

# Перспективы использования генотипов риска локуса 9p21.3 с целью прогнозирования дестабилизации ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда

П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, В. А. Шулман

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск.

## Абстракт

**Цель.** Изучить связь однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1333049 локуса 9p21.3 с отдаленными исходами больных инфарктом миокарда (ИМ).

**Материалы.** В исследование включено 500 больных ИМ в возрасте  $\leq 65$  лет ( $53,35 \pm 7,79$  лет), 411 (82,2%) мужчин и 89 (17,8%) женщин. Генотипирование ОНП rs1333049 локуса 9p21.3 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems 7900HT). Все больные, выписанные из стационара, были разделены на две группы: 1 – пациенты, подвергшиеся ЧКВ, 2 – пациенты, получившие консервативную, в том числе тромболитическую терапию. Период проспективного наблюдения составил 2 года.

**Методы.** Биохимические тесты – показатели липидного профиля, СРБ, оценивали исходно, через 1, 2 и 6 месяцев. Эхокардиографическое исследование и ультразвуковое доплеровское исследование ТКИМ сонных артерий, выполняли до и через 6 месяцев лечения.

**Результаты.** Выявлена ассоциация ОНП rs1333049 локуса 9p21.3 с исходами ИМ (повторный ИМ, острый коронарный синдром – ОКС, повторное ЧКВ) в отдаленный период наблюдения (6, 12, 24 месяцев) у больных ИМ, не подвергавшихся ЧКВ в стационаре (группа 2). В течение первого года после выписки из стационара носители аллеля риска С rs1333049 имели более высокий риск развития повторного ИМ (ОР 1,13; 95% ДИ 1,07-1,19), ОКС (ОР 1,32; 95% ДИ 1,15-1,51), повторного ЧКВ (ОР 1,23; 95% ДИ 1,10-1,37). Через два года наблюдения сохранялся более высокий риск повторного ИМ (ОР 1,26; 95% ДИ 1,12-1,63) и ОКС (ОР 1,46; 95% ДИ 1,21-1,78).

**Заключение.** Генетические маркеры могут быть использованы для стратификации риска больных ИМ и определения мер вторичной профилактики после выписки больного ИМ из стационара.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, rs1333049, локус 9p21.3, исходы, прогноз, чрескожное коронарное вмешательство.

## Prediction of long-term outcomes in patient with myocardial infarction using locus 9p21.3 risk genotypes

P.A. Shesternya, S.Yu. Nikulina, V.A. Shulman

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

**Aim.** The purpose of this study was to investigate association between 9p21.3 locus single nucleotide polymorphism (SNP) rs1333049 and long-term outcomes in patient with myocardial infarction didn't undergo of percutaneous coronary intervention (PCI) during hospitalization.

**Materials and methods.** A total of 500 patients (411 male, 89 female) with myocardial infarction age younger 65 old (mean  $53.35 \pm 7.79$  years) were recruited. SNP rs1333049 (locus 9p21.3) was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) according to protocol (probes TaqMan, Applied Biosystems, 7900HT). All discharged patients were divided on two groups: patients underwent PCI were included in group 1, patients received conservative treatment (incl. thrombolytic) were joined in group 2. Follow-up period lasted two years.

**Results.** We revealed a direct strong association of the locus 9p21.3 rs1333049 with worse outcomes (recurrent MI, hospitalization due to acute coronary syndrome (ACS), recurrent PCI) in group 2 during follow-up period (6, 12, 24 months). In group 2 patients who carried of one copy of risk allele had significant higher relative risk of recurrent MI (1.13; 95%CI 1.07-1.19), ACS (1.32; 95%CI 1.15-1.51), PCI (1.23; 95%CI 1.10-1.37) during 1 year after MI. These differences saved after two years follow up for recurrent MI (1.26; 95%CI 1.12-1.63) and ACS (1.46; 95%CI 1.21-1.78).

**Conclusion.** Genetic markers can be used for risk stratification of patients with myocardial infarction as well as in secondary prevention after their discharge from hospital.

**Keywords:** myocardial infarction, single nucleotide polymorphism, rs1333049, locus 9p21.3, outcome, prognosis, percutaneous coronary intervention.



Идентификация роли небольшого участка генома в коротком плече 9 хромосомы (локус 9p21.3) в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) стала возможной в результате секвенирования полного генома человека. На сегодняшний день несомненны его независимость и универсальность в развитии ИБС [1, 2]. При этом механизм реализации данного генетического феномена не определен и активно изучается. В большинстве опубликованных работ приводится связь локуса 9p21.3 с тяжестью и темпами прогрессирования атеросклероза различной локализации [3-7]. В мета-анализе, посвященном изучению связи локуса 9p21.3 с клиническими и ангиографическими данными у больных ИБС, авторами сделан вывод об ассоциации локуса 9p21.3 именно с тяжестью коронарного атеросклероза, но не с развитием ИМ [8].

Логическим продолжением научного поиска является изучение прогностического значения локуса 9p21.3 в отдаленном периоде ИМ. Имеются данные о большей частоте повторных ИМ и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) у носителей генотипов риска [5, 9]. Согласно результатам других работ влияния этих генотипов на отдаленный прогноз у больных ИМ не отмечено [10, 11]. Одной из причин такого несоответствия может являться неоднородность групп больных, в том числе по виду оказанного лечения. Очевидно, что интервенционное вмешательство, проведенное больному ИМ в стационаре, кардинально изменяет последующее течение ИБС. Возможно, именно по этой причине не выявлено связи генетических детерминант с отдаленными исходами у больных стабильной ИБС или ИМ, подвергавшихся ЧКВ [12, 13]. Отдельного внимания заслуживают работы, изучавшие связь локуса 9p21.3 с 5-летними исходами аортокоронарного шунтирования (АКШ). В единичных работах содержатся противоречивые данные о связи генотипов риска локуса 9p21.3 с летальностью и повторным ИМ после АКШ [14, 15]. Поэтому мы считаем обоснованным дифференцированный подход в анализе связи локуса 9p21.3 с исходами ИМ в зависимости от проведенного в стационаре лечения.

Цель – изучить связь однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1333049 локуса 9p21.3 с отдаленными исходами у больных ИМ в зависимости от наличия и метода проведенной в стационаре реперфузионной терапии.

## Материал и методы

В исследование включено 500 больных ИМ европеоидной расы в возрасте от 22 до 65 лет ( $53,35 \pm 7,79$ ), 411 (82,2%) мужчин и 89 (17,8%) женщин. Научная работа одобрена Этическим комитетом Красноярского государственного меди-

цинского университета. После подписания формы информированного согласия всем больным производился забор 10 мл венозной крови для выделения ДНК. Генотипирование ОНП rs1333049 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды и праймеры TaqMan, Applied Biosystems) на приборе AB 7900HT.

Все больные в зависимости от метода терапии были разделены на две группы: 1 – пациенты, подвергшиеся ЧКВ, 2 – пациенты, получавшие консервативную, в том числе тромболитическую терапию (ТЛТ). После выписки из стационара пациенты наблюдались в течение двух лет, информация собиралась в три временных периода – через 6, 12 и 24 месяцев. Конечными точками были: повторный ИМ, повторный ОКС (объединявший случаи повторного ИМ и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии), повторное ЧКВ, летальный исход. Данные по отдаленным исходам собраны у 453 больных (90,6%).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\sigma$ ). Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий количественных признаков использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Для оценки риска развития события по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с расчетом доверительных интервалов (ДИ). При невозможности расчета ОШ рассчитывался относительный риск (ОР) события внутри когорты с расчетом ДИ.

## Результаты

Из 500 больных ИМ интервенционная реперфузия проведена у 251 (50,2%) – 1 группа. В подавляющем большинстве случаев ЧКВ сопровождалось стентированием КА – 232 (92,4%): из них – 169 (72,8%) больным установлен 1 стент, 54 (23,4%) – 2 стента, 8 (3,4%) – 3 стента и одному пациенту (0,4%) установлено 4 стента. В большинстве случаев устанавливались стенты из ко-

балыт-хромового сплава: 305 Liberte – 26 (8,5%), Skylor – 236 (77,4%), другие покрытые и непокрытые стенты использовались существенно реже: Eusa «STS» - 2 (0,7%), Taxus – 29 (9,5%), Nobori - 4 (1,3%), Presillion – 7 (2,3%), R-стент – 1 (0,3%). Тромболитическую терапию до проведения ЧКВ получил 31 (12,4%) больной.

Группа 2 включала 249 (49,8%) больных, получавших в стационаре консервативную терапию. Тромболитическая терапия проведена в этой группе 88 (35,3%) больным, в т. ч. 30 (34,1%) больным альтеплазой и 58 (65,9%) больным стрептокиназой. Характеристика включенных больных отражена в таблице 1 (электрокардиографические данные

**Таблица 1.** Характеристика больных инфарктом миокарда.

Характеристика ИМ	Группа 1, абс. (%)	Группа 2, абс. (%)	Итого, абс. (%)
<b>ИМ с подъемом сегмента ST / ИМ без подъема сегмента ST</b>	208 (83,9) / 40 (16,1)	216 (87,1) / 32 (12,9)	424 (85,5) / 72 (14,5)
<b>Передний ИМ (включая передне-боковой) / Нижний ИМ (включая нижне-боковой, задний) / Циркулярный ИМ</b>	111 (44,7) / 118 (47,6) / 19 (7,7)	106 (42,7) / 123 (49,6) / 19(7,7)	217 (43,7) / 241 (48,6) / 38 (7,7)
<b>Q-волновой ИМ / ИМ без зубца Q</b>	184 (74,2) / 64 (25,8)	154 (62,1) / 94 (37,9)	338 (68,1) / 158 (31,9)

приведены для 496 больных – у 3 больных была полная блокада левой ножки пучка Гиса, у 1 пациента имплантирован постоянный кардиостимулятор).

Группы 1 и 2 не различались между собой по частоте подъема сегмента ST ( $p=0,453$ ) и локализации ИМ ( $p=0,903$ ), при этом в группе 1 было значительно больше больных ИМ с патологическим зубцом Q ( $p=0,029$ ).

Летальность в стационаре составила 4,8% (24 пациента) и была существенно выше в группе 2 – 8,4% (21 пациент) в сравнении с группой 1-1,2% (3 пациента),  $p<0,001$ . Из 476 выписанных из стационара больных данные отдаленного прогноза собраны у 453 (95,2%) больных. Количество успешных результатов генотипирования составило 438 (96,7%). Таким образом, анализу были подвергнуты данные отдаленного периода наблюдения 438 больных (по 219 больных в обеих группах). В целом по всем конечным точкам в течение всего периода наблюдения группы не имели статистически достоверных различий. В группе 1 частота повторного ИМ через 6 месяцев составила 6,6%, через 12 месяцев – 10,9%, через 24 месяца – 14,1%. В группе 2 – 5,8% ( $p=0,751$ ), 9,4% ( $p=0,598$ ), 13,7% ( $p=0,903$ ), соответственно. Госпитализации по поводу ОКС в группе 1 были в 12,7%, 24,0% и 35,7% случаев в каждый временной период, в группе 2 – 15,2% ( $p=0,428$ ), 26,5% ( $p=0,550$ ) и 38,4% ( $p=0,559$ ), соответственно. Повторные ЧКВ в первые полгода после ИМ проведены 8,7% больных группы 1 и 11,7% больных группы 2 ( $p=0,304$ ), через год (17,5% против 19,7%,  $p=0,536$ ) и два года наблюдения (22,0% против 28,8%,  $p=0,102$ ), соответственно. Летальность

среди выписанных из стационара больных через 6, 12, 24 месяцев после ИМ в группе 1 составила 3,1%/4,6%/7,4%; в группе 2 – 1,3%/2,3%/5,1% ( $p=0,216/0,189/0,333$ ).

Нами проведен дифференцированный анализ отдаленных исходов ИМ у носителей различных генотипов rs1333049. В группе 2 отмечена статистически значимая ассоциация носительства аллеля C rs1333049 с повторными ИМ через 12 и 24 месяца наблюдения. При этом у носителей гомозиготного генотипа GG в течение первого года после выписки ни одного повторного ИМ не произошло. Частота комбинированной конечной точки – ОКС, объединявшей случаи госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ, была статистически значимо выше в течение всего периода наблюдения (6, 12, 24 месяца) также у носителей аллеля риска C. Вероятность развития повторного ОКС у этих лиц через год после ИМ составляла 4,91 (95%ДИ 1,45-16,66), через два года – 3,77 (95%ДИ 1,50-9,52). В течение первого года после ИМ носители аллеля C rs1333049 имели в пять раз более высокий риск проведения повторного ЧКВ (ОШ 5,25; 95%ДИ 1,21-22,74). При этом ассоциации генотипов риска с летальностью не выявлено. В группе 1 нами не выявлено взаимосвязи локуса 9p21.3 с исходами ИМ в течение двухлетнего периода наблюдения ни по одной из конечных точек. Результаты представлены в таблице 2.

Таким образом, ЧКВ проведенное в стационаре больным ИМ нивелирует влияние генетического предиктора в пределах относительного непродолжительного двухлетнего периода наблюдения. В то время как у больных, не получавших интервенцион-

**Таблица 2.** Ассоциация генотипов риска rs1333049 с исходами у больных ИМ в отдаленный период.

Генотип / аллель риска	Период наблюдения											
	6 месяцев				12 месяцев				24 месяца			
	ИМ	ОКС	ЧКВ	ЛИ	ИМ	ОКС	ЧКВ	ЛИ	ИМ	ОКС	ЧКВ	ЛИ
Группа больных ИМ, не подвергавшихся ЧКВ (n=219)												
СС / аллель G абс. (%)	6 (8,1) / 7 (4,8)	13 (17,6) / 20 (13,8)	9 (12,2) / 17 (11,7)	0 (0,0) / 3 (2,1)	9 (12,2) / 12 (8,3)	25 (33,8) / 33 (22,8)	17 (23,0) / 27 (18,6)	2 (2,7) / 3 (2,1)	12 (16,2) / 18 (12,8)	<b>36 (48,6) / 47 (33,3)</b>	26 (35,1) / 37 (26,2)	6 (8,1) / 5 (3,5)
p	0,331	0,460	0,924	0,213	0,356	0,080	0,447	0,851	0,488	<b>0,028</b>	0,173	0,294
аллель C / GG абс. (%)	13 (7,1) / 0 (0,0)	<b>33 (18,1) / 0 (0,0)</b>	<b>26 (14,3) / 0 (0,0)</b>	2 (1,1) / 1 (2,7)	<b>21 (11,5) / 0 (0,0)</b>	<b>55 (30,2) / 3 (8,1)</b>	<b>42 (23,1) / 2 (5,4)</b>	4 (2,2) / 1 (2,7)	<b>32 (17,9) / 2 (5,6)</b>	<b>77 (43,0) / 6 (16,7)</b>	56 (31,3) / 7 (19,4)	8 (4,5) / 3 (8,3)
p	0,094	<b>0,005</b>	<b>0,014</b>	0,444	<b>0,030</b>	<b>0,005</b>	<b>0,014</b>	0,672	<b>0,042</b>	<b>0,003</b>	0,154	0,623
ОШ, 95% ДИ	–	Н.р.*	Н.р.*	–	Н.р.*	<b>4,91 (1,45–16,66)</b>	<b>5,25 (1,21–22,74)</b>	–	3,08 (1,41–15,72)	3,77 (1,50–9,52)	–	–
ОР, 95% ДИ	–	1,22 (1,14–1,31)	1,17 (1,10–1,24)	–	1,13 (1,07–1,19)	1,32 (1,15–1,51)	1,23 (1,10–1,37)	–	1,26 (1,12–1,63)	1,46 (1,21–1,78)	–	–
Группа больных, перенесших ЧКВ (n= 219)												
СС / аллель G абс. (%)	5 (8,3) / 10 (6,3)	8 (13,3) / 21 (13,2)	5 (8,3) / 15 (9,4)	4 (6,7) / 3 (1,9)	8 (13,3) / 17 (10,7)	14 (23,3) / 40 (25,2)	11 (18,3) / 28 (17,6)	5 (8,3) / 5 (3,1)	8 (13,3) / 24 (15,3)	22 (36,7) / 56 (35,7)	15 (25,0) / 33 (21,0)	5 (8,3) / 11 (7,0)
p	0,593	0,980	0,801	0,073	0,584	0,780	0,901	0,229	0,717	0,891	0,527	0,237
аллель C / GG абс. (%)	12 (6,7) / 3 (7,3)	25 (14,0) / 4 (9,8)	17 (9,6) / 3 (7,3)	7 (3,9) / 0 (0,0)	20 (11,2) / 5 (12,2)	43 (24,2) / 11 (26,8)	32 (18,0) / 7 (17,1)	10 (5,6) / 0 (0,0)	27 (15,3) / 5 (12,5)	66 (37,3) / 12 (30,0)	41 (23,2) / 7 (17,5)	15 (8,5) / 1 (2,5)
p	0,895	0,465	0,654	0,197	0,862	0,720	0,891	0,286	0,657	0,386	0,436	0,139
Общее количество больных ИМ, выписанных из стационара (n=438)												
СС / аллель G абс. (%)	11 (8,2) / 17 (5,6)	21 (15,7) / 41 (13,5)	14 (10,4) / 32 (10,5)	4 (3,0) / 6 (2,0)	17 (12,7) / 29 (9,5)	39 (29,1) / 73 (24,0)	28 (20,9) / 55 (18,1)	7 (5,2) / 8 (2,6)	20 (14,9) / 42 (14,1)	58 (43,3) / 103 (34,6)	41 (30,6) / 70 (23,5)	11 (8,2) / 16 (5,3)
p	0,302	0,546	0,980	0,514	0,322	0,260	0,490	0,290	0,820	0,083	0,118	0,378
аллель C / GG абс. (%)	25 (6,9) / 3 (3,8)	<b>58 (16,1) / 4 (5,1)</b>	<b>43 (11,9) / 3 (3,8)</b>	9 (2,5) / 1 (1,3)	41 (11,4) / 5 (6,4)	98 (27,2) / 14 (17,9)	74 (20,6) / 9 (11,5)	14 (3,9) / 1 (1,3)	59 (16,6) / 7 (9,2)	<b>143 40,2) / 18 (23,7)</b>	97 (27,2) / 14 (18,4)	23 (6,4) / 4 (5,3)
p	0,311	<b>0,012</b>	<b>0,034</b>	0,502	0,194	0,089	0,065	0,455	0,139	<b>0,007</b>	0,110	0,923

ную реперфузию, по всей видимости, наблюдалось более «естественное» течение ИБС. У носителей аллеля риска C rs1333049 после выписки из стационара отмечена более высокая частота случаев дестабилизации ИБС и проведения повторных ЧКВ по сравнению с носителями аллеля G rs1333049. Учитывая это, рассматриваемые генетические мар-

керы могут быть использованы для стратификации риска больных ИМ и определения мер вторичной профилактики после выписки больного ИМ из стационара.

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C., et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2012;45(1):25-33.
2. Prins B.P., Lagou V., Asselbergs F.W., et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. *Atherosclerosis*. 2012;225 (1):1-10.
3. Nazarenko M.S., Markov A.V., Puzryev V.P., et al. Methylation status of the gene CDNK2A (P16 INK4A and P14 ARF) in the tissues of the carotid arteries in patients with atherosclerosis. *Medical Genetics*. 2012;11(2):34-37. Russian (Назаренко М.С., Марков А.В., Пузырев В.П., с соавт. Статус метилирования гена CDNK2A (P16 INK4A и P14 ARF) в тканях сонных артерий у больных атеросклерозом. *Медицинская генетика*. 2012;11(2):34-37).
4. Shesternya P.A., Sergeeva A.S., Shulman V.A., et al. Locus 9p21.3 – genetic predictor of coronary atherosclerosis severity. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2013;2(11):46-51. Russian (Шестерня П.А., Сергеева А.С., Шульман В.А., с соавт. Лocus 9p21.3 – генетический предиктор тяжести атеросклероза коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;2(11):46-51).
5. Adrissino D., Berzuini C., Merlini P.A., et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):426-34.
6. Patel R.S., Su S., Neeland I.J., et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic and progression of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31:3017-23.
7. Holdt L.M., Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:196-206.
8. Chan K., Patel R.S., Newcombe P., et al. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden. A collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):957-70.
9. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R., et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study. *Eur Heart J*. 2010;31:1132-41.
10. Peng W.H., Lu L., Zhang Q., et al. Chromosome 9p21 polymorphism is associated with myocardial infarction but not with clinical outcome in Han Chinese. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(8):917-22.
11. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M., et al. A common variant at chromosome 9p21.3 is associated with age of onset of coronary disease but not subsequent mortality. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(3):286-93.
12. Hoppmann P., Erl A., Turk S., et al. No association of chromosome 9p21.3 variation with clinical and angiographic outcomes after placement of drug-eluting stents. *Cardiovasc Intervention*. 2009;2(11):1149-55.
13. Shesternya P.A., Matushin G.V., Nikulina S.Yu., et al. Locus 9p21.3 single nucleotide polymorphisms relationship with the severity of coronary atherosclerosis and long-term outcomes after percutaneous coronary revascularization in patients with myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(3):251-6. Russian (Шестерня П.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., с соавт. Взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов локуса 9p21.3 с тяжестью атеросклероза коронарных артерий и отдаленными исходами после чрескожной коронарной ревааскуляризации у больных с инфарктом миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(3):251-6).
14. Lill Z., Horne B., Carlquist J., et al. SNP status at 9p21.3 does not predict post-operative mortality in patient undergoing CABG. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):E1416.
15. Muebelschlegel J.D., Liu K.Y., Perry T.E., et al. Chromosome 9p21 variant predicts mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2010;122(Suppl.1):S60-5.