llevar a la formación de un tumor carcinóide gástrico⁶. Sin embargo este fenómeno

no ha sido observado en otras especies. En humanos, la hiperplasia de las CE-like es observada en el 10-30% de los usuarios crónicos de IBP, sin embargo nunca ha sido descrita la presencia de displasia o carcinoma invasivo⁶.

Adenocarcinoma gástrico

La colonización del *Helicobacter pylori* (Hp) en el cuerpo gástrico ocasionaría una gastritis de cuerpo, que junto a la atrofia gástrica se ha relacionado al cáncer de estómago en algunos estudios publicados^{71,72}. Los IBP podrían influir sobre la localización y severidad de la gastritis por Hp además de acelerar la pérdida de las glándulas del cuerpo gástrico, sin embargo en la actualidad no hay evidencia que este efecto de los IBP incremente el riesgo de cáncer gástrico⁶. En todo caso, la erradicación del Hp puede parcialmente prevenir y revertir estos efectos por tal motivo en el año 2005, el consenso de Maastricht recomendó la erradicación del Hp en pacientes que requerirán de los IBP por largo tiempo⁶. Los cohortes realizados en personas en tratamiento prolongado con IBP no proveen de información sobre el cáncer gástrico pues no se consideraba a este como objetivo final del estudio, además estos trabajos publicados carecen del poder estadístico suficiente tanto por el número de participantes como por el periodo de seguimiento⁶.

Adenocarcinoma de colon

Thorburn et al, en un estudio epidemiológico con 128992 participantes objetivaron un incremento en el riesgo de neoplasia colónica en relación a niveles altos de gastrina⁷³ sin embargo otros estudios poblacionales, realizados recientemente y que se enfocaron en determinar el riesgo de neoplasia colónica, no han podido demostrar un incremento en el riesgo^{74,76}.

Conclusiones

La mayoría de revisiones y opiniones de expertos coinciden en que los IBP son fármacos altamente efectivos en reducir la acidez gástrica y con gran margen de seguridad. A pesar de que su uso se ha relacionado a distintos efectos indeseables, casi todas las conclusiones provienen de estudios observacionales que son susceptibles a tener sesgos y factores de confusión, es por lo tanto necesario la realización de estudios prospectivos, randomizados y controlados para confirmar la relación entre los efectos anteriormente expuestos y el uso prolongado del IBP. Es muy importante recordar que todos los fármacos conllevan riesgos y que deberían de ser prescritos cuando exista una indicación clínica adecuada con lo cual minimizaremos un uso innecesario e inapropiado reduciendo los riesgos asociados y costes al sistema público de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:935-951.
2. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:642-653.
3. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528-534
4. Sachs G, Shin JM, Briving C, et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
5. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Suppl 2):2-8.
6. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2009;122(10): 896-903.
7. Denis et al. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitor Drugs: Clues and Conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(6):624-631.
8. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 404-430.
9. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22438-22446.
10. Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500.
11. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-668.
12. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-482
13. Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 91-132.
14. Koury SI, Stone CK, La Charité DD. Omeprazole and the development of acute hepatitis. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 467-469
15. Viana de Miguel C, Alvarez García M, Sánchez Sánchez A, Carvajal García-Pando A. [Lansoprazole-induced hepatitis] *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 599
16. Yip D, Kovac S, Jardine M, Horvath J, Findlay M. Omeprazole-induced interstitial nephritis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 450-452
17. Schönhöfer PS, Werner B, Träger U. Ocular damage associated with proton pump inhibitors. *BMJ* 1997; 314: 1805
18. García Rodríguez LA, Mannino S, Wallander MA, Lindblom B. A cohort study of the ocular safety of anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 213-216
19. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;188:1-7.
20. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:288-292.
21. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption.[see comment]. *J Am Coll Nutr* 1994;13:584-591.

22. Doscherholmen A, Swaim WR. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973;64:913–919.
23. Dutta SK. Vitamin B12 malabsorption and omeprazole therapy-[comment][erratum appears in *J Am Coll Nutr* 1995 Jun;14(3):218]. *J Am Coll Nutr* 1994;13:544–545.
24. King CE, Leibach J, Toskes PP. Clinically significant vitamin B12 deficiency secondary to malabsorption of protein-bound vitamin B12. *Dig Dis Sci* 1979;24:397–402.
25. Suter PM, Golner BB, Goldin BR, et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:1039–1045.
26. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996;39:54–59.
27. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:99–104.
28. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491–497.
29. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211–215.
30. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422–430.
31. Conrad ME, Schade SG. Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology*. 1968;55:35–45.
32. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6:399–406.
33. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83–98.
34. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987;317:532–536.
35. Carr CJ, Shangraw RF. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *Am Pharm* 1987;2:49–50.
36. Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol* 1998;44:473–481.
37. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H,K(1)-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21–25.
38. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H-K-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986;38:123–125.
39. Grimelius L, Johansson H, Lundqvist G, et al. The parathyroid glands in experimentally induced hypergastrinemia in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:739–744.
40. Gagnemo-Persson R, Hakanson R, Sundler F, et al. Growth of the parathyroid glands in omeprazole-treated chickens. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:493–497.
41. Gagnemo-Persson R, Samuelsson A, et al. Chicken parathyroid hormone gene expression in response to gastrin, omeprazole, ergocalciferol, and restricted food intake. *Calcif Tissue Int* 1997;61:210–215.
42. Dhonukshe-Rutten RA, Lips M, de Jong N, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 2003; 133:801–807.
43. Carmel R, Lau KH, Baylink DJ, et al. Cobalamin and osteoblast-specific proteins. *N Engl J Med* 1988;319:70–75.
44. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, et al. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study [see comment]. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004;89:1217–1221.
45. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:152–158.
46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine h(2) receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83.
47. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296: 2947–2953.
48. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures [see comment]. *CMAJ* 2008;179:319–326.
49. De Vries F, Cooper A, Logan R, et al. Fracture risk in patients receiving concomitant bisphosphonate and acid-suppressive medication or bisphosphonates alone. *Osteoporosis Int* 2007;18:S261.
50. Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut* 1992;33:617–621.
51. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs.[see comment]. *JAMA* 2004;292:1955–1960.
52. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX, et al. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391–398.
53. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2000; 321:1103–1106.
54. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, et al. Use of Gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired Clostridium difficile-Associated Disease. *JAMA*. 2005;294:2989–2995.
55. Dial S, Delaney JAC, Schneider V, et al. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745–748.
56. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–2056; quiz 2057.
57. Shah S, Lewis A, Leopold D, et al. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM*. 2000;93:175–181.
58. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine. *Gut*. 1996;39:54–59.
59. Yang Y-X, Metz D. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115–1127.
60. Miyake A, Mochizuki S, Kawashima H. Characterization of cloned human cholecystokinin-B receptor as a gastrin receptor. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1339–1343.
61. Guo YS, Townsend CM Jr. Role of gastrointestinal hormones in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:276–285.

62. McWilliams DF, Watson SA, Crosbee DM, et al. Coexpression of gastrin and gastrin receptors (CCK-B and delta CCK-B) in gastrointestinal tumour cell lines. *Gut* 1998;42:795-798.
63. Smith JP, Stanley WB, Verderame MF, et al. The functional significance of the cholecystokinin-C (CCK-C) receptor in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;29:271-277.
64. Seva C, Dickinson C, Yamada T. Growth-promoting effects of glycine-extended progastrin. *Science* 1994;265:410-412.
65. Kochman ML, DelValle J, Dickinson CJ, et al. Post-translation processing of gastrin in neoplastic human colonic tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:1165-1169.
66. Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APCMin-/+Mouse model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2001;61:625-631.
67. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:966-973.
68. Jalving M, Koornstra JJ, Gotz JM, et al. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1229-1233.
69. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1341-1348.
70. Jalving M, Koornstra JJ, Boersma-van Ek W, et al. Dysplasia in fundic gland polyps is associated with nuclear beta-catenin expression and relatively high cell turnover rates. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:916-922.
71. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006; 55:1217-1221.
72. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784-789.
73. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:275-280.
74. Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748-754.
75. van Soest EM, van Rossum LGM, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:966-973.
76. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, casecontrol study. *Gastroenterology* 2007;133:755-760.