ORIGINAL ARTICLE

Role of rs4149056 Polymorphism of SLCO1B1 Gene in Myopathy Caused by Atorvastatin in Cardiovascular Patients in West of Mazandaran Province

Mehrasa Ghanbari[1],
Saeed Abrotan[2],
Ebrahim Vosoughi[1],
Patrick Honarchian Masihi[1],
MohammadReza Katoozi[3],
Nematollah Ahangar[4]

[1]Doctor of Pharmacy, Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[2]Assistant Professor, Department of Cardiology, Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
[3]General Practitioner, Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[4]Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

(Received October 12, 2020 ; Accepted may 18, 2021)

Abstract

Background and purpose: Statins are among the most widely used drugs in treatment of cardiovascular diseases. Reducing the side effects of these drugs is of great importance in preventing treatment failure. The aim of this study was to investigate the role of rs4149056 polymorphism in statin-induced myopathy in patients with cardiovascular diseases in West of Mazandaran province, Iran.

Materials and methods: A descriptive cross-sectional study was carried out in 161 patients taking atorvastatin who attended Cardiovascular Clinic in Ramsar Imam Sajjad Hospital and Tonekabon Shahid Rajaee Hospital, 2017-2018. All patients were given atorvastatin at 40 mg daily for 8 weeks and all lipid markers and CPK enzyme levels as a measure of myopathy were measured. Then, the patients received atorvastatin at 20 mg for 4 weeks and all lipid markers were measured again. PCR-ARMS method was used to determine the distribution of rs4149056 polymorphism.

Results: According to findings, reducing the dose of atorvastatin caused significant differences in total cholesterol and LDL levels ($P<0.05$), but the mean of these changes was not significant between different genotypes ($P>0.05$). Drug dose change caused significant differences in levels of triglycerides in patients with TC genotype and HDL in patients with CC genotype ($P<0.05$). Moreover, in patients with CC genotype, the percentage of those with high levels of CPK was two times higher than patients with normal CPK.

Conclusion: Current study could be of help in predicting the incidence of myopathy in patients receiving statins and preventing the side effects of these drugs.

Keywords: statins, atorvastatin, myopathy, *SLCO1B1* gene, polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (197): 24-34 (Persian).

* **Corresponding Author: Nematollah Ahangar -** School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran (E-mail: dr.n.ahangar@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 197 خرداد سال 1400 (34-24)

نقش پلی‌مورفیسم rs4149056 ژن *SLCO1B1* در آسیب عضلانی ناشی از آتورواستاتین در بیماران قلبی عروقی ساکن غرب استان مازندران

مهرآسا قنبری[1]
سعید ابروتن[2]
ابراهیم وثوقی[1]
پاتریک هنرچیان مسیحی[1]
محمدرضا کاتوزی[3]
نعمت اله آهنگر[4]

چکیده

سابقه و هدف: استاتین ها یکی از پر مصرف ترین داروهای قلبی-عروقی هستند.کاهش عوارض جانبی این داروها در جلوگیری از شکست درمان اهمیت زیادی دارد. هدف از این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم rs4149056 ژن *SLCO1B1*، در بیماران مصرف‌کننده آتورواستاتین و ارتباط آن با وقوع میوپاتی در بیماران قلبی-عروقی ساکن غرب استان مازندران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: نوع مطالعه توصیفی-مقطعی و جمعیت مورد مطالعه شامل 161بیمار مصرف‌کننده آتورواستاتین بود، که در سال 1396 و 1397به درمانگاه قلب و عروق بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر و بیمارستان شهید رجایی تنکابن مراجعه کردند. کلیه بیماران آتورواستاتین با دوز 40 میلی‌گرم روزانه به مدت 8 هفته دریافت کردند و تمامی مارکرهای لیپیدی بیماران و نیز سطح آنزیم کراتین فسفو کیناز (CPK) به عنوان معیاری از میوپاتی پس از طی دوره درمانی اندازه‌گیری شد. بعد از 8 هفته، بیماران داروی آتورواستاتین را با دوز 20 میلی‌گرم دریافت کردند و مجددا تمامی مارکرهای فوق اندازه‌گیری شد. در بررسی تعیین پراکندگی پلی‌مورفیسم rs4149056 ژن *SLCO1B1* از روش ARMS-PCR استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش دوز داروی آتورواستاتین توانست در میزان کلسترول تام و LDL تفاوت معنی‌داری ایجاد کند($P<0/05$)، اما میانگین این تغییرات در بین ژنوتیپ‌های مختلف معنی‌دار نبوده است($P>0/05$). درخصوص تری‌گلیسرید، در بیماران با ژنوتیپ TC و در خصوص HDL در بیماران با ژنوتیپ CC، تغییر دوز دارو سبب ایجاد تفاوت‌های معنی‌دار شد شد($P<0/05$). علاوه بر این، در بیماران دارای ژنوتیپ CC، درصد بیماران با CPK بالا، 2 برابر بیماران با CPK نرمال بود.

استنتاج: نتایج مطالعه حاضر می‌تواند در پیش‌بینی بروز میوپاتی در بیماران دریافت‌کننده استاتین‌ها و جلوگیری از عوارض ناشی از آن‌ها نقش داشته باشد.

واژه های کلیدی: استاتین‌ها، آتورواستاتین، میوپاتی، ژن *SLCO1B1*، پلی‌مورفیسم rs4149056

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در آمریکا بوده به‌طوری که از هر پنج مرگ در این کشور، یک مرگ به علت بیماری‌های قلبی- عروقی است(1). داروهای مهارکننده آنزیمHMG-CoA Reductase

مولف مسئول: نعمت اله آهنگر- رشت: دانشگاه علوم پزشکی گیلان،دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی E-mail: n.ahangar@gums.ac.ir
1. دکترای داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
2. استادیار، گروه قلب و عروق، بیمارستان روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
3. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
4. دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
تاریخ دریافت : 1399/7/21 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/7/28 تاریخ تصویب : 1400/2/28

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

(استاتین‌ها) به‌طور وسیع در کاهش لیپید سرم، پیشگیری و درمان هایپرلیپیدمی و بیماری های عروق کرونر مورد استفاده قرار می‌گیرند(2). با وجود این‌که استاتین‌ها باعث کاهش قابل توجهی در خطر مرگ و میر بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شوند، به‌دلیل داشتن عوارضی بر سیستم عضلانی -اسکلتی در بیماران با ریسک بالا کم‌تر استفاده می‌شوند(3). به دنبال استفاده وسیع استاتین‌ها در کاهش لیپید خون، در افراد مختلف پاسخ‌های مختلفی مشاهده شده است(2) به طوری که در یک مطالعه فقط 18درصد از بیماران به LDL-cholesterol هدف دست یافتند(4). عوارض عضلانی استاتین‌ها در یک طیف وسیع می‌تواند از یک درد عضلانی ساده تا رابدومیولیز باشد. به گونه‌ای که عواقب کشنده ناشی از رابدومیولیز استاتین‌ها باعث قطع استفاده از سریواستاتین (cerivastatin) در سال 2001 گردید(5). به دلیل اثرگذاری این علائم بر زندگی بیماران که می‌تواند باعث کاهش دوز مصرفی و همچنین محروم ماندن آن‌ها از اثر حیات‌بخش این داروها شود، توجه به میوپاتی ناشی از استاتین‌ها اهمیت می‌یابد(6). این داروها از راه خوراکی مصرف شده و رسیدن آن به بافت هدف (کبد) بوسیله انتقال دهنده‌های روده‌ای و کبدی تسهیل می‌گردد(7). قوی‌ترین شاهدی که در حال حاضر برای توجیه پاتوفیزیولوژی عدم پاسخ به درمان و ایجاد میوپاتی ناشی از استاتین‌ها وجود دارد، مربوط به پلی‌مورفیسم ژن solute carrier organic anion transporter 1B1 (*SLCO1B1*) یا همان پروتئین انتقال‌دهنده anion-transporting polypeptide (*OATP1B1*) می‌باشد (10-8). چندین مطالعه نشان داده‌اند که *OATP1B1* به مقدار بسیار زیادی در سطح بازولترال (سینوزوئیدال) غشای سلول‌های کبدی بروز می‌کند(12،11). *OATP1B1* به عنوان انتقال‌دهنده تعدادی از سوبستراهای درون‌زاد و برون‌زاد از جمله اسیدهای صفراوی، هورمون‌های تیروئیدی و متوترکسات(13) شناخته می‌شود و همچنین در انتقال بسیاری از استاتین‌ها از جمله آتورواستاتین atorvastatin(14)، سریواستاتین cerivastatin (15)، پراواستاتین pravastatin (11) و روزواستاتین rosuvastatin (16) نقش دارد. در یک مطالعه فارماکوژنتیک که به منظور بررسی اثربخشی استاتین‌ها با روش STRENGHT [1] انجام گرفت، مشاهده شد که خطر وقوع میوپاتی در مصرف‌کنندگان سیم‌واستاتین (simvastatin) بیش‌تر بیش‌تر از بقیه استاتین‌ها می‌باشد. پژوهشگران این طرح مدعی شدند که ژنوتیپ *SLCO1B1*5* و جنس مؤنث با عوارض متوسط ناشی از استاتین‌ها که با افزایش آنزیم کراتین فسفو کیناز (creatine phosphokinase: CPK) تا 3 برابر حالت نرمال مشخص می‌شود، مرتبط است(17). در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت آمریکایی‌های غیرآفریقایی انجام شد، 10درصد از بیمارانی که استاتین مصرف می‌کردند و LDL آن‌ها کاهش یافته بود، دچار مشکل عضلانی شدند و مجدداً استاتین دریافت نکردند و دارو برای آن‌ها قطع شد ولی بقیه مجدداً استاتین دریافت کردند. بعد از بررسی و مقایسه بین این دو گروه به این نتیجه رسیدند که پلی‌مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* عامل بسیار مهمی در بروز علائم عضلانی مرتبط با استاتین‌ها در این بیماران بوده است(18). باتوجه به این‌که آتورواستاتین یکی از پرمصرف‌ترین داروهای خانواده استاتین‌ها در ایران است و فراوانی آللی rs4149056 در ژن *SLCO1B1* و ارتباط آن با میوپاتی در بیماران ایرانی به خوبی مشخص نیست، بر آن شدیم که برای نخستین بار ارتباط میان پلی مورفیسم فوق را با پاسخ‌دهی بالینی و بروز عارضه میوپاتی در بیماران قلبی - عروقی مصرف‌کننده آتورواستاتین مورد ارزیابی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و جمعیت مورد بررسی

تمامی مراحل انجام مطالعه توسط کمیته

1. Statin Response Examined by Genetic Haplotype Markers

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

اخـــلاق در پـــژوهش دانشـــگاه علـــوم پزشـــکی مازنـدران، پـردیس خـودگردان رامسـر بـا کـد اخـلاق IR.MAZUMS.REC.1396.6184 تائید و تصویب شد. بیماران با اخذ رضایت‌نامه کتبی حاضر بـه همکـاری در این طرح تحقیقـاتی شـدند و اطلاعـات تمـامی بیمـاران به‌صورت محرمانه باقی ماند و انتشار داده‌ها نیز به‌صورت بی‌نام خواهد بود. همچنین در هر مقطعی از مطالعـه، در صورت عدم تمایـل بیمـار بـه ادامـه همکـاری بـا گـروه تحقیقاتی، بیمارمی‌توانسـت ایـن موضـوع را اعـلام و از مطالعه خارج شود. این مطالعه از نوع توصـیفی- مقطعـی بوده و جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مصرف‌کننـده آتورواسـتاتین (بـه دلیـل هایپرلیپیـدمی، بیمـاری عـروق کرونر و ...) بودند که در سال 1396 و 1397 به درمانگاه تخصصی قلب و عروق بیمارستان امام سجاد (ع) رامسـر و بیمارستان شهید رجایی تنکابن مراجعه کردند. بیماران با سن بالای 20 سال، دارای هایپرلیپدمی، بیمـاران مبـتلا به بیماری عروق کرونر، نیازمند بـه مصـرف اسـتاتین یـا سابقه مصرف آن و بیماران با ملیت ایرانی و ساکن غرب مازندران وارد مطالعه شدند. معیارهای خـروج از مطالعـه شامل افرادی کـه اخیـرا سـابقه بـالابودن CPK بـه دلیـل سندروم حاد کرونری یـا انفـارکتوس میوکـارد داشـتند، عدم همکاری بیمار، عدم رعایـت دوز مصـرفی اسـتاتین توسط بیمـار، حـاملگی، داشـتن بیمـاری فعـال کبـدی و کلیوی و هرگونه اختلال اندوکرینی ویا بدخیمی و فوت بیماران بود. همچنین در طول مطالعـه سـعی شـد تـا حـد امکان از مصرف سایر داروهایی که قابلیت تاثیرگـذاری جانبی بر پروفایل لیپیدهای خون را دارند، اجتناب شـود. مطالعه به گونـه‌ای انجـام شـد کـه فاقـد هرگونـه صـدمه جسمی و روحی، عواقب و پیامدهای جـانبی بـرای بیمـاران باشد. همه بیماران حداقل به مدت 8 هفته آتورواسـتاتین را با دوز 40 میلـی‌گـرم روزانـه دریافـت کردنـد و کلیـه مارکرهای لیپیدی بیماران و همچنین سطح آنـزیم CPK (به عنوان معیاری از میوپاتی) اندازه‌گیری و نیز گـزارش بیماران مبنی بر درد و سوزش و کوفتگی عضلانی بدون سابقه قبلی پس از طی دوره درمـانی مـذکور ثبـت شـد. سپس دوز دارو به 20 میلـی‌گـرم روزانـه تعـدیل شـده و پس از 4 هفته مصرف، مجدداً مارکرهای لیپیدی و سطح CPK و گزارشات بیماران ثبت و ارزیابی شـدند. جهـت انجام آزمایشات مختلف از هر بیمار به مقدار 3 سـی‌سـی خـون محیطـی دریافـت شـده و بـه لولـه‌هـای آغشـته بـه سیترات سدیم منتقل شد. بخشـی از نمونـه خـون جهـت بررسی مارکرهای لیپیدی و سـطح CPK بـه آزمایشـگاه بیمارستان فرستاده شد و پس از کسب نتـایج، اطلاعـات هر بیمار در فرم تدوین شده ثبت نتـایج بیمـاران تکمیـل شد. بخش دیگر نمونه خونی، بلافاصله به فریـزر -20°C جهت تعیین بعـدی ژنوتیـپ هـر بیمـار در پلـی‌مورفیسـم rs4149056 ژن *SLCO1B1* منتقل شد.

روش تعیین ژنوتیپ

به طور خلاصه ابتـدا DNA ژنومیـک از هـر نمونـه خونی جدا سازی شده و سپس از روش ARMS-PCR [2] جهت تعیین ژنوتیپ 521T>C در پلی‌مورفیسم rs4149056 ژن *SLCO1B1* اسـتفده شـد(19). در ذیـل بـه جزئیـات روش تعیین ژنوتیپ اشاره شده است.

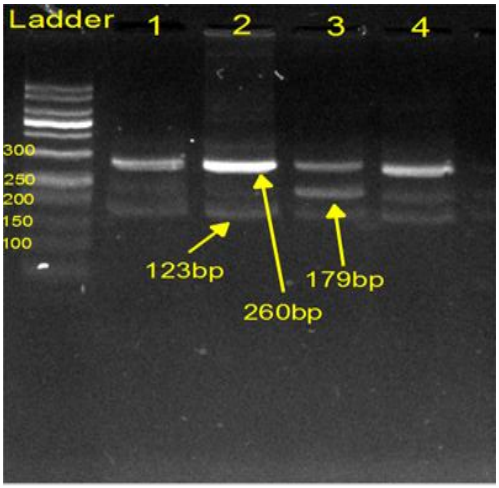
از دو جفت پرایمر به توالی زیر استفاده شد:
P1:5'-AAGTAGTTAAATTGTAATAGAAATGC-3'
P2:5'-GGGTCATACATGTGGATATAAGT-3'
P3:5'-AAGCATATTACCCATGAAC G-3'
P4:5'-GTAGACAAAGGGAAAGTGATCATA-3'

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در دسـتگاه ترموسـایکلر T100 (BIO-RAD,USA) و در حجم نهایی 25میکرولیتـر شامـل 2/5 میکـرولیتـر مـیکس بافـر 10X و $MgCl_2$، 0/2 میلی‌مول از هر dNTP، حـدود 40 پیکومـول از هـر پرایمر، 2 میکرولیتـر Taq DNA Polymerase و تقریبـاً 200 نانوگرم DNA ژنومیک (2 میکرولیتر) و آب مقطـر استریل تا حجم نهایی 25 میکرولیتر انجـام شـد. شـرایط

1. Amplification Refractory Mutation System-PCR

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

دمایی انجام واکنش به شرح ذیل صورت پذیرفت: دناتوراسیون اولیه در دمای 95°C به مدت 5 دقیقه، 35 سیکل شامل دمای 95°C به مدت 30 ثانیه و دمای آنیلینگ 48°C به مدت 30 ثانیه و 72°C به مدت 30 ثانیه و در انتها 7 دقیقه در دمای 72°C جهت طویل شدن نهایی زنجیر. محصولات PCR پس از مخلوط شدن با Loading Buffer در چاهک‌های مخصوص ژل آگارز 2/5 درصد و رنگ‌آمیزی شده با Safe stain، تحت عمل الکتروفورز قرار گرفته و در دستگاه عکس برداری از ژل تحت نور UV مشاهده باندهای DNA و ثبت تصویر مربوطه از ژل صورت پذیرفت. بر این اساس در نتیجه الکتروفورز، ژنوتیپ هموزیگوت TT با دوباند 260bp و 179bp ، ژنوتیپ هموزیگوت CC با دو باند 260bp و 123bp و ژنوتیپ هتروزیگوت TC با 3 باند 260bp و 123bp و 179bp مشخص شدند (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: نتایج الکتروفورز محصولات PCR در ژل آگارز 2/5 درصد. شماره ی 1 و 2: ژنوتیپ هموزیگوت CC، شماره ی 3: ژنوتیپ هموزیگوت TT، شماره ی 4: ژنوتیپ هتروزیگوت TC

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 22 برای ویندوز انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. فراوانی آلل و توزیع ژنوتیپ‌ها به‌وسیله شمارش ژن‌ها تخمین زده شد. برای مقایسه تغییرات شاخص‌های مورد بررسی در نوبت اول و دوم اندازه‌گیری بر حسب ژنوتیپ، آزمون t زوجی و آنالیز واریانس (ANOVA) به کار گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل تفاوت‌ها در فراوانی‌های آللی و همچنین رابطه بین فراوانی ژنوتیپ‌ها با شاخص‌های پژوهش از آزمون (x^2) Chi-square استفاده شد. مقادیر $P< 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته ها

در این پژوهش تعداد 161 نفر مورد مطالعه قرار گرفتند. بازه سنی بیماران مورد مطالعه بین 38 تا 85 سال بوده است. همان‌طورکه درجدول شماره1 مشاهده می‌شود، از میان بیماران مورد مطالعه، 9 مورد (5/59 درصد) در بازه سنی 50 سال و کم‌تر، 34 مورد (21/12 درصد) در بازه سنی 51 تا 60 سال، 45 مورد (27/95 درصد) در بازه سنی 61 تا 70 سال، 37 مورد (22/98 درصد) در بازه سنی 71 تا 80 سال و 36 مورد (22/36 درصد) در بازه سنی 81 سال و بالاتر قرار داشتند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی 68/63 سال با انحراف معیار 12/813 است. همان‌طورکه در جدول شماره 2 قابل مشاهده است، از میان بیماران مورد مطالعه، 70 مورد (43/5 درصد) مرد و91 مورد (56/5 درصد) زن بودند. از میان بیماران مورد مطالعه از نظر داشتن سابقه بیماری، 41 مورد (25/6 درصد) دارای سابقه بیماری دیابت، 76 مورد (47/5 درصد) دارای سابقه بیماری IHD، 46 مورد (28/7 درصد) دارای سابقه بیماری CHF و 96 مورد (60 درصد) دارای سابقه فشار خون بالا بودند.

جدول شماره 1: توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی برحسب سن

سن بیماران	تعداد (درصد)	انحراف معیار ± میانگین
50 سال و کم تر	9 (5/59)	68/63 ± 12/813
51 تا 60 سال	34 (21/12)	
61 تا 70 سال	45 (27/95)	
71 تا 80 سال	37 (22/98)	
81 سال و بالاتر	36 (22/36)	
جمع کل	161 (100)	

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

جدول شماره 2: توزیع فراوانی بیماران مورد بررسی برحسب جنسیت

جنسیت بیماران	تعداد (درصد)
مرد	70 (43/5)
زن	91 (56/5)
جمع کل	161 (100)

با توجه به نتایج آزمون کای دو، اختلاف معنی‌داری بین فراوانی آلل‌های T و C پلی مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* وجود ندارد (P >0/05 و X^2 =0/013).

از میان 88 بیمار مرد، 41 مورد (46/6 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 32 مورد (36/4 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 15 مورد (17 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. همچنین از میان 116 بیمار زن، 51 مورد (41 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 50 مورد (43/1 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 15 مورد (12/9 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. همچنین هیچ‌گونه رابطه معنی‌داری بین جنسیت بیماران و بروز ژنوتیپ خاص در ژن *SLCO1B1* بیماران وجود نداشت. با توجه به داده‌های جدول شماره3، بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس، بین میانگین کلسترول بیماران در نوبت اول، نوبت دوم و میانگین تغییرات دو نوبت برحسب ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P>0/05). همچنین بر اساس نتایج آزمون تی همبسته مشاهده می‌شود که میانگین کلسترول در هر 3 ژنوتیپ مورد بررسی در دو نوبت اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری داشته (P<0/05) و میانگین کلسترول در نوبت دوم افزایش داشته است.

جدول شماره 3: نتایج مقایسه تغییرات سطح خونی کلسترول (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر) در نوبت‌های اول و دوم اندازه‌گیری بر حسب ژنوتیپ

ANOVA	CC	TC	TT	ژنوتیپ
P = 0/177	167/81 ± 40/545	173/91 ± 46/720	159/31 ± 45/379	نوبت اول اندازه‌گیری
P = 0/657	217/04 ± 44/136	224/70 ± 47/956	217/71 ± 48/234	نوبت دوم اندازه‌گیری
---	P = 0/001	P = 0/001	P = 0/001	Paired-sample T-test
P = 0/471	49/23 ± 37/584	50/79 ± 50/097	58/40 ± 36/778	میانگین تغییرات

با توجه به داده‌های جدول شماره 4، بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس، بین میانگین LDL بیماران در نوبت اول، نوبت دوم و میانگین تغییرات دو نوبت برحسب ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P>0/05). همچنین بر اساس نتایج آزمون تی همبسته مشاهده می‌شود که میانگین LDL در هر 3 ژنوتیپ مورد بررسی در دو نوبت اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری داشته (P<0/05) و میانگین LDL در نوبت دوم افزایش داشته است.

جدول شماره 4: نتایج مقایسه تغییرات سطح خونی LDL (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر) در نوبت‌های اول و دوم اندازه‌گیری بر حسب ژنوتیپ

ANOVA	CC	TC	TT	ژنوتیپ
P = 0/408	86/88 ± 28/561	95/68 ± 31/719	96/27 ± 33/400	نوبت اول اندازه گیری
P = 0/214	113/04 ± 34/227	125/32 ± 29/576	118/92 ± 30/684	نوبت دوم اندازه گیری
---	P = 0/001	P = 0/001	P = 0/001	Paired-sample T-test
P = 0/183	26/15 ± 19/667	29/47 ± 21/515	22/65 ± 21/419	میانگین تغییرات

با توجه به داده‌های جدول شماره 5، بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس، بین میانگین HDL بیماران در نوبت اول، نوبت دوم و میانگین تغییرات دو نوبت بر حسب ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P>0/05). همچنین بر اساس نتایج آزمون تی همبسته مشاهده می‌شود که میانگین HDL در 2 ژنوتیپ TT و TC مورد بررسی در دو نوبت اندازه گیری تفاوت معنی‌داری نداشته است (P>0/05) اما میانگین HDL در ژنوتیپ CC مورد بررسی در دو نوبت اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری داشته (P<0/05)، و میانگین HDL در نوبت دوم کاهش داشته است.

جدول شماره 5: نتایج مقایسه تغییرات سطح خونیHDL (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر) در نوبت اول و دوم اندازه‌گیری بر حسب ژنوتیپ

ANOVA	CC	TC	TT	ژنوتیپ
P = 0/777	48/08 ± 16/594	45/56 ± 16/942	47/35 ± 13/098	نوبت اول اندازه گیری
P = 0/644	41/88 ± 14/572	44/39 ± 12/753	44/65 ± 13/256	نوبت دوم اندازه گیری
---	P = 0/034	P = 0/474	P = 0/058	Paired-sample T-test
P = 0/247	-6/19 ± 12/645	-1/18 ± 12/316	-2/69 ± 12/334	میانگین تغییرات

با توجه به داده‌های جدول شماره 6، بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس، بین میانگین تری‌گلیسیرید (TG) بیماران در نوبت اول، نوبت دوم و میانگین تغییرات دو نوبت بر حسب ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (P>0/05). همچنین بر اساس نتایج آزمون تی همبسته

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

مشاهده می‌شود که میانگین TG در 2 ژنوتیپ TT و CC مورد بررسی در دو نوبت اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری نداشته است (P>0/05) اما میانگین TG در ژنوتیپ TC مورد بررسی در دو نوبت اندازه‌گیری تفاوت معنی‌داری داشته (P<0/05) و میانگین TG در نوبت دوم افزایش داشته است.

جدول شماره 6: نتایج مقایسه تغییرات سطح خونی تری‌گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر) در نوبت اول و دوم اندازه‌گیری بر حسب ژنوتیپ

ژنوتیپ	TT	TC	CC	ANOVA
نوبت اول اندازه گیری	137/23 ± 65/320	124/35 ± 43/469	135/08 ± 62/369	P = 0/431
نوبت دوم اندازه گیری	134/99 ± 44/527	130/77 ± 42/051	136/27 ± 54/475	P = 0/826
Paired-sample T-test	P = 0/548	P = 0/001	P = 0/689	---
میانگین تغییرات	-2/24 ± 32/846	6/42 ± 11/198	1/19 ± 15/015	P = 0/133

از میان بیماران مورد مطالعه، در 64 مورد (38/7 درصد) درد عضلانی، 45 مورد (28 درصد) سوزش عضلات، 38 مورد (23/6 درصد) ضعف عضلات و 14 مورد (8/7 درصد) گرفتگی عضلات گزارش شده است. از میان بیماران با CPK بالا (29 مورد)، 17 مورد (58/6 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 4 مورد (13/8 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 8 مورد (27/6 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. همچنین از میان 132 بیمار با CPK نرمال، 61 مورد (46/2 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 53 مورد (40/2 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 18 مورد (13/6 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. در خصوص ارتباط میان CPK سرم و ژنوتیپ بیماران مشخص شد که ژنوتیپ CC به میزان 2 برابر در افراد دارای CPK بالا درصد شیوع بالاتری دارد(P<0/05).

از میان بیمارانی که عدم پاسخ به درمان داشتند (9 مورد)، 4 مورد (44/5 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 3 مورد (33/3 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 2 مورد (22/2 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. با توجه به مقایسه‌های آماری صورت گرفته، رابطه معنی‌داری بین عدم پاسخ به درمان بیماران و ژنوتیپ آن‌ها، مشاهده نشد. همچنین نسبت بخت (OR) 1/0349 با ضریب اطمینان (CI) 95 درصد برابر با 1/51-0/69 و ارزش احتمالی 0/92 (P>0/05) نشان‌دهنده یکسان بودن شانس افزایش CPK برای افراد با آلل T و C است.

بحث

تحقیقات مختلف حاکی از نقش ژن *SLCO1B1* و پلی‌مورفیسم‌های آن به عنوان یکی از عوامل مهم ایجاد عارضه میوپاتی در بیماران مصرف‌کننده داروهای خانواده استاتین می‌باشد. در این مطالعه برای نخستین بار در ایران بروز عارضه میوپاتی در گروهی از بیماران دریافت‌کننده آتورواستاتین و ارتباط آن با پلی‌مورفیسم rs4149056 ژن *SLCO1B1* مورد بررسی قرار گرفت. در مقایسه میزان تغییرات کلسترول در نوبت اول و دوم درمان با آتورواستاتین، سطح کلسترول تام در هر 3 نوع ژنوتیپ در نوبت اول و دوم تفاوت معنی‌داری را نشان داد. به عبارت دیگر تغییر دوز دارو سبب تغییر معنی‌داری در میزان کلسترول تام شد ولی تغییرات میزان کلسترول برحسب ژنوتیپ ارتباط معنی‌داری نداشت و این یعنی ژنوتیپ عامل تاثیرگذار روی سطح کلسترول نبود. درمقایسه میزان تغییرات LDL نیز نتایج به همین صورت بود، یعنی تفاوت در ژنوتیپ‌ها اثر معنی‌داری بر روی سطح LDL نداشت ولی در مقایسه هر فرد با خودش در 2 نوبت این تفاوت معنی‌دار با تغییر دوز دارو دیده شد. در مقایسه میزان تغییرات HDL در افرادی که ژنوتیپ CC داشتند تفاوت دوز توانست باعث تغییر معنی‌داری در میزان HDL شود، درصورتی‌که در افراد با ژنوتیپ‌های TT و TC این تفاوت دیده نشد و همچنین در مقایسه ژنوتیپ‌ها باهم نیز این تفاوت معنی‌دار نبود. در مقایسه میزان تغییرات تری‌گلیسرید، فقط در افراد با ژنوتیپ TC تفاوت معنی‌دار در فرد بین نوبت اول و نوبت دوم دیده شد، درحالی‌که در ژنوتیپ‌های TT و CC این تفاوت معنی‌دار نبود، یعنی تغییر دوز دارو از 40 به 20 میلی‌گرم تفاوت چندانی در میزان تری‌گلیسرید ایجاد نکرد و در مقایسه ژنوتیپ‌ها باهم، تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در مطالعه ما در بررسی سطح آنزیم CPK در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

بیماران با ژنوتیپ‌های مختلف از میان 161 نمونه، 132 نمونه دارای CPK نرمال و 29 نمونه دارای CPK بالا بودند که در میان بیماران با CPK بالا، ژنوتیپ TT و در میان بیماران با CPK نرمال، ژنوتیپ‌های TT و TC فراوانی بالایی داشت، اما ژنوتیپ CC در افراد دارای CPK بالا 2 برابر شیوع بالاتری نشان داد. با وجود این، بین آلل‌های T و C اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در سال 2011 بر روی جمعیت‌های مختلف کشور برزیل از نظر ارتباط *SLCO1B1* rs4149056 با بروز عارضه میوپاتی در مصرف‌کنندگان استاتین مطالعه‌ای صورت گرفت که در این بین فراوانی *SLCO1B1* rs4363657 و rs4149056 در آمریکایی‌ها بیش‌تر از بقیه و در آفریقایی‌ها و گروه‌های نژادی این فراوانی کم‌تر بوده است و بررسی‌ها نشان دادند که فراوانی این آلل‌ها می‌توانند ارتباط مستقیمی با منشا قومی داشته باشد و از این یافته‌ها توانستند به کارایی و انتخاب نوع استاتین مناسب برای افراد مختلف دست پیدا کنند(20). بنابر مطالعه‌ای که در سال 2012 در کشور هلند انجام شد، پلی‌مورفیسم در ژن *SLCO1B1* نشان‌دهنده میوپاتی ناشی از سیم‌واستاتین بوده است و این میزان اثر را روی داروی آتورواستاتین ندیدند(21). در مطالعه دیگری که در سال 2012 در کشور برزیل انجام شد و به بررسی ارتباط هاپلوتیپ‌های *SLCO1B1* و میالژی ناشی ازمصرف استاتین‌ها در بین بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی پرداخته بود، از میان بیماران مورد مطالعه 9/8 درصد افراد مبتلا به میالژی و 11/2 درصد افراد دارای CPK با 3 برابر حد نرمال بودند و نتایج نشان داد که هیچ ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های *SLCO1B1* rs2306283 و rs4149056 با میالژی و بالا بودن CPK و ژنوتیپ TC+CC rs4149056 با CPK وجود ندارد. این یافته‌ها تاکید کردند که میزان اثر *SLCO1B1* در میالژی بستگی به نوع استاتین مصرفی دارد، به‌طوری که در سیم واستاتین بیش‌تر از آتورواستاتین دیده می‌شود(9).

در مطالعه ما، 18درصد افراد دارای CPK بالا و دارای میوپاتی بودند و میزان CPK بالا در افراد با ژنوتیپ CC بیش‌تر مشاهده شد که با مطالعاتی که در گذشته انجام شده‌اند و به مراتب تاکید کردند بروز ژنوتیپ CC سبب کاهش انتقال استاتین به سلول‌های کبدی و افزایش احتمال بروز میوپاتی می‌شود همخوانی دارد. در مطالعه که با استفاده از برقراری ارتباط میان داده‌های تحقیقات علمی بالینی (Clinical Practice Research Datalink) به بررسی انواع پلی‌مورفیسم‌های ژن *SLCO1B1* و ارتباط آن‌ها با عارضه میوپاتی ناشی از مصرف استاتین‌ها در بریتانیا پرداخته است، این‌طور نتیجه‌گیری شد که پلی‌مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* با میوپاتی ناشی از استاتین‌ها همراه است، به‌طوری‌که نتایج نشان دادند حداقل یک آلل C در ژنوتیپ CC+TC، عامل مهمی در بروز میوپاتی در بیماران مصرف‌کننده استاتین‌ها می‌باشد(22).

Voora و همکاران(17)، Brunham و همکاران(21) و Hermann و همکاران(23) نیز مطالعاتی را در خصوص ارتباط میان میوپاتی ناشی از آتورواستاتین با پلی‌مورفیسم در ژن *SLCO1B1* انجام دادند، ولی ارتباط معنی‌داری میان این دو عامل پیدا نکردند. در مطالعه‌ای که توسط Hubáček و همکاران در سال 2015 درکشور چک بر روی مبتلایان به دیس‌لیپیدمی که تحت درمان با دوزهای پائین سیم‌واستاتین یا آتورواستاتین (10 یا 20 میلی‌گرم روزانه) بودند انجام شد، ارتباطی میان پلی‌مورفیسم در ژن *SLCO1B1* و ریسک بروز میالژی/میوپاتی یافت نشد(24). در مطالعه دیگر از نوع مروری که توسط Li و همکاران انجام شد، به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری میان میوپاتی ناشی از سیم‌واستاتین و پلی‌مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* وجود دارد(25). در مطالعه‌ای که توسط Linskey و همکاران درسال 2020 در ایالات متحده امریکا انجام شد ارتباط معنی‌داری میان قطع مصرف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

آتورواستاتین به‌دلیل بروز میوپاتی و پلی‌مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* یافت نشد(26). در حالی که در مطالعه ما بین داشتن ژنوتیپ و بروز میوپاتی و CPK بالا اختلاف معنی‌داری مشاهده شد و افراد با ژنوتیپ CC از میزان CPK بالاتری برخوردار بودند و این ژنوتیپ می‌تواند عاملی برای ابتلا به CPK بالا و میوپاتی باشد. نتایج مطالعه حاضر با مطالعه متا-آنالیزی که توسط Turongkaravee و همکاران(27) در سال 2021 و همچنین مطالعه‌ای که توسط Zaineh و همکاران(28) که در سال 2021 انجام شده اند و به بررسی نقش پلی‌مورفیسم‌های rs4149056 ژن *SLCO1B1* در بروز میوپاتی ناشی از استاتین‌ها پرداختند و به ارتباط قوی میان ژنوتیپ‌های CC و TC و افزایش احتمال بروز عارضه میوپاتی در بیماران مصرف‌کننده استاتین اشاره کرده‌اند وهمچنین مطالعه مروری Li و همکاران(25) که به ارتباط معنی‌دار میان پلی‌مورفیسم rs4149056 در ژن *SLCO1B1* و بروز میوپاتی در مصرف‌کنندگان استاتین پی بردند، هم راستا می باشد. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که تفاوت در دوز داروی آتورواستاتین، از 40 میلی گرم به 20 میلی گرم توانسته است در میزان کلسترول، تری گلیسیرید وLDL تفاوت‌های قابل ملاحظه و معنی‌داری را ایجاد کند، اما میانگین این تغییرات در ژنوتیپ‌های مختلف معنی‌دار نبوده است. در خصوص بروز میوپاتی در بیماران مصرف‌کننده داروی ما نتایج حاکی از آن بوده که افراد با ژنوتیپ CC، بیش‌تر در گروهی که CPK بالا داشتند دیده شدند. به عبارت دیگر بروز CPK بالا با افرادی که ژنوتیپ CC دارند رابطه معنی‌داری دارد که این نتایج هم‌راستا با مطالعاتی است که در گذشته انجام شدند و بیان کردند که آلل C باعث کاهش انتقال داروی استاتین به سلول شده و دارو می‌تواند اثر بیش‌تری بر روی عضله داشته باشد و درنتیجه باعث بروز میوپاتی شود. برای اظهار نظر در مورد ارتباط بین مصرف استاتین ها با بروز میوپاتی، بهتر است علاوه بر پلی‌مورفیسم‌های ژن *SLCO1B1*، پلی‌مورفیسم‌های آنزیم‌های متابولیزه‌کننده این داروها (CYP450) نیز همزمان مورد ارزیابی قرار گیرند تا نتایج از قطعیت برخوردار شود.

این مطالعه برای اولین بار در ایران و در استان مازندران به انجام رسیده است و برای این‌که بتوانیم نتایج این مطالعه را در بالین مورد استفاده قرار دهیم نیاز است که مطالعات بعدی روی تعداد بیش‌تری بیمار در بازه زمانی گسترده‌تر و با تنوع داروهای بیش‌تری از خانواده استاتین‌ها مورد بررسی قرار بگیرند. هرچند که مطالعه ما در خصوص آتورواستاتین نیز تائیدکننده مطالعات قبلی در سایر کشورها بوده است مبنی بر این‌که آتورواستاتین دارویی نیست که پلی‌مورفیسم‌های ژن *SLCO1B1* بتوانند روی بروز میوپاتی ناشی از آن اثر بگذارند.

سپاسگزاری

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مازندران می‌باشد. داده‌های ارائه شده برگرفته از پایان‌نامه خانم مهرآسا قنبری جهت کسب درجه دکترای داروسازی می باشد. نویسندگان، مراتب تقدیر و تشکر خود را از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران اعلام می‌نمایند.

References

1. Chidakel A, Mentuccia D, Celi F. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. Thyroid 2005; 15(8): 899-903.

2. Zineh I. HMG-CoA reductase inhibitor pharmacogenomics: overview and implications for practice. Future Cardiol 2005; 1(2): 191-206.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

3. Hanson M, Fareed M, Argenio S, Agunwamba A, Hanson T. Coronary artery disease. Prim Care 2013; 40(1): 1-16.
4. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352(16): 1685-1695.
5. Torpy J, Burke A, Glass R. Coronary heart disease risk factors. JAMA 2009; 302(21): 2388.
6. Diamond G, Forrester J. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med 1979; 300(24): 1350-1358.
7. Morice M, Serruys P, Kappetein A, Feldman T, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. Circulation 2014; 129(23): 2388-2394.
8. Leusink M, Onland-Moret N, de Bakker P, de Boer A, Maitland-van der Zee A. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. Pharmacogenomics 2016; 17(2): 163-180.
9. Sortica V, Ojopi E, Genro J, Callegari-Jacques S, Ribeiro-dos-Santos Â, de Moraes M, et al. Influence of genomic ancestry on the distribution of SLCO1B1, SLCO1B3 and ABCB1 gene polymorphisms among Brazilians. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012; 110(5): 460-468.
10. Miyaki K ,Matsubara A, Nishiwaki A, Tomida K, Morita H, Yoshida M, et al. Pitavastatin attenuates leukocyte-endothelial interactions induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. Curr Eye Res 2009; 34(1): 10-17.
11. Kei A, Filippatos T, Elisaf M. The safety of ezetimibe and simvastatin combination for the treatment of hypercholesterolemia. Exp Opin Drug Saf 2016; 15(4): 559-569.
12. Finegold J, Manisty C, Goldacre B, Barron A, Francis D. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prev Cardiol 2014; 21(4): 464-474.
13. Rahal A, ElMallah A, Poushuju R, Itani R. Do statins really cause diabetes?: A meta-analysis of major randomized controlled clinical trials. Saudi Med J 2016; 37(10): 1051-1060.
14. Mancini G, Tashakkor A, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. Can J Cardiol 2013; 29(12): 1553-1568.
15. Singh S, Singh A, Singh P, Murad M, Iyer P. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11(6): 620-629.
16. Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. PloS One 2012; 7(10): e46691.
17. Voora D, Shah S, Spasojevic I ,Ali S, Reed C, Salisbury B, et al. The SLCO1B1* 5Genetic variant is associated with statin-induced side effects. J Am Coll Cardiol 2009; 54(17): 1609-1616.
18. Khine H, Yuet W, Adams-Huet B, Ahmad Z. Statin-associated muscle symptoms and SLCO1B1 rs4149056 genotype in patients with familial hypercholesterolemia. Am Heart

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]

J 2016; 179: 1-9.

19. Ang S, Nugroho AK, Sadewa AH, Hakim L. The SLCO1B1*15 haplotype associated with lower clinical outcome in Indonesian tuberculosis patients. J Med Sci 2018; 50(1): 50-58.
20. Santos P, Soares R, Nascimento R, Machado-Coelho G, Mill J, Krieger J, et al. SLCO1B1 rs4149056 polymorphism associated with statin-induced myopathy is differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population: Amerindians as a high risk ethnic group. BMC Med Genomics 2011; 12(1): 136.
21. Brunham L, Lansberg P, Zhang L, Miao F, Carter C, Hovingh G, et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. Pharmacogenomics J 2012; 12(3): 233-237.
22. Carr D, O'meara H, Jorgensen A, Campbell J, Hobbs M, McCann G, et al. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof□of□concept study using the clinical practice research datalink. Clin Pharmacol Ther 2013; 94(6): 695-701.
23. Hermann M, Bogsrud M, Molden E, Åsberg A, Mohebi B, Ose L, et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther 2006; 79(6): 532-539.
24. Hubáček J, Dlouhá D, Adámková V, Zlatohlavek L, Viklický O, Hrubá P, et al. SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. Med Sci Monit 2015; 21: 1454-1459.
25. Li X, Sun S, Xu X, Zhao Z, Li W. The Association between Genetic Polymorphisms and Simvastatin-Induced Myopathy: A Narrative Synthesis of Evidence. Drug Res 2019; 69(4): 185-193.
26. Linskey D, English J, Perry D, Ochs-Balcom H, Ma C, Isackson P, et al. Association of SLCO1B1 c. 521T>C (rs4149056) with discontinuation of atorvastatin due to statin-associated muscle symptoms. Pharmacogenet Genomics 2020; 30(9): 208-211.
27. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLCO1B1 gene and statin-induced myopathy. Pharmacogenomics J 2021.
28. Shahrure ZM, Irshaid YM, Mustafa KN, Abujbara MA, Al Shhab M, El-Khateeb MS, et al. SLCO1B1 Gene Polymorphisms (rs2306283 and rs4149056) and Statin-Induced Myopathy in Jordanian Diabetics. Curr Clin Pharmacol 2021; 16: 1-8.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-07-27]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.197.9.9]