

اثر مترونیدازول در کاهش سطح لیپیدهای خون: مطالعه مروری منظم و متآنالیز

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۴/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۲/۳۰

زمینه و هدف: مطالعات اثر داروی مترونیدازول در کاهش سطح لیپیدهای خون را به صورت متفاوت گزارش کرده‌اند، پژوهش کنونی با هدف برآورد کلی اثر مترونیدازول در کاهش سطح چربی خون انجام شد.

روش بررسی: بر اساس پایگاه‌های SID, Magiran, ISI, Iranmedex, Scopus, Pubmed، مقالاتی که اثر مترونیدازول را بر روی چربی‌های خون تا پایان اسفند ۱۳۹۳ ارزیابی کرده بودند، بررسی شدند، داده‌ها با روش متآنالیز و Stata, ver. 11.1 (College Station, TX, USA)، تحلیل شدند.

یافته‌ها: در ۱۰ مطالعه تعداد ۲۹۲ نمونه، درصد کاهش کلسترول 11% ($95\text{CI}: 6\% - 16\%$)، تری‌گلیسرید 14% ($24\% - 4\%$)، 95CI و لیپوپروتئین تراکم پایین 8% ($95\text{CI}: 1\% - 15\%$) برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار بود ($P=0/001$) و درصد افزایش لیپوپروتئین تراکم بالا، 1% ($95\text{CI}: -1\% - 2\%$) و از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/08$).

نتیجه‌گیری: مترونیدازول باعث کاهش درصد کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین تراکم پایین می‌شود، اما تاثیر معناداری بر درصد افزایش لیپوپروتئین تراکم بالا ندارد.

کلمات کلیدی: مترونیدازول، چربی خون، متآنالیز

بهزاد جعفری نیا^{۱،۲}، علی دل‌پیشه^۲
ابوذر سلیمانی^۳، کوروش سایه میری^{۳*}
۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۲- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۳- گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب‌های روانی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

* نویسنده مسئول: ایلام، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب‌های روانی اجتماعی
تلفن: ۰۸۴۱-۲۲۲۷۱۰۳
E-mail: saychmiri@razi.tums.ac.ir

مقدمه

اسهال و دردهای کرامپی شکم را سبب می‌شوند.^۴ مترونیدازول یک داروی رایج ضد میکروبی و ضد انگلی است^۵ که در درمان عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند *انتامبا هیستولیتیکا* و گروهی از باکتری‌های بی‌هوایی موثر است.^۶ در برخی از درمان‌های کوتاه‌مدت با مترونیدازول مشخص شده که کلسترول و تری‌گلیسرید کاهش می‌یابد،^۷ با توجه به متابولیسم مناسب آن در کبد و رسیدن به سطح سرمی مطلوب در زمان کوتاه می‌تواند در کاهش سطح لیپیدهای خون در بیماران هیپرلیپیدمی برای کوتاه‌مدت موثر باشد. با وجود نحوه تاثیر مناسب آن در برخی از کارآزمایی‌های بالینی، مطالعه متآنالیز تاکنون صورت نگرفته است، هدف این مطالعه مشخص شدن اثر کلی مترونیدازول بر چربی‌های خون می‌باشد که آگاهی مجریان خدمات بهداشت و درمان به‌منظور به‌کارگیری در اقدامات بالینی می‌تواند حایز اهمیت باشد.

بیماری‌های قلبی-عروقی نخستین علت مرگ در بسیاری از کشورها و از جمله کشور ما می‌باشند، ارتباط شناخته‌شده‌ای میان غلظت لیپیدهای سرمی و بروز ضایعات آترواسکلروز مطرح است.^۱ به طوری که ۲۵٪ کاهش در غلظت کلسترول، بروز حوادث کرونری را نزدیک به ۵۰٪ می‌کاهد.^۲ کنترل چربی‌های خون به‌خصوص لیپوپروتئین با تراکم پایین می‌تواند باعث کاهش ایسکمیک گردد. با افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی کاهش می‌یابد و یک عامل محافظت‌کننده می‌باشد.^۳ در حال حاضر گروه‌های مختلف دارویی برای کاهش هیپرلیپیدمی مورد استفاده قرار می‌گیرد که دارای عوارض گوارشی چون سوءهاضمه، نفخ، بیوست،

روش بررسی

از مصرف داروی مترونیدازول به صورت احتمال توزیع دوجمله‌ای در نظر گرفته شد و واریانس آن از طریق توزیع دوجمله‌ای محاسبه شد. ناهمگنی مطالعات با استفاده از آزمون Q و شاخص I2 انجام شد. با توجه به ناهمگنی مطالعات از مدل اثرات تصادفی برای ترکیب نتایج مطالعات با هم استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata, ver. 11.1 (College Station, TX, USA) آنالیز شدند. سطح معناداری ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد افراد شرکت‌کننده در ۱۰ مطالعه مورد بررسی، ۲۹۲ نفر بودند، مشخصات مطالعات واجد معیارهای ورود به متآنالیز ارائه شد (جدول ۱). از کل مطالعه‌های مورد بررسی، در ۹ مطالعه (۲۸۶ نفر) درصد کاهش کلی کلسترول پس از مصرف داروی مترونیدازول ۱۱٪ (۹۵٪ CI: ۶٪-۱۶٪) برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار بود ($P = 0.001$) و در هفت مطالعه (۲۶۱ نفر) درصد کاهش کلی تری‌گلیسرید ۱۴٪ (۹۵٪ CI: ۴٪-۲۴٪) برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار بود ($P = 0.002$) و در پنج مطالعه (۱۰۵ نفر) درصد کاهش کلی لیپوپروتئین تراکم پایین ۸٪ (۹۵٪ CI: ۱٪-۱۵٪) برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار بود ($P = 0.001$).

پژوهش کنونی، مرور سیستماتیک تمام مقالات موجود که اثر مترونیدازول را بر روی چربی‌های خون ارزیابی کرده بودند، از بانک‌های داده‌ی SID, Magiran, ISI, Iranmedex, Pubmed, Scopus با استفاده از واژه‌های کلیدی مترونیدازول، چربی خون، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین تراکم بالا، لیپوپروتئین تراکم پایین و ترکیبی از آن‌ها مورد جستجو قرار گرفتند، معیارهای انتخاب شامل تمام مقالاتی که اثر مترونیدازول را بر روی چربی خون مورد ارزیابی قرار داده بودند، بدون محدودیت تا پایان سال ۱۳۹۳ وارد مطالعه شدند. مطالعاتی که امکان دسترسی به متن وجود نداشت از مطالعه حذف گردیدند. جستجو توسط سه نفر پژوهشگر به صورت مستقل انجام گرفت، ۱۸ مطالعه یافت شد که سه مقاله، متنی یافت نشد و پنج مقاله دیگر به دلیل تکراری بودن، حذف گردیدند، در نهایت ۱۰ مقاله وارد فرآیند مرور سیستماتیک گردید. استخراج داده‌ها با استفاده از چک‌لیست شامل: نام پژوهشگر، سال پژوهش، نوع مطالعه، حجم نمونه، مقدار داروی مصرفی، سن افراد، طول مدت درمان، درصد تغییرات چربی‌های خون پس از مصرف داروی مترونیدازول و مکان انجام گرفت. در هر مطالعه، درصد تغییرات مقادیر چربی‌های خون پیش و پس

جدول ۱: داده‌های مطالعات وارد شده به مرحله‌ی متآنالیز

پژوهشگر	مکان مطالعه	سال	حجم نمونه	مقدار داروی مصرفی (میلی‌گرم در روز)	مدت درمان (روز)	کاهش کلسترول	کاهش تری‌گلیسرید	کاهش لیپوپروتئین با تراکم پایین	افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا
Sarmadian ⁴	ایران، اراک	۲۰۰۸	۵۰	۵۰۰	۱۰	۰/۰۸۱۰	۰/۲۲۰	۰/۰۳۹۰	۰/۱۳۶
Shamkhani ¹⁰	ایران، رشت	۲۰۰۱	۳۰	۷۵۰	۱۴	۰/۱۴۶	۰/۰۲۰	۰/۱۹۱	۰/۰۲۸
Bergmann ⁷	آلمان، بن	۱۹۸۵	۵	۴۰۰	۲۱	۰/۱۳۰	۰	۰/۲۱۰	۰
Dehghan ²	ایران، اردبیل	۲۰۰۵	۱۵۰	۷۵۰	۱۴	۰/۱۶۰	۰/۲۵۰	-	۰
Davis ⁹	آمریکا، کالیفرنیا	۱۹۸۳	۶	۷۵۰	۷	-	-	-	-
Bergman ⁷	آلمان، بن	۱۹۸۵	۵	۸۰۰	۳۶۵	۰/۲۰۰	-	-	-
Betti ¹¹	ایتالیا	۱۹۸۷	۱۰	۷۵۰	۱۴	۰/۰۱۸	۰/۲۲۰	۰/۰۲۰	۰/۱۲۰
Ducobu ¹²	کره جنوبی	۱۹۸۵	۲۰	۱۵۰۰	۷	۰	-	-	-

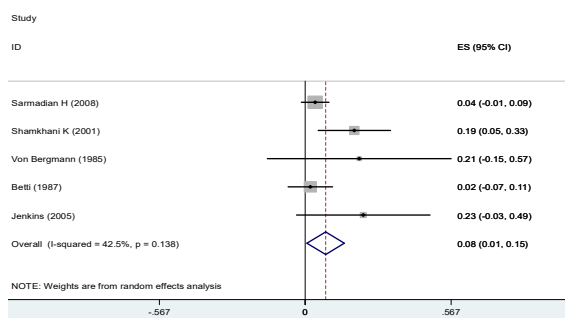
- (خط تیره) به معنای فقدان گزارش در مطالعه، در مورد متغیر مربوطه است.

مدت استفاده از دارو، به احتمال دلیل اصلی تفاوت درصد کاهش کلسترول در مطالعات مختلف می‌باشد. همچنین در پژوهش کنونی درصد کاهش تری‌گلیسرید ۱۴٪ برآورد گردید، در مطالعات مختلف درصدهای مختلفی گزارش شده است (جدول ۱) به طوری که بیشترین کاهش در مطالعه Dehghan ۲۵٪ و کمترین کاهش مربوط به مطالعه Sarmadian ۲۲٪ گزارش شده که به احتمال دلیل این تفاوت این است که در مطالعه Dehghan دوز مصرفی دارو و مدت درمان بیشتر بوده است. در این مطالعه درصد کاهش لیپوپروتئین با تراکم پایین، ۸٪ برآورد گردید، که بیشترین کاهش معنادار از لحاظ آماری مربوط به مطالعه Shamkhani ۱۹٪ گزارش شد.

در پژوهش کنونی درصد افزایش لیپوپروتئین با تراکم بالا، ۱٪ برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار نبود، در بیشتر مطالعات انجام گرفته لیپوپروتئین با تراکم بالا، از لحاظ آماری تغییر معناداری حاصل نشده است، به جز مطالعه Sarmadian که به طور تقریبی افزایش ۱۴٪ گزارش شده است. از محدودیت‌های پژوهش کنونی، این بود که برخی از مطالعات هیچ‌گونه داده‌ای از تاثیر مترونیدازول بر یک یا چند نوع از چربی‌های خون گزارش نداده بودند (جدول ۱). همچنین در برخی از موارد متن کامل مقاله یافت نگردید. پیشنهاد می‌گردد که این دارو با توجه به عوارض جانبی کمتر و قیمت پایین در هایپرلیپیدمی استفاده گردد در این پژوهش مشخص گردید. داروی مترونیدازول باعث کاهش درصد کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین تراکم پایین می‌شود که از لحاظ آماری معنادار بود، اما تاثیر معناداری بر درصد افزایش لیپوپروتئین تراکم بالا نداشت. سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "اثر مترونیدازول در کاهش سطح لیپیدهای خون" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایلام در سال ۱۳۹۳ با کد ۹۰۹۶۹۲ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایلام اجرا شده است.

References

- Mirmiran P, Azad Bakht L, Esmailzadeh A. Predictors of cardiovascular risk factors in adults from Tehran. *RJMS* 2004;10(37):789-97.
- Dehghan M, Dehghanan R. Metronidazole effect on lowering blood plasma lipids level of Iranian hyperlipidemic patients. *Cardiology* 2005;1(3):210-15.



نمودار ۱: برآورد درصد کاهش لیپوپروتئین با تراکم پایین در مطالعات مورد بررسی

(نمودار ۱) و همچنین در شش مطالعه (۲۵۵ نفر) درصد افزایش کلی لیپوپروتئین تراکم بالا ۱٪ (۹۵٪ CI: -۱٪-۲٪) برآورد گردید که از لحاظ آماری معنادار نبود.

بحث

داروی مترونیدازول هرچند یک آنتی‌بیوتیک محسوب می‌شود ولی اثرات ضد هایپرلیپیدمیک آن در برخی مطالعات پراکنده بررسی شده است.^۸ Davis و همکاران نشان دادند که با استفاده از مترونیدازول، کلسترول و تری‌گلیسرید به طور معناداری کاهش یافته است.^۹ در مطالعه Shamkhani، درصد کلسترول خون، ۱۴/۶٪ و لیپوپروتئین با تراکم پایین، ۱۹/۱٪ کاهش یافت.^{۱۰} در پژوهش کنونی، درصد کاهش کلسترول پس از مصرف داروی مترونیدازول ۱۱٪ برآورد گردید، در مطالعات مختلف درصدهای متفاوتی گزارش شده است، به طوری که بیشترین کاهش در مطالعه Dehghan ۱۶٪ و کمترین کاهش در مطالعه Sarmadian ۸٪ گزارش شد.^{۱۱} با توجه به تاثیر دوز مصرفی دارو و همچنین

3. Taghadosi M, Fath-Gharib B.J, Piroozmand A. comparing the effect of lovastatin and exercise on serum lipid profile in hyperlipidemic patients. *Int J Med Biomed Res* 2013;2(1):18-22.
4. Sarmadian H, Zarinfar N, Fani A, Mousavi FM, Didgar F, Khaki M, et al. Effect of metronidazole on amount of blood's lipids of hyperlipidemia people. *Arak Univ Med Sci J* 2008;11(3):63-9.
5. Singh S, Das Roy L, Giri S. Curcumin protects metronidazole and X-ray induced cytotoxicity and oxidative stress in male germ cells in mice. *Prague Med Rep* 2013;114(2):92-102.
6. Sekhvat L, Tabatabaai A. Intravaginal metronidazole for the prevention of post-cesarean endometritis. *J Isfahan Med School* 2009;27(92):30-6.
7. von Bergmann K, Streicher U, Leiss O, Jensen C, Gugler R. Serum-cholesterol-lowering effect of metronidazole and possible mechanisms of action. *Klinische Wochenschrift* 1985;63(6):279-81.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Hamidi M, Vidgen E, Faulkner D, Parker T, et al. Effect of antibiotics as cholesterol-lowering agents. *Metabolism* 2005;54(1):103-12.
9. Davis JL, Schultz TA, Mosley CA. Metronidazole lowers serum lipids. *Ann Intern Med* 1983;99(1):43-4.
10. Shamkhani K, Azarpira M, Akbar M.H. A Study of hypolipidemic effect of Metronidazole. *Acta Med Iran* 2001;39(3):141-6.
11. Betti R, Palvarini M, Marmini A, Gendarini P, Cattaneo M. Metronidazole in hyperlipidemic subjects. *Panminerva Med* 1987;29(1):79-81.
12. Ducobu J, Fontaine C. Metronidazole and serum lipids. *Acta Clin Belg* 1985;40(4):261-2.

Archive of SID

The effect of metronidazole on reducing blood lipids: a systematic review and meta-analysis

Abstract

Received: 22 Jun. 2015 Revised: 13 May 2016 Accepted: 18 May 2016 Available online: 19 May 2016

Behzad Jafarinia M.Sc.^{1,2}
Ali Delpisheh Ph.D., PostDoc²
Aboozar Soleimany M.Sc.²
Kourosh Sayehmiri Ph.D.^{3*}

1- Student Research Committee,
Ilam University of Medical Sciences,
Ilam, Iran.

2- Department of Epidemiology,
Health School, Ilam University of
Medical Sciences, Ilam, Iran.

3- Department of Biostatistics,
Psychosocial Injuries Research
Center, Medicine School, Ilam
University of Medical Sciences,
Ilam, Iran.

Background: Many studies have reported the effect of metronidazole on reducing blood lipids in different ways, but there is no comprehensive estimation about its effect. Therefore, this study aimed to determine the effect of metronidazole on reducing blood lipid by meta-analysis method.

Methods: This is a systematic review based on the reliable local and international websites including SID, Magiran, Iranmedex, ISI, Pubmed and Scopus. The keywords used for searching were metronidazole, blood lipid, cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL) and height density lipoprotein (HDL). All articles published until the end of March, 2015, about the effect of metronidazole on blood lipids reduction which met the inclusion criteria were reviewed. Three independent reviewers checked studies for quality and eligibility and finally extracted the data. The collected data were analyzed by meta-analysis method (random effects model) and by means of Stata, ver. 11.1 (College Station, TX, USA) with a significance level of less than 5%.

Results: In 10 researches, 292 people had been studied and after taking metronidazole, the calculated amount of reduction in blood lipids was 11% (95% CI: 6%-16%) for cholesterol, 14% (95% CI: 4%-24%) for triglyceride and 8% (95% CI: 1%-15%) for low density lipoprotein (LDL) which was statistically significant ($P=0.001$). The amount of increase in high density lipoprotein (HDL) was also calculated to be 1% (95% CI: 1%-2%) which was not statistically significant ($P=0.08$).

Conclusion: The results of this study showed that, using metronidazole leads to decrease in the amount of cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein (LDL) but it seems that it has not any effect on the increase in high density lipoprotein (HDL).

Keywords: cholesterol, hyperlipidemia, lipoproteins, metronidazole.

* Corresponding author: Department of
Biostatistics, Psychosocial Injuries
Research Center, Medicine School, Ilam
University of Medical Sciences, Ilam,
Iran, Mailbox: 69315-138
Tel: +98 841 2227103
E-mail: sayehmiri@razi.tums.ac.ir