

TESIS DOCTORAL

Genotipado de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) mediante selección de 384 polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico

Elena Sánchez Ruiz-Granados
Sevilla 2012

Universidad de Sevilla.



Tesis doctoral presentada por Elena Sánchez Ruiz-Granados.
Licenciada en Medicina por la Universidad de Sevilla para
optar a **GRADO DE DOCTOR.**

DIRECTORES.

D.Antonio Grilo Reina.

Catedrático del departamento de Medicina.
Facultad de Medicina de Sevilla.
Jefe de sección de Medicina Interna.
Unidad de HTA y Riesgo vascular.
Hospital Universitario Virgen de Valme.

Dña María Eugenia Saez Goñi.

Directora de investigaciones cardiovasculares en Neocodex.
Investigadora en Centro Andaluz De Estudios Bioinformáticos.

A mi familia.



Sevilla Junio de 2012

INFORME SOBRE PROYECTO DE TESIS DE ELENA SANCHEZ RUIZ-GRANADOS TITULADO “Genotipado de pacientes con SAOS mediante selección de 384 polimorfismos relacionados con el síndrome metabólico”

El trabajo que presenta la doctorando **D^a Elena Sánchez Ruiz-Granados** es la continuación de una línea de investigación que dirijo, puesta en marcha el año 2008, aprobada por el Comité de Investigación del Hospital Universitario de Valme y en colaboración con el laboratorio de Biología Molecular Neocodex de Sevilla. Dicho proyecto se titula “**Identificación de factores genéticos relacionados con las susceptibilidad a padecer hipertensión arterial. Identificación de genes candidatos e identificación de alelos de baja penetrancia relacionados con las patologías**” y dentro de dicho proyecto hemos continuado investigando los genotipos de pacientes con elevados factores de riesgo cardiovascular, entre los que se encuentran fenotipos bien definidos como son el Síndrome Metabólico, Síndrome de Apnea Obstruktiva Sueño e Hipertensión Arterial Esencial

El estudio se basa en el seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes con Hipertensión Arterial compuesto en la actualidad por 2060 sujetos en los que se estudian, siguiendo un protocolo, la etiología de la HTA, se valora el riesgo cardiovascular y se investiga la asociación con el Síndrome de Apnea Sueño mediante estudio polisomnográficos. De esta forma tenemos identificado en la actualidad, un subgrupo de pacientes hipertensos arteriales esenciales con SAOS, muy numeroso, del que tras consentimiento informado disponemos de muestras de ADN que nos han permitido estudiar si existen perfiles/paneles genéticos (geotipos) que predispongan a padecer estas enfermedades poligénicas.

Así mismo, disponemos de la base genética del estudio Framingham, cedida por esta organización a nuestro grupo de forma altruista. Esto nos ha permitido comparar y contrastar nuestros hallazgos con los obtenidos en este estudio, donde también se incluyen pacientes con SAOS.

El trabajo que presenta la doctorando Elena Sánchez Ruiz-Granados está siendo realizado bajo mi supervisión y de la doctora María Eugenia Sáez Goñi experta en estudios genéticos y con la que venimos colaborando y hemos publicado varios artículos sobre genotipajes de pacientes con HTA. Los estudios existentes, hasta la fecha, sobre la genética del SAOS son escasos y todos ellos realizados en cohortes no muy numerosas y determinando solo escasos polimorfismos. Por ello, considero esta trabajo de Tesis, novedoso y de interés, pues profundiza en este campo de investigación y en el reto actual de conocer si existen marcadores genéticos que ayuden a identificar a los pacientes con mayor riesgo vascular.

Atentamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'A. Grilo', is centered on the page.

Profesor Antonio Grilo Reina

Titular del Departamento de Medicina

Facultad de Medicina de Sevilla

Jefe de Sección de Medicina Interna

Unidad de HTA y Riesgo Vascular

Hospital Universitario Virgen de Valme

INDICE

1)INTRODUCCIÓN.....	11
<u>1.1) SAOS.....</u>	12
<u>1.1.1. Definición, epidemiología y clasificación.....</u>	12
<u>1.1.2. Factores de riesgo.....</u>	14
<u>1.1.3. Manifestaciones clínicas.....</u>	15
<u>1.1.4. Diagnóstico.....</u>	17
<u>1.1.5. Tratamiento.....</u>	21
<u>1.1.6. Factores confusores.....</u>	23
<u>1.1.7. Patogenia.....</u>	23
<u>1.2) SÍNDROME METABÓLICO.....</u>	27
<u>1.2.1. Introducción.....</u>	27
<u>1.2.2. Definición y características.....</u>	27
<u>1.2.3. Clasificación.....</u>	28
<u>1.3)ASOCIACIÓN DE SAOS CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....</u>	29
<u>1.3.1. SAOS y enfermedad coronaria.....</u>	31
<u>1.3.2. SAOS e insuficiencia cardiaca.....</u>	31
<u>1.3.3. SAOS y arritmias cardíacas.....</u>	32
<u>1.3.4. SAOS e ictus.....</u>	32
<u>1.3.5. SAOS e HTA.....</u>	33
<u>1.3.6. SAOS e HTA resistente a tratamiento.....</u>	34

<u>1.3.7. SAOS y DM</u>	34
<u>1.3.8. SAOS y obesidad</u>	36
<u>1.3.9. SAOS y regulación del apetito</u>	37
<u>1.3.10. SAOS y dislipemia</u>	39
<u>1.3.11. SAOS y Síndrome Metabólico</u>	40
<u>1.4) MODIFICADORES AMBIENTALES</u>	42
<u>1.5) GENETICA DEL SAOS</u>	43
<u>1.5.1. Epidemiología genética del SAOS</u>	43
<u>1.5.2. Genes que afectan a la estructura cráneo facial</u>	44
<u>1.5.3. Genes que afectan al control de la respiración y vía aérea superior</u>	45
<u>1.5.4. Genes para la obesidad</u>	47
<u>1.5.5. Genes relacionados con otros genotipos del síndrome metabólico</u>	47
1.5.5.1 APO E.....	47
1.5.5.2 ECA.....	47
1.5.5.3 EDN1 y Receptor A de la Endotelina.....	48
1.5.5.4 TNF Alfa.....	49
1.5.5.6 Receptores alfa y beta adrenérgicos.....	50
<u>1.5.6. Estudio de rastreo de genoma completo</u>	50
2) MATERIAL Y MÉTODO	51
<u>2.1) HIPOTESIS</u>	52
<u>2.2) OBJETIVOS DEL ESTUDIO</u>	53
<u>2.2.1 Principal</u>	53
<u>2.2.3 Secundarios</u>	53

<u>2.3) PACIENTES Y MÉTODOS</u>	54
<u>2.3.1 Pacientes</u>	54
<u>2.3.2 Criterios de inclusión</u>	54
<u>2.3.3 Criterios de exclusión</u>	55
<u>2.3.4 Protocolo de estudio a los pacientes</u>	55
<u>2.3.5 Extracción del ADN</u>	57
<u>2.3.6 Genotipación</u>	57
<u>2.3.7 Control de calidad de la genotipación</u>	57
<u>2.3.8 Análisis estadístico</u>	58
3) RESULTADOS	60
<u>3.1 ANALITICA DESCRIPTIVA</u>	61
<u>3.1.1 Analisis de la influencia de distintos parámetros clínicos en el desarrollo del SAOS</u>	67
<u>3.2 ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN</u>	69
<u>3.2.1. Análisis conjunto</u>	71
<u>3.2.2 Independencia del SM y Obesidad</u>	72
4) DISCUSIÓN	77
5) CONCLUSIONES	83
6) ABREVIATURAS	85
7) BIBLIOGRAFÍA	88
8) ANEXOS	104
9) AGRADECIMIENTOS	129

1) INTRODUCCIÓN

1.1.SAOS.

1.1.1Definición, epidemiología y clasificación.

La apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno crónico en el cual, la pérdida del tono del músculo dilatador de la faringe en el sueño causa colapso faríngeo y, consecuentemente, cese de la respiración¹. La apnea se define como ausencia del volumen corriente, por al menos, 10 segundos y la hipopnea como la disminución en el volumen corriente en, al menos, un 30%, pero menos del 90%, por al menos 10 segundos, acompañado de, al menos una disminución del 4% en la saturación del oxígeno o finalización con un despertar desde el sueño. La apnea es obstructiva si se acompaña de esfuerzos respiratorios en contra de la faringe ocluida y central si no se acompaña de esto.

TABLA I
Definiciones más comúnmente aceptadas del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

Origen	Definición	Limitaciones
American Sleep Disorders Association 1990	Apneas e hipopneas recurrentes que se asocian con deterioro clínico manifestado por un aumento de la somnolencia o alteración de la función respiratoria y cardíaca	No especifica cuántas apneas o hipopneas son necesarias para causar SAHS
Sociedad Española de Patología Respiratoria ^a	Cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y respiratorios y cardíacos secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador	Pondera las manifestaciones clínicas y no especifica el número de eventos necesario para constituir el síndrome
Academia Americana de Sueño ^b	1. Un IAR ≥ 5 incluida la presencia de ERAM más uno de los siguientes, los cuales no pueden ser explicados por otras causas: 2. ESD 3. Dos o más de los siguientes: – Asfixias durante el sueño – Despertares recurrentes – Torpeza al despertar – Fatiga durante el día – Dificultades de concentración SAHS = 1 + (2 o 3)	Pondera en conjunto el IAH y las manifestaciones. Algunos consideran que el punto de corte de IAH ≥ 5 es excesivamente bajo, en especial en los ancianos, y más si se incluye a los ERAM

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño; IAR: índice de alteración respiratoria; ESD: excesiva somnolencia diurna; ERAM: esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.

Según la American Academy of Sleep Medicine Task Force

TABLA II

Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios y que este Documento de Consenso aconseja se empleen

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 s de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 s de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que habitualmente comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo
Hipopnea	Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 s de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el electroencefalograma. Esta definición es la que todos los miembros de este Documento de Consenso recomiendan que se aplique. A pesar de que en la última guía de la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) en 2001 ^a y, posteriormente, en la actualización del 2005 ^b se considera suficiente la reducción de la señal de flujo > 30% acompañada de una desaturación del 4% como definición clínica, se acepta como definición de investigación la que este Documento recomienda. Por otra parte, muchos grupos consideran que la mayoría de las desaturaciones significativas alcanzan el 3%, y que el 4% es un umbral demasiado elevado. La obstrucción es con frecuencia deducida de la respiración paradójica en las bandas de esfuerzo toracoabdominal, la morfología del flujo o el incremento del ronquido durante el evento respiratorio ^c . Sin embargo, la tipificación precisa de las hipopneas como obstructivas o centrales sólo puede llevarse a cabo si se mide la presión esofágica ^d .
Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM)	Periodo ≥ 10 s de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toracoabdominales cuando hay un periodo de limitación al flujo ≥ 10 s y < 2 min, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y que termina con un microdespertar.
Índice de alteración respiratoria (IAR)	Consiste en la suma del número de apneas y el número de hipopneas por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria): IAR sumado al número de ERAM por hora. El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la bibliografía

Tomado de Meoli et al

El Síndrome de apnea obstructiva del sueño se define como: Índice de apnea hipopnea (IAH) mayor o igual a 5 acompañado por excesiva somnolencia diurna o dos o más episodios de gasping durante el sueño, despertares recurrentes, sueño no reparador, astenia diurna o alteraciones en la concentración o en la memoria¹.

Se estima que en USA la prevalencia de SAOS en adultos es del 24% en hombres y 9% en mujeres. La prevalencia aumenta de los 18 a los 45 años de edad con un pico a los 55-65 años. Es tres veces más común en hombres y aumenta con el aumento en el peso corporal. Existen diferencias étnicas y así es más prevalente en afroamericanos menores de 35 años si lo comparamos con caucasianos de la misma edad¹.

En otros casos la estimación de SAOS es la siguiente: 20% en la población general si es definido con IAH>5 o 2-9% si es definido como IAH>5 y al menos un síntoma asociado (ej. somnolencia diurna). Esto confirma que muchos pacientes que presentan un IAH>5 están asintomáticos². Generalmente un IAH mayor va acompañado de más severidad en los síntomas de SAOS (somnolencia diurna, alteración neurocognitiva y la posibilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares)^{3, 4, 5}.

La clasificación de la severidad del SAOS según la American Academy of Sleep Medicine considera:

-Por un lado el IAH (definiendo como leve un IAH entre 5-15, moderado entre 15-30 y severo > 30)

-Y por otro el grado de somnolencia diurna (leve: episodios de sueño involuntario que ocurren durante actividades que requieren poca atención, moderado: durante actividades que necesitan alguna atención, por ejemplo durante una reunión, y severo durante actividades que requieran más atención activa, por ejemplo manteniendo una conversación o conduciendo)⁶.

1.1.2 Factores de riesgo

Los factores de riesgo del SAOS son tanto estructurales como no estructurales incluyendo factores genéticos.

A) Factores Estructurales:

-Relacionados con la anatomía craneofacial que predispone a pacientes SAOS al colapso faríngeo durante el sueño. Son: variaciones anatómicas innatas: (elongación facial, compresión facial posterior), retrognatia y micrognatia, hipoplasia mandibular braquicefálica⁷, hipertrofia adenotonsilar particularmente en niños y jóvenes adultos. Síndromes como: el síndrome de Pierre Robin, el Síndrome de Down, el de Marfan, el de Prader-Willi...⁸.

-Relacionados con obstrucción nasal que incluyen: pólipos, desviación del septo, tumores, estenosis.

-Relacionados con obstrucción retropalatina que incluyen un paladar elongado y situado posteriormente, hipertrofia adenoides...

-Factores estructurales en relación a obstrucción retroglosa, que incluyen macroglosia y tumores.

La asociación de la forma de la cabeza y la cara con el IAH fue estudiado en 364 blancos y 165 afroamericanos. Las dimensiones craneales y faciales fueron medidas usando calibres antropométricos y se recogieron otros datos como el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del cuello y el IAH. El índice craneal y facial en blancos con SAOS (IAH de 15) fue muy diferente de aquellos de raza blanca sin SAOS (IAH < 5). El índice craneal estaba aumentado y el índice facial disminuido en enfermos con SAOS. Los índices faciales y craneales no diferían en sujetos afroamericanos basados en el diagnóstico de SAOS. En blancos, el índice craneal fue otra vez mayor y el índice facial fue más pequeño que en afroamericanos. Los investigadores sugirieron que el índice craneal podría ser útil en fenotipar e identificar sujetos con SAOS⁷.

Tener en cuenta que aunque el SAOS está asociado en ocasiones a alteraciones

estructurales y anatómicas de las vías aéreas, la gran mayoría de los adultos con apnea del sueño no tienen anomalías en las vías aéreas. Al mismo tiempo muchos pacientes con estrechez en las vías aéreas debido a alteraciones anatómicas no tienen apnea del sueño.

B) Factores no estructurales.

Obesidad y distribución de la grasa central, (el acúmulo de grasa en el cuello como resultado de la obesidad puede afectar a la luz faríngea y predisponer a su colapso durante el sueño)⁸, sexo masculino, edad, menopausia, consumo de alcohol, consumo de sedantes, roncar asociado a somnolencia diurna, herencia...².

Otras: hipotiroidismo, síndromes neurológicos, que incluyen: síndrome post-polio, distrofias musculares, síndromes autonómicos como el síndrome de Shy-Drager, Ictus, acromegalia, exposiciones ambientales.

Tabaquismo: fumadores activos tienen casi tres veces más probabilidad de tener SAOS que los nunca fumadores.

La congestión nasal confiere aproximadamente el doble de aumento en la prevalencia de SAOS comparado con controles, probablemente relacionado con el aumento de la resistencia².

Al igual que con las alteraciones anatómicas. Aunque estos factores se consideran potenciales de riesgo, hay que reconocer que la eliminación de estos factores no necesariamente eliminan el SAOS y tampoco son necesarios para la presentación del mismo, ya que existen personas sin estos factores de riesgo que presentan SAOS.

1.1.3 Manifestaciones clínicas.(Tabla III)

Las características clínicas del SAOS son:

Apneas obstructivas, hipopneas o esfuerzos respiratorios.

Síntomas diurnos atribuidos al sueño alterado, como somnolencia, fatiga o pobre concentración.

Signos de sueño alterado como ronquera, no descanso, resoplido².

TABLA III
Síntomas más frecuentes del síndrome de apneas-hipopneas
durante el sueño

Nocturnos	Diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Movimientos anormales	Cefalea matutina
Diaforesis	Irritabilidad
Despertares frecuentes	Apatía
Nicturia (adultos)	Depresión
y enuresis (niños)	
Pesadillas	Dificultades de concentración
Sueño agitado	Pérdida de memoria
Insomnio	Disminución de la libido
Reflujo gastroesofágico	

1.1.4 Diagnóstico.

El SAOS se diagnostica y se trata en las unidades de sueño, donde se realizará una historia clínica dirigida a los trastornos del sueño y una exploración de la vía respiratoria superior. Deberá hacerse un diagnóstico diferencial adecuado, ya que hay más de 80 trastornos del sueño, muchos de los cuales cursan con somnolencia diurna.

En la historia clínica se emplea en muchas ocasiones, la escala de sueño de Epworth (tabla IV), la cual fue desarrollada por investigadores en Australia y es ampliamente usada por profesionales del sueño alrededor del mundo. Es usada para medir el grado de somnolencia diurna sufrido por los pacientes y así ayudar a orientar el diagnóstico y la gravedad del SAOS. Su uso y reproducibilidad han sido bien validados en diferentes alteraciones del sueño.

TABLA IV
Escala de somnolencia de Epworth¹

Señale la respuesta que se asemeja más a su situación actual				
	Nunca se adormilaría	Pocas posibilidades de que se adormilase	Es posible que se adormilase	Grandes posibilidades de que se adormilase
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en un lugar público (p. ej., en un teatro o un acto público o una reunión)	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante 1 h seguida	0	1	2	3
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico	0	1	2	3
Suma total de puntos:				

¹Se trata de una autoescala que el paciente debe rellenar. Se considera cuando la puntuación final es ≥ 12 . Tomada de Johns et al¹⁷, Izquierdo Vicario et al²⁰, Chiner et al²⁰ y Abad et al¹⁰.

En las figuras 1 A y B y en la figura 2 se resumen los algoritmos de exploración de la vía aérea superior en pacientes con sospecha de SAOS.

Fig1A

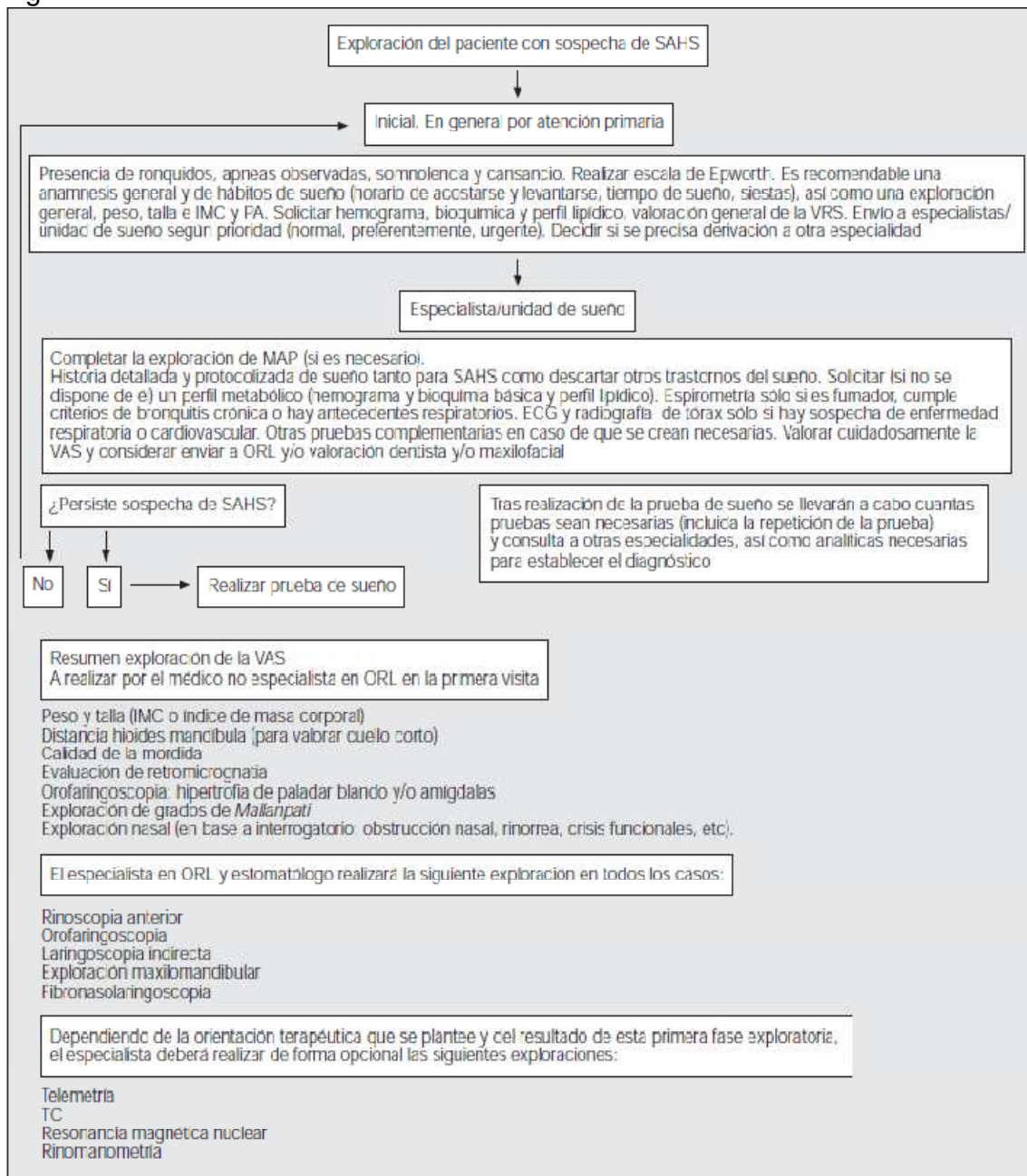


Fig 1B

Esquema de exploración básica para el no especialista ORL

Peso y talla e índice de masa corporal (IMC)

El peso se realizará con la persona descalza y con la ropa puesta, pero quitándose la ropa pesada (abrigo, chaqueta, etc.). La talla se medirá en metros con dos decimales y con el sujeto sin calzado. El IMC se calcula dividiendo el peso en kg entre la talla en metros al cuadrado y se suele expresar con dos decimales redondeando al primer par. Por ejemplo, un sujeto que pesa 90 kg y mide 1,87 m tendrá un IMC de:

$$1,87 \times 1,87 = 3,50$$

$$\text{IMC} = 90/3,50 = 25,71$$

Distancia hioides-mandíbula (para valorar el cuello corto)

Una sencilla maniobra que permite observar si estamos en presencia de un cuello corto consiste en colocar los últimos 4 dedos de la mano del explorador (siempre que sea proporcional al paciente explorado) con la palma hacia abajo desde la zona de hioides hasta mentón. Si estos 4 dedos sobresalen en relación con el mentón del paciente, de forma evidente podemos sospechar una distancia hioides-mentón corta y, por tanto, un cuello corto.



Calidad de la mordida

Boca cerrada en posición de mordida y separación de los labios que permita ver claramente la posición de ambas arcadas dentarias en contacto.



Evaluación de retrognatia-micrognatia

Se trata de una exploración aproximativa que deberá confirmarse posteriormente por el especialista. La micrognatia se valora observando la facies del paciente y evaluando la arcada mandibular en relación al volumen facial.

Para valorar la retrognatia se coloca al paciente de perfil y se valora de forma aproximada la posición del mentón en relación con la línea vertical del maxilar.



Orofaringoscopia: hipertrofia de paladar blando y/o amígdalas

La exploración oral y orofaríngea debe buscar el volumen lingual en relación con la cavidad, la posible presencia de hipertrofia amigdalares y, finalmente, el aumento de volumen de paladar blando, su posición en relación con la pared posterior o la presencia de membranas que incrementen su superficie.

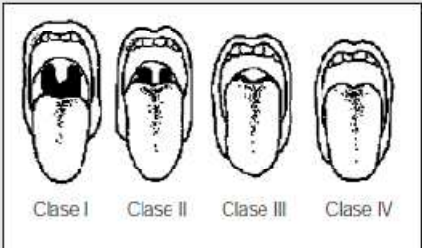
Para esta exploración se debe utilizar una luz directa sobre la región, mantener al paciente en la situación más basal posible con respiración pausada por boca, con la lengua dentro de la cavidad y realizando una presión suave con un depresor en la mitad anterior de la lengua.



Figura 2.

Exploración de los grados de Mallanpati

Se realiza con el paciente en posición sentada, buena iluminación de la cavidad oral y máxima apertura oral con el paciente sin fonar.




Clase I Clase II Clase III Clase IV

- Clase I: pueden verse el paladar blando, las fauces, la úvula y los pilares amigdalares.
- Clase II: pueden verse el paladar blando, las fauces y úvula parcialmente. La úvula contacta con la base de la lengua.
- Clase III: pueden verse el paladar blando y la base de la úvula.
- Clase IV: puede verse únicamente el paladar duro y el resto queda fuera de visión.

Exploración nasal

La realización de la rinoscopia o endoscopia nasal requiere la valoración de un especialista, pero una aproximación útil se basa en el interrogatorio dirigido al paciente en relación con los síntomas de dificultad respiratoria (continua, intermitente, diurna o nocturna) y la presencia de otros síntomas, como la rinorrea, la presencia de crisis de estomudos, etc.



La prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAOS es la polisomnografía nocturna (PSG)⁶. Se trata del registro de una serie de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas que nos permiten conocer la cantidad y la calidad del sueño, así como la repercusión de las apneas e hipopneas en el sueño.

La realización de estudios simplificados que evalúan las variables respiratorias y cardíacas se denomina poligrafía respiratoria (PR) y constituye una alternativa a la PSG en muchos pacientes. Ambas pruebas son complementarias y pueden realizarse tanto en el hospital como en el domicilio de los pacientes⁹.

1.1.5 Tratamiento.

El primer tratamiento debe ser reducir los factores de riesgo más frecuentes, como la obesidad, y los agravantes, como el alcohol, los fármacos sedantes, la privación de sueño y el tabaco, así como evitar dormir boca arriba⁹.

La presión continua positiva por vía nasal (CPAP), aplicada durante el sueño, es el tratamiento más importante del SAOS. Consiste en una mascarilla nasal unida a una turbina que emite aire a una presión determinada que impide las obstrucciones de la vía respiratoria superior, revirtiendo la ocurrencia de estos eventos en el sueño. El tratamiento se ha demostrado como el más eficaz para suprimir las apneas y las hipopneas, elimina los síntomas de la enfermedad, normaliza la calidad del sueño y evita las potenciales complicaciones. El tratamiento con CPAP suele ser bien tolerado y aceptado, y la presión debe ser ajustada para cada paciente. La CPAP está indicada fundamentalmente en los pacientes con SAOS moderado-grave. El ajuste del nivel de CPAP debe ser individualizado en cada paciente mediante una PSG o un sistema de auto-CPAP validado.

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) aumentan el espacio en la vía respiratoria superior y constituyen una alternativa en el tratamiento del SAOS, generalmente para los casos no graves y también para los pacientes que no toleren o rechacen la CPAP. Los mejores resultados se obtienen con DAM que permiten una progresión paulatina del avance. Se considera imprescindible que los DAM sean indicados, proyectados, prescritos y adaptados clínicamente por dentistas con suficiente formación específica y en coordinación con las unidades de sueño. La cirugía del área ORL y/o maxilofacial está indicada en casos seleccionados de SAOS y en algunos pacientes que no toleran la CPAP. La indicación de la cirugía deberá ser establecida de manera individualizada por la unidad de sueño y/o el especialista.

Otras medidas que se comercializan para el tratamiento del ronquido y el SAOS (dilatadores nasales, gotas nasales, etc.) no han demostrado su eficacia⁹.

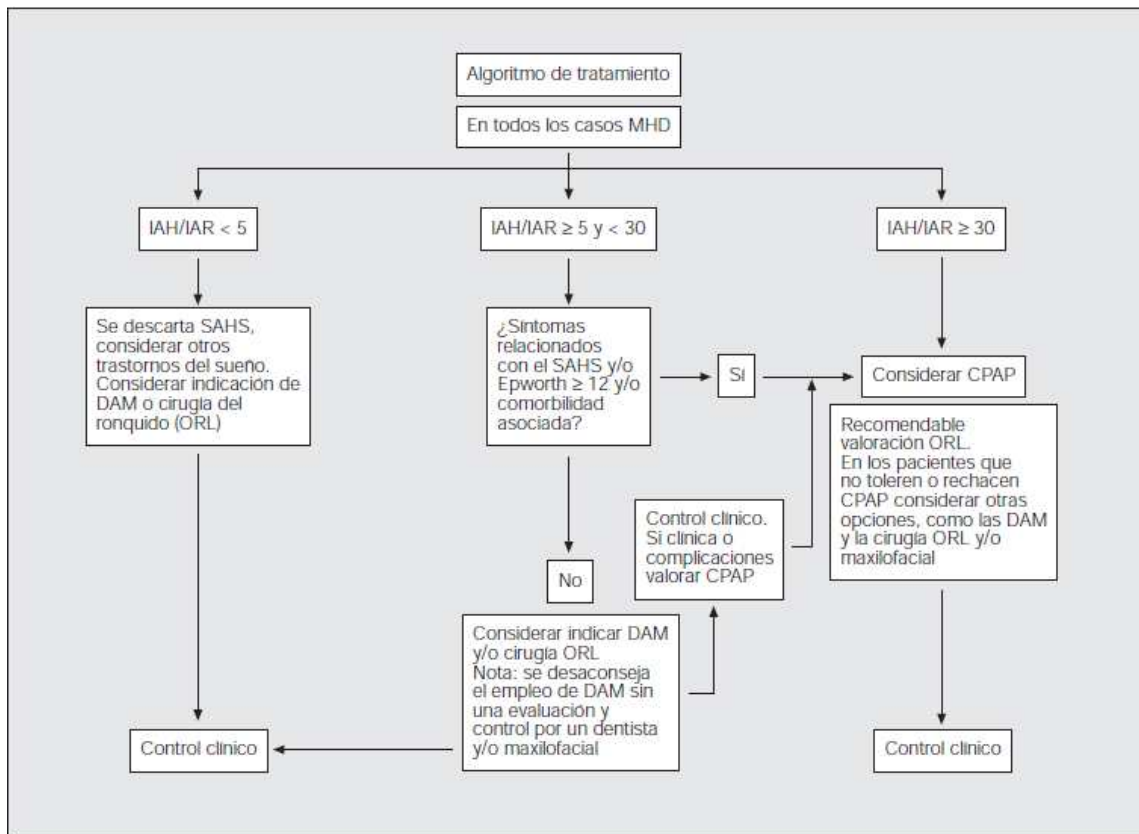


Fig 3. Algoritmo de tratamiento en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Aunque la evidencia aún no es contundente, este documento de consenso recomienda considerar la prescripción de CPAP en pacientes con un IAH > 30, teniendo en cuenta las premisas del algoritmo. MHD: medidas higiénico-dietéticas; IAH: índice de apneas-hipopneas por hora de sueño; IAR: índice de alteración respiratoria (IAH + número de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño); DAM: dispositivos de avance mandibular; ORL: otorrinolaringología; CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria superior.

1.1.6 Factores confusores

Los primeros estudios de asociación entre SAOS y enfermedad cardiovascular fueron cuestionados pues algunos de ellos no tenían en cuenta la influencia de factores confusores ya que las muestras eran muy pequeñas. Los críticos señalaban que la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad cardiovascular tenían factores de riesgo comunes que incluían la edad, el género, la raza y la obesidad, lo cual podría confundir las asociaciones observadas¹⁰.

Estudios epidemiológicos a gran escala conocidos recientemente, han confirmado la asociación entre SAOS y enfermedad cardiovascular, con adecuado control estadístico para los factores confusores.

1.1.7 Patogenia.

El sueño está íntimamente relacionado con la regulación del bienestar físico y emocional. Los eventos hormonales durante el sueño son dependientes de la duración y calidad del sueño. El sueño es un amortiguador de la liberación hormonal, interviene en la regulación de la glucosa y en la función cardiovascular¹¹.

La corta duración del sueño y la pobre calidad del mismo tienen muchos efectos en nuestra función endocrina y metabólica. Los múltiples efectos del sueño sugieren que la pérdida del sueño podría estar asociada con consecuencias de salud deletéreas¹².

La calidad del sueño disminuye con la edad con un sueño fragmentado frecuentemente en la ancianidad.

El sueño profundo o de ondas lentas ocurre durante los estadios 3 y 4 del sueño NoREM y es considerado el más reparador de todos los estadios del sueño¹³. Las obstrucciones que ocurren en el SAOS, suponen la pérdida del sueño NoREM.

Cuando ocurre una apnea obstructiva, ésta acaba en un repentino despertar. Así personas con SAOS con repetidos episodios de apnea durante el sueño, tienen despertares continuos, calidad del sueño inadecuada, y por ello somnolencia diurna¹⁴.

Durante el sueño No REM, el sistema nervioso simpático, la presión arterial y la frecuencia cardíaca disminuyen, sin embargo el tono vagal aumenta^{15, 16, 17}.

La apnea interrumpe esta secuencia cardiovascular desencadenando una cascada de efectos metabólicos, inflamatorios, hemodinámicos, químicos y autonómicos con efectos capaces de exacerbar la enfermedad cardiovascular.

La hipoxia intermitente que caracteriza el SAOS puede inducir o exacerbar

alteraciones metabólicas, modificando la homeostasis circadiana de la glucosa y la captación de carbohidratos por parte del músculo, elevando la presión arterial o produciendo hiperlipemia mediante la alteración de las enzimas que regulan el colesterol, entre muchas otras patologías¹⁸. (Fig 4 y 5).

El SAOS puede promover la oxidación de lipoproteínas, aumentando la expresión de moléculas de adhesión y la adherencia de los monocitos a las células endoteliales¹⁹.

La hipoxia además puede alterar la contractilidad y la relajación cardíaca^{20, 21}. Estas consecuencias adversas pueden ser rápidamente recuperadas con el tratamiento con CPAP.

El mecanismo por el que se producen todas estas alteraciones no es del todo conocido, pero parece estar relacionado con el mecanismo de adaptación a la hipoxia, la cual es una fuente de estrés catabólico.

Justo antes de cada despertar existe un aumento de la actividad simpática y por tanto en enfermos con SAOS con continuas apneas obstructivas y continuos despertares, se producen repetidas activaciones del sistema simpático. Este aumento de la actividad simpática se mantiene también durante el día como ha sido demostrado por microneurografía^{22, 23}.

Los ciclos de hipoxia y retención de dióxido de carbono producen oscilaciones en actividad simpática y parasimpática que afecta a la frecuencia cardíaca.

Fig 4.

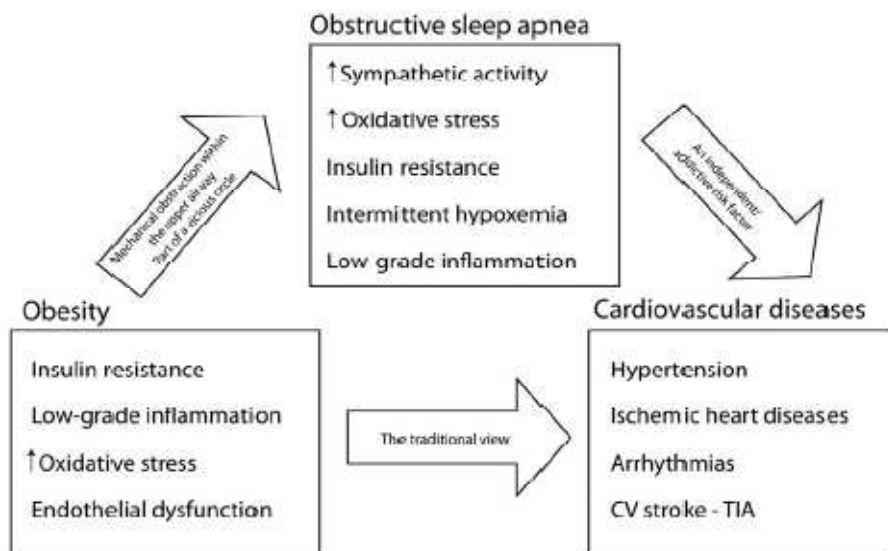
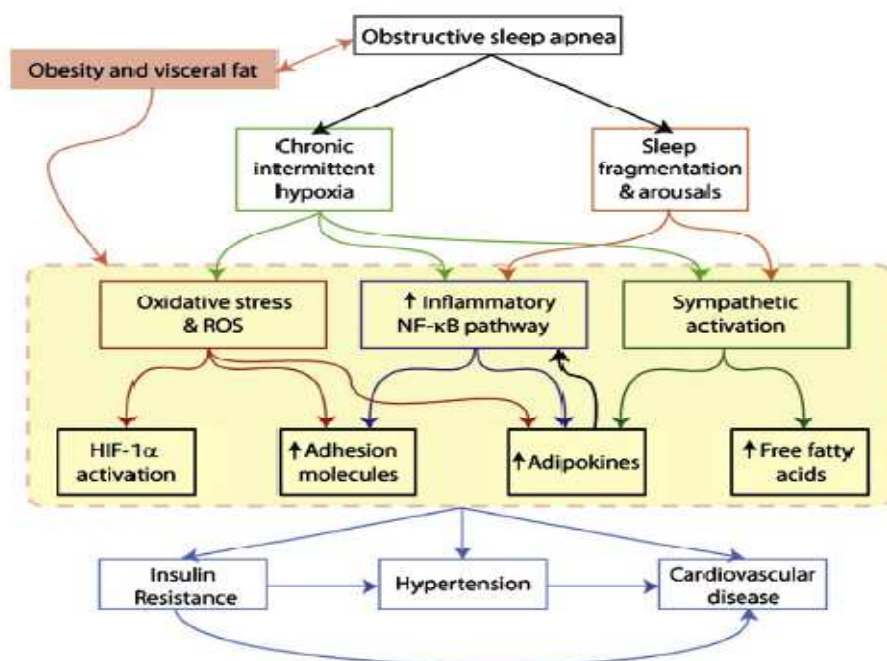


Fig 5.



Aunque en un principio la bradicardia fue considerada la respuesta más común en la apnea obstructiva, posteriormente se ha demostrado que la frecuencia cardíaca en ocasiones aumenta, en otras disminuye y en otras permanece inalterada²⁴. La respuesta tiene que ver con la función por un lado del balance autonómico y por otro del flujo de aire. Cuando el tono parasimpático predomina el corazón se enlentece, cuando predomina el simpático el corazón va más rápido y cuando el efecto vagal y simpático son iguales la frecuencia permanece inalterada. La hipoxia repetida y la retención de dióxido de carbono causa esfuerzos inspiratorios inefectivos y la generación de presión negativa intratorácica en contra de una faringe ocluida que por aumentar la diferencia entre la presión intracardiaca y extracardiaca, aumenta la presión transmural del ventrículo izquierdo²⁵.

También los ciclos repetidos de isquemia-reperusión suponen una explosión de radicales libres que ocurren en cada reoxigenación. Esto lleva a su vez a la producción del NF-κB (Factor nuclear κB) y de ahí la regulación y activación de genes proinflamatorios y moléculas de adhesión. Así el SAOS al igual que la obesidad conduce a un estado inflamatorio^{26, 27, 28, 29, 30}.

La privación de sueño es considerada proinflamatoria. Meier-Ewert mostraron que iba asociado a aumento de PCR (Proteína C reactiva), y aumento de IL6 (Interleukina 6)³¹.

Estudios no controlados y no randomizados indican que el tratamiento con CPAP disminuye el factor TNF alfa (Factor de Necrosis tumoral alfa) y la IL 8 además de disminuir los niveles plasmáticos de IL 6 y PCR. Los individuos con SAOS tienen

atenuada la vasodilatación dependiente del endotelio y disminuidos los marcadores circulantes de óxido nítrico que aumentan tras tratamiento con CPAP¹.

Estudios realizados en pacientes SAOS apoyan este modelo aunque hay también estudios negativos. Estos estudios comparan individuos con distintos grados de obesidad con y sin SAOS o cambios ante tratamiento con CPAP en los mismos individuos³²⁻³⁹, incluso para estos últimos también hay estudios negativos⁴⁰⁻⁴³, así en un estudio donde se evaluó si la retirada de CPAP por un corto espacio de tiempo en sujetos con SAOS, aumentaba las citocinas inflamatorias. El estudio se realizó en 20 sujetos con SAOS moderado-grave y se concluyó que después de 7 días tras la retirada de CPAP, los marcadores inflamatorios permanecían inalterados aunque si aumentaba marcadamente la actividad simpática⁴⁴.

A causa de que los eventos que llevan a la producción de radicales libres, la activación del factor KB y el aumento en las moléculas inflamatorias, ocurren durante el sueño, existe mucha probabilidad de que haya cambios marcados durante este periodo; por tanto, es probable que haya cambios dinámicos entre el día y la noche, y así, el momento de determinar estas moléculas es fundamental y podría explicar al menos en parte, los estudios negativos²⁸.

Otro concepto es que la vibración producida por el ronquido podría conducir directamente al daño de la pared del vaso en las arterias carótidas. Esto es corroborado por estudios de asociación reciente, los cuales mostraron una relación entre roncar y la placa aterosclerótica en las arterias carótidas pero no en la arteria femoral⁴⁵. Aunque llama la atención, este concepto requiere más estudios.

Todos estos efectos adversos vasculares combinados con el aumento en la actividad vasoconstrictora simpática y la inflamación podrían predisponer a hipertensión y aterosclerosis⁴⁶.

1.2 SÍNDROME METABÓLICO.

1.2.1 Introducción.

Quizá la primera observación del síndrome metabólico fue hecha en 1923 cuando un grupo de enfermedades metabólicas fueron primeramente definidas⁴⁷.

1.2.2. Definición y características.

El síndrome metabólico (SM) –conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X- es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de insulín-resistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocárbónico, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL (cHDL), presencia de colesterol LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad. Todo ello supone un incremento de la morbi-mortalidad de origen aterosclerótico, aunque aún no se ha determinado con certeza el riesgo absoluto conferido por el síndrome metabólico en las diferentes poblaciones⁴⁸.

Clínicamente la resistencia a la insulina (RI) se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control de la glucosa y, aunque es la base fisiopatológica de la diabetes, no unificaría todos los aspectos etiológicos en el SM. Es una anomalía celular compleja que implica fundamentalmente al tejido adiposo, al hígado y al músculo esquelético. Además de la susceptibilidad genética precisa de la presencia de otros factores ambientales¹³.

1. Obesidad central o abdominal.
2. Sedentarismo.
3. Dieta hipercalórica rica en grasas y carbohidratos.
4. Tabaquismo.

1.2.3 Clasificación.

Desde un punto de vista práctico y eminentemente clínico los parámetros más extendidos para identificar el SM son los propuestos, de manera simplificada, por el NCEP ATP-III (2001)⁴⁹, actualizados posteriormente por la American Heart Association (2005)⁵⁰.

El diagnóstico del síndrome metabólico es realizado cuando 3 o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

- Circunferencia abdominal:
 - >102 cm en hombres y
 - >88 cm en mujeres

- Triglicéridos séricos:
 - >=150 mg/dL (>=1.7 mmol/L)

- Presión arterial:
 - >=130/85 mm Hg

- HDL Colesterol:
 - <40 mg/dL (<1.0 mmol/L) en hombres y
 - <50 mg/dL (<1.3 mmol/L) en mujeres

- Glucosa de ayunas:
 - >110mg/dL en ayunas (6.1mmol/L).

En 2005 la International Diabetes Federation (IDF) propuso una nueva definición en la que, compartiendo la mayoría de los criterios del NCEP-ATP III -de los que se precisan al menos 2 para el diagnóstico-, sin embargo, considera condición indispensable la presencia de obesidad abdominal (con medidas específicas para los distintos grupos étnicos y no para el país de residencia), y que en el caso de Europa el límite que se establece para el perímetro abdominal (como parámetro de la obesidad central) es de ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm mujeres⁵¹.

Por tanto la diferencia entre una y otra se basa en el diámetro de la cintura siendo más estrictos en el caso de la clasificación de la IDF aumentando así la prevalencia de SM en la población general.

La prevalencia del SM varía según los criterios utilizados como diagnóstico y la definición de SM utilizada; ésta, se incrementa de manera continua con el aumento de edad y la obesidad. Datos procedentes del National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 indican que el 39% de adultos en USA cumplen los criterios de la IDF para SM comparado con 34.5% usando los criterios de la ATP III^{52 y 53}. En España oscila entre el 19,3% y el 15,5%.

1.3 ASOCIACIÓN DE SAOS CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Existe un creciente entendimiento que los trastornos del sueño son un factor de riesgo potencialmente tratable para enfermedades cardiovasculares.

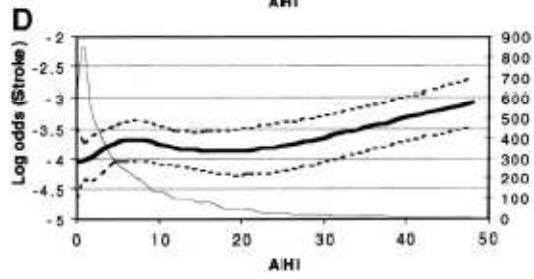
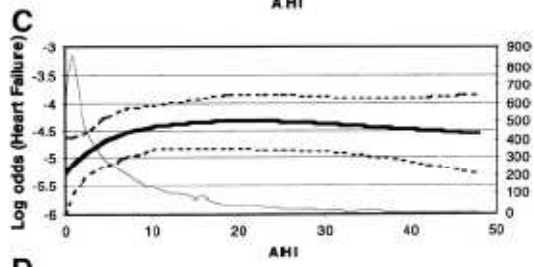
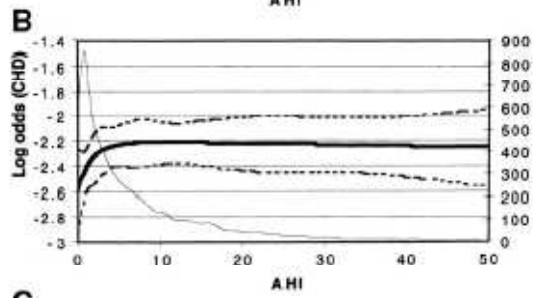
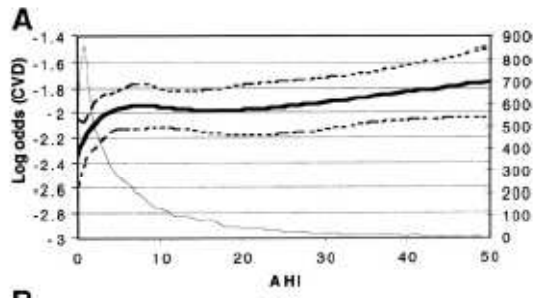
Un número de anormalidades inflamatorias, metabólicas y vasculares son evidentes en sujetos con SAOS y éste es considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los datos actuales informan que el SAOS aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular y que el tratamiento con CPAP tiene el potencial de disminuir semejante riesgo.

Investigaciones del National Commission en trastornos del sueño en Estados Unidos, estiman que la apnea del sueño es probablemente responsable de 38.000 muertes de origen cardiovascular con 42 millones de dólares de gasto asociado en hospitalizaciones relacionadas⁵⁴. El SAOS aumenta el riesgo de fallo cardíaco en 140%, el riesgo de ictus en 60% y el riesgo de enfermedad coronaria en un 30%. Por todo esto, la apnea del sueño es una importante diana para intervención de salud pública con el fin de reducir la enfermedad cardiovascular, la principal causa de muerte entre adultos en países desarrollados⁵⁵.

Del mismo modo, comparado con la población general, la prevalencia de SAOS es mayor en poblaciones con condiciones cardiovasculares como HTA (30-83%)^{56,57}, fallo cardíaco (12-53%)⁵⁸, cardiopatía isquémica (30-58%)^{59,60}, e ictus (43-91%). Sin embargo la coexistencia de estas condiciones con SAOS no prueba causalidad, y variables confusoras como obesidad necesitan ser consideradas. Aunque distintos datos epidemiológicos soportan el concepto de que el SAOS puede participar en la iniciación o progresión de varias enfermedades cardiovasculares.

En el más largo de varios estudios prospectivos observaciones con una media de seguimiento de 10 años, Marín y colaboradores notaron que comparado con controles sanos y estratificados por edad, sexo y peso, aquellos con SAOS severo no tratado (IAH>30 n=235) tenían más eventos cardiovasculares fatales (1.06 vs 0.3 por 100 pacientes años, P=0.012) y no fatales 2.13 vs 0.45 por 100 pacientes año; P< 0.0001), sin embargo en aquellos pacientes tratados con CPAP (n= 372), los resultados no diferían significativamente de los controles⁶¹.

La asociación entre la apnea del sueño y las enfermedades cardiovasculares ha sido además demostrada a través de estudios de tratamiento de la apnea obstructiva del sueño con CPAP. Estos estudios han demostrado resultados positivos, equiparando el riesgo cardiovascular al de la población general en personas que realizan el tratamiento con CPAP correctamente.



1.3.1.SAOS y enfermedad coronaria.

En pacientes con enfermedad coronaria, la presencia de SAOS está asociada con mayor mortalidad y más reestenosis tras intervención coronaria percutánea que en pacientes sin SAOS. Milleron et al realizaron un estudio observacional en 54 pacientes con enfermedad coronaria y SAOS (IAH>15). Veinticinco fueron tratados con CPAP durante ochenta y siete meses de seguimiento demostrando que los pacientes tratados tenía un descenso significativo del riesgo para el endpoint de muerte cardiovascular, síndrome coronario agudo (SCA), hospitalización para fallo cardíaco o necesidad de revascularización coronaria que los pacientes no tratados⁶².

En pacientes con enfermedad coronaria, los episodios de apnea cíclicos inducían hipoxia, presión intratorácica negativa e HTA lo cual puede provocar alteración de la oferta-demanda de oxígeno por parte del miocardio y cambios electrocardiográficos así como angina nocturna que en un estudio no controlado fue aliviado por CPAP⁶³.

1.3.2 SAOS e insuficiencia cardíaca.

El SAOS puede promover hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), disfunción sistólica y diastólica y consecuentemente provocar Insuficiencia cardíaca. Comparado con pacientes sin SAOS, aquellos con SAOS pero sin insuficiencia cardíaca tienen mayor prevalencia de alteración de la relajación diastólica, reversible tras tres meses de CPAP⁶⁴.

Dos estudios, uno en niños y uno en adultos con miocardiopatía dilatada no isquémica notaron una asociación independiente entre SAOS e HVI^{65, 66}. En el estudio llevado a cabo con adultos, la hipertrofia del VI fue más prevalente en pacientes con SAOS que en pacientes sin SAOS. El SAOS podría además promover el desarrollo de aneurismas aórticos intratorácicos presumiblemente por inducir aumentos repetidos de la presión intratorácica durante los esfuerzos inspiratorios⁶⁷.

Entre pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva, el tratamiento del SAOS coexistente con CPAP reduce la presión sistólica, mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo y aumenta la fracción de eyección. Se ha demostrado que la CPAP elimina los episodios de apnea que ocurren durante el sueño y por tanto los cambios hemodinámicos asociados¹⁵.

Mansfield y colaboradores⁶⁸ examinaron los efectos del tratamiento con CPAP durante 3 meses. En los pacientes tratados la fracción de eyección del ventrículo izquierdo aumentaba del 38% al 43% (p=0.04) y la concentración de Noepinefrina nocturna urinaria disminuía. Había una significativa mejoría en la calidad de vida y en el sueño pero no en la presión arterial media.

1.3.3 SAOS y arritmias cardiacas

Aunque es más frecuente la bradiarritmia que la taquiarritmia en pacientes SAOS, algunos estudios reportan una mayor prevalencia de FA en pacientes SAOS que en no SAOS.

Así en un estudio publicado por Mehra et al⁶⁹, la prevalencia de FA estimada en enfermos SAOS fue de 4.8% comparado con 0.9% en enfermos no SAOS siendo la $p = 0.003$. Este hallazgo no fue replicado en otros estudios⁷⁰. En este mismo estudio observaron que la prevalencia de latidos ventriculares prematuros y complejos ventriculares ectópicos fue mayor en aquellos con SAOS que en aquellos sin SAOS (35% vs 21% $p=0.0003$) y (25% vs 15% $p=0.002$) respectivamente.

En un estudio observacional por Kanagala y colaboradores⁷¹, se observó que en pacientes con SAOS no tratados, la recurrencia de FA tras cardioversión eléctrica a ritmo sinusal era mayor que en aquellos tratados con CPAP (82% vs 42% respectivamente, $p=0.013$).

En un ensayo randomizado publicado, Ryan y colaboradores reportaron que el tratamiento de coexistencia de SAOS en pacientes con fallo cardiaco por CPAP por un mes causó una disminución del 59% en la frecuencia de latidos prematuros ventriculares durante el sueño⁷².

En los comienzos de 1980 algunos investigadores demostraron que secundariamente a la traqueostomía, pacientes con apnea del sueño experimentaban disminución en la presión arterial y disminución de la arritmia cardiaca⁷³.

1.3.4.SAOS e ictus.

Existe creciente evidencia que indica que la prevalencia de SAOS está aumentada en pacientes que han tenido un ictus. Sin embargo si el tener SAOS supone un factor de riesgo para desarrollar ictus o si el ictus supone un riesgo para desarrollar SAOS permanece incontestado.

Datos del Sleep Heart Health Study mostraron mayor odds ratio para ictus en el mayor cuartil de IAH que en el cuartil más bajo.

Sandberg y colegas⁷⁴ llevaron a cabo un ensayo randomizado de CPAP vs no CPAP en 63 pacientes ambulatorios con SAOS 2-4 semanas después de un ictus. Comparado con controles, los pacientes tratados con CPAP tenían una mayor mejoría en la escala de depresión, pero no en la función física o cognitiva después de 4 semanas.

Hsu y colegas⁷⁵, realizaron un estudio randomizado de uso de CPAP en 30

pacientes ambulatorios con SAOS, dentro de los 25 días tras un ictus. Los pacientes asignados a CPAP no tenían una mejoría en actividades de la vida cotidiana, cognición, depresión, sueño, calidad de vida o presión arterial. Sin embargo el cumplimiento de CPAP fue pobre con uso medio de solo 1-4 horas en la noche. Por tanto la principal conclusión que podemos sacar de este estudio podría ser que pacientes ambulatorios con un ictus tienen dificultad en adherirse a la CPAP. La cuestión de si tratamiento efectivo de SAOS con CPAP mejora la recuperación de un ictus permanece incontestada.

1.3.5.SAOS y HTA.

Existe una fuerte evidencia de que el SAOS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA.

Modelos analíticos multivariantes indican que el SAOS representa un factor de riesgo independiente para la hipertensión, arterial y que la hipertensión es un predictor de muerte cardiovascular entre pacientes con apnea del sueño.

De acuerdo a la asociación entre SAOS e hipertensión, hay datos que sugieren que aproximadamente el 40% de los pacientes con apnea del sueño padecen hipertensión, y que el 30% de los pacientes con hipertensión tienen SAOS oculto. Datos del estudio de cohortes de Wisconsin, llevado a cabo en 1.600 hombres y mujeres con edades comprendidas entre 30 y 60 años, mostró que para individuos con IMC superior a 30 kg/m², un IAH de 15 estuvo asociado con aumento de la presión arterial (TA) de 3,6 mmHg para la presión sistólica y 1,8 mmHg para la presión diastólica. Del mismo estudio de Wisconsin se desprende que la severidad del SAOS podría predecir el desarrollo de nueva hipertensión durante los siguientes 4 años. La reducción de la severidad del SAOS con el uso de la CPAP resulta en una disminución de la presión sistólica durante el día, aunque no ha sido claramente demostrado que el tratamiento con CPAP baje la presión arterial a largo plazo^{76,77}.

En estudios en ratas y ratones, Fletcher et al mostraron que el modelo de desoxigenación-reoxigenación por 7horas en un día, en ratas producía HTA⁷⁸. Aunque estos estudios están suponiendo una gran contribución, es asumido que el patrón de desoxigenación/reoxigenación es solo relevante en pacientes con SAOS severo. En estos estudios con ratas, la frecuencia de desaturación es a menudo larga así como la magnitud en el descenso del oxígeno con cada episodio.

En estudios con perros expuestos a SAOS, éstos desarrollaron HTA que se resolvió al revertir el SAOS⁷⁹. Ratas expuestas a hipoxia intermitente desarrollaron HTA que fue prevenida por simpatectomía o denervación de los quimiorreceptores periféricos.

Estudios transversales han demostrado un aumento de la incidencia de HTA en

asociación con SAOS independientemente de la obesidad⁸⁰. Un estudio prospectivo también demostró que para un IAH de más de 15 versus 0, la odds ratio para presentar hipertensión en 4-8 años era de 2.89. (95% CI 1.46-5.64)⁵.

1.3.6 SAOS y HTA resistente a tratamiento.

El SAOS es también común en pacientes que tienen HTA resistente al tratamiento⁸¹, en los cuales a menudo está asociada con características bioquímicas de hiperaldosteronismo primario⁸², pues el SAOS está asociado con un aumento de la secreción de aldosterona. Esto podría provocar estrés oxidativo, inflamación y fibrosis ventricular así como hipertrofia⁸³.

Varios estudios han encontrado una muy alta prevalencia de SAOS en pacientes con HTA resistente a tratamiento rondando del 71 al 83%, sin embargo estos pacientes no suelen presentar la queja de la somnolencia diurna, así un estudio reportó una media en el test de Epworth de un 6 en una muestra de 49 pacientes que presentaban estas dos patologías⁸⁴⁻⁸⁵.

1.3.7. SAOS y DM.

Existen evidencias que demuestran que la privación aguda del sueño altera la homeostasis de la glucosa.

Así la hipoxia intermitente y la privación del sueño aumentan la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la actividad del sistema nervioso simpático^{86,87}.

En la asociación del SAOS con la intolerancia a la glucosa, se ha demostrado que varones con SAOS tienen mayor resistencia a la insulina y mayores niveles de epinefrinas en plasma, además de valores más bajos de IGF-1 (insulin-like growth factor 1), un factor de crecimiento similar a la insulina relacionado con la homeostasis glucídica⁸⁸.

La alteración de la glucosa y la DM también aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En un estudio transversal de 2656 participantes, aquellos que tenían SAOS tenían más resistencia a la insulina y mayor prevalencia de hiperglucemia y DM tipo 2 que aquellos sin SAOS^{89,90}. Todo ello después de ajustar por variables confusoras como el peso.

El Sleep Heart health study y el estudio con la cohorte de Wisconsin muestran también la asociación de SAOS e insulinresistencia siendo independiente a la obesidad. Así el estudio de Wisconsin reportó que 3% de los individuos con IAH por debajo de 5 tenían un diagnóstico de DM tipo 2, sin embargo 15% de aquellos

con IAH de 15 o más tenían DM tipo 2 con un riesgo relativo del doble después de ajustar por edad, sexo e IMC.

En un estudio llevado a cabo en 1682 varones diabéticos en UK, la prevalencia estimada de SAOS fue de 23% y el SAOS se asoció de manera significativa con DM independientemente de la edad, IMC y perímetro del cuello⁹¹.

Otro estudio afirmó que el número de episodios de hipoxia se correlacionaban con la insulinresistencia⁹² y otro demostró una modesta correlación entre IAH y la insulina pero no con los niveles de glucosa⁹³.

También hay estudios negativos en cuanto a la asociación entre DM y SAOS, así otro estudio realizado en 2005, en el cual Kevin Reichmuth y colegas siguieron la incidencia de DM en pacientes a los que se les realizó un estudio polisomnográfico. Llegaron a la conclusión de que aunque la DM era más prevalente en el grupo basal de enfermos SAOS (14.8% vs 2.8%), su incidencia en los siguientes 4 años no fue mayor que en no SAOS⁹⁰.

En cuanto a estudios relacionados con el uso de CPAP, Babu y colegas (2005), usando una monitorización continua de la glucosa de 72 horas demostraron que el tratamiento con CPAP bajaba los niveles de glucosa posprandial y disminuía un 0.6% los niveles de Hgb glicosilada en pacientes diabéticos con SAOS, siendo la mayor caída observada cuando la CPAP era utilizada durante más de 4 horas en la noche⁹⁴.

Posteriormente un estudio llevado a cabo en el año 2000 en EEUU con enfermeras (más de 69000), las roncadoras habituales tenían el doble de riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus (DM) que las no roncadoras, independientemente del índice de masa corporal (IMC) o el hábito tabáquico⁹⁵.

En un estudio prospectivo de seguimiento durante 10 años, realizado en Suecia en el año 2000 entre varones, aquellos que eran roncadores, lo cual es un fenotipo que predispone al SAOS, tenían más riesgo de desarrollar DM en los siguientes 10 años que sus iguales no roncadores⁹⁶.

1.3.8 SAOS y obesidad.

SAOS se ha relacionado con obesidad visceral incluso más que con IMC⁹⁷.

La obesidad aumenta el riesgo del SAOS de 10 a 14 veces. Así un aumento en el 10% del peso aumenta el riesgo de desarrollar SAOS en 6 veces, con un efecto más marcado en las edades medias de la vida. Además la pérdida de peso, incluso modesta, puede reducir la severidad del SAOS. La obesidad puede aumentar la severidad del SAOS por acumulación de grasa en la vía aérea superior, reduciendo el calibre nasofaríngeo.

Se ha demostrado que un aumento de una desviación estandar en el IMC está asociado con el triple de riesgo de SAOS. En un estudio retrospectivo se observó que los nuevos casos de SAOS mostraron una ganancia de peso significativa en el año previo⁹⁸.

Otro estudio más pequeño mostró que pacientes SAOS obesos que cumplieron el tratamiento con CPAP durante 6 meses, fueron más susceptibles a perder peso que los no cumplidores⁹⁹. Estos hallazgos contrastan con un estudio similar que no encontró cambio en el peso después de un año de uso de CPAP¹⁰⁰. Usando una medida diferente de adiposidad, Chin y colegas mostraron que 6 meses de CPAP conducían a una pérdida de la grasa visceral incluso si el sujeto no perdía peso¹⁰¹.

Una ganancia de peso del 10% se asoció con seis veces aumento en la Odds de desarrollar SAOS y una pérdida de peso del 10% predijo un descenso de un 26% en el IAH, así mismo cada incremento del IMC 6 Kg/m² aumentó el riesgo para desarrollar SAOS en más del cuádruple¹⁰².

Con todo esto concluimos que el factor de riesgo más importante modificable para SAOS es el exceso de peso. En pacientes SAOS, como ya hemos comentado, la pérdida de peso ha demostrado disminuir el IAH¹⁰³. Desafortunadamente porque el exceso de peso está aumentando sustancialmente en países industrializados, se predice que la prevalencia de SAOS aumente también. Por eso la medida más importante de salud pública para prevenir el SAOS sería evitar la ganancia de peso o revertir el exceso de peso, sobre todo en niños.

1.3.9. SAOS y la regulación del apetito.

La duración más corta del sueño se ha asociado con una disminución del nivel de leptina, una hormona secretada por los adipocitos.

Los niveles de leptina se correlacionan con IMC y con la adiposidad visceral, así la leptinemia es reflejo de las reservas grasas del organismo¹⁰⁴, estableciendo un circuito de retroalimentación negativa donde la leptina circulante inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción del neuropéptido Y (un potente estimulador del apetito). Esto lleva a un aumento de la actividad simpática, aumentando así el gasto energético, además de disminuir la ingesta por disminución del apetito.

Los niveles de leptina se correlacionan también con los niveles de insulina y la disregulación de la leptina es una importante secuela en los pacientes con SAOS no tratados.

La leptina tiene también un efecto en los tejidos periféricos. Directamente inhibe los lípidos intracelulares reduciendo la síntesis de Ácidos grasos y triglicéridos y concomitantemente aumentando la oxidación de lípidos¹⁰⁵. Este efecto en el metabolismo de los lípidos puede estar mediado por un efecto inhibitorio de leptina en la actividad de la carboxilasa acetilCoA, la enzima responsable de la síntesis de los ácidos grasos.

En humanos la privación aguda del sueño causa caídas agudas de leptina de hasta el 18% comparado con los valores basales. Esto está acompañado de un aumento del 28% en los niveles de grelina, (una hormona que estimula el apetito), un aumento del 24% en el hambre y un aumento del 23% en el apetito. Ello viene de un estudio de 12 pacientes¹⁰⁶, sin embargo un estudio llevado a cabo con 1030 pacientes reprodujo los mismos resultados¹⁰⁷.

Se desconoce el motivo de esto, pero un posible mecanismo es que puesto que se ha demostrado que 6 días de restricción de sueño en adultos sanos resultó en un aumento en el balance cardíaco simpático¹⁰⁸ y puesto que la liberación de leptina es inhibida por el sistema nervioso simpático¹⁰⁹, la disminución de los niveles de leptina en la presencia de déficit de sueño, puede resultar de un efecto inhibitorio del aumento de la actividad simpática.

La leptina presenta un ritmo circadiano, sin embargo los niveles de leptina en la tarde son mayores en sujetos sin SAOS que en enfermos SAOS. El estudio de Wisconsin documentó una relación entre la duración del sueño, la leptina y los niveles de grelina, basado en la percepción del paciente en cuanto al tiempo total de sueño. Los datos revelaron una correlación negativa entre la grelina y el tiempo total de sueño (TST) con menor TST relacionado con mayores valores de grelina¹¹⁰.

La leptina sin embargo tenía una correlación positiva con el TST. Menores niveles de leptina relacionados con menor TST, esto independientemente del peso

corporal.

Otro concepto es la resistencia a la leptina, así SAOS en muchos estudios está relacionado con hiperleptinemia.

La mayoría de los obesos tienen elevados niveles de leptina, indicando que en la mayoría de las circunstancias la obesidad es un estado de leptin-resistencia. Como en la DM tipo 2 es posible que defectos a nivel del receptor o a nivel postreceptor pudieran ser responsables de la leptin-resistencia en sujetos obesos. El tratamiento con leptina subcutánea reduce el peso en todas las especies de mamíferos. El descenso del peso inducido por leptina es específico para la pérdida de tejido adiposo a diferencia de la disminución de la ingesta que disminuye el tejido adiposo y el IMC.

Dos estudios diferentes¹¹¹, llevados a cabo en el 2000, encontraron mayores niveles de leptina en pacientes SAOS, consistentes con un estado de resistencia a esta hormona. El tratamiento con CPAP conduce a un precoz descenso en la leptina seguido por una posterior pérdida de grasa visceral. De manera colectiva estos estudios sugieren que la CPAP mejora la resistencia a leptina inducido por SAOS y esto facilita la pérdida de grasa visceral. Sin embargo, no todos los estudios sostienen una relación entre severidad de SAOS y niveles de leptina¹¹².

En estudios con animales, la leptina selectivamente disminuye la adiposidad visceral. A pesar de la demostración de la resistencia a la leptina en la mayoría de sujetos obesos, la leptina recombinante subcutánea induce una significativa reducción dosis-dependiente en la grasa corporal y pérdida de peso en estos sujetos¹¹³.

Ip y colaboradores han demostrado que sujetos obesos con SAOS tienen niveles más altos de leptina cuando se comparan con sujetos no obesos. Sujetos tratados con CPAP durante 6 meses demostraron una reducción significativa en los niveles de leptina circulante. Esto apoya el hallazgo encontrado por Chin y colegas¹⁰¹, quienes, además de demostrar una caída de los niveles de leptina con CPAP, demostraron reducciones significativas en el acúmulo de grasa visceral. Esto abre la posibilidad de que el tratamiento de SAOS con CPAP puede revertir la anomalía del receptor de leptina encontrado en este desorden. Esto sugeriría que el tratamiento con CPAP, así como los agonistas exógenos de leptina o agentes que restablezcan la sensibilidad del Receptor de leptina podrían tener algún papel en revertir las principales anomalías patofisiológicas del síndrome SAOS-Obesidad.

1.3.10. SAOS y dislipemia.

La presencia de SAOS se ha relacionado en diversos estudios con la elevación de los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Además se ha observado que el empleo de CPAP tiene un efecto beneficioso sobre los perfiles lipídicos

En un ensayo clínico realizado en Grecia, los investigadores midieron el colesterol en pacientes SAOS, tanto al diagnóstico como tras 6 meses de uso de CPAP, y encontraron que dicha intervención resultaba en una disminución del 7% del colesterol total, sobre todo debido a una caída en las LDLs. Además notaron una disminución llamativa de la proteína C reactiva (PCRhs) de alta sensibilidad y de la homocisteína¹¹⁴.

Un estudio de 220 pacientes con SAOS incluyó un subgrupo de pacientes tratados con CPAP y mostraron que el tratamiento con CPAP resultaba en una disminución del colesterol de 220.4 a 209.6 mg/dL lo cual tendía a la significación estadística ($p=0.06$) en comparación con el subgrupo control¹¹⁵.

Varios estudios, sin embargo indican que en muchos casos la obesidad es un factor de confusión y que la disminución del colesterol se debe más a ésta que al mismo IAH. En España un estudio de 43 varones con SAOS, demostró que los niveles de colesterol basal y PCRhs no estaban más elevados comparado con los controles ni tampoco se demostró un descenso significativo con CPAP¹¹⁶, sin embargo si estaba asociado con el aumento del IMC.

Otros autores confirman que el IMC es un fuerte predictor de los niveles de PCRhs y que el SAOS con o sin CPAP no afecta a los niveles de PCRhs¹¹⁷.

1.3.11.SAOS y síndrome metabólico.

El denominado síndrome Z ha sido utilizado para explicar la asociación de síndrome metabólico con la apnea del sueño¹¹⁸.

Múltiples estudios han demostrado que existe una relación epidemiológica entre SAOS y SM con un aumento de prevalencia de SM con la severidad del SAOS.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño y el roncar han demostrado estar independientemente asociados con un aumento de la prevalencia del SM y esto es constante en diferentes orígenes étnicos¹¹⁹.

Datos emergentes sugieren que el síndrome metabólico puede no ser solo una comorbilidad del SAOS sino que puede estar mecánicamente asociado a través de un número de vías¹³.

La coexistencia de SAOS y SM puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares o bien de forma aditiva o bien de forma sinérgica. Los mecanismos todavía están pobremente definidos pero la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño se piensa que son los principales gatillos de varias vías que conducen a disfunción metabólica¹²⁰.

La hipoxia asociada al SAOS puede desencadenar un estrés oxidativo que puede promover el desarrollo de SM. Múltiples marcadores inflamatorios y mediadores que incluyen NFκB, CRP, TNF α y IL6 están elevados en pacientes con SAOS y juegan un papel en el desarrollo de SM. Las adipocinas incluyendo leptina, grelina y adiponectina parecen estar alteradas en pacientes con SAOS en caminos que promueven un balance positivo de energía, obesidad y síndrome metabólico.

La privación del sueño puede estar también implicada debido a sus defectos en la regulación metabólica e inflamación sistémica. La identificación de mecanismos de interacción SM y SAOS puede sugerir oportunidades por la cual la patofisiología del SAOS puede ser interrumpida para prevenir manifestaciones del síndrome metabólico.

Es importante tener en cuenta que muchos de los desórdenes asociados con obesidad y con el SM interfieren con el sueño normal. Shamsuzzaman y colegas sugieren incluso que a causa de la asociación del SAOS con enfermedades como hipertensión arterial, resistencia a la insulina etc, la evidencia que implica la apnea del sueño como factor causal en un rango de desórdenes cardiovasculares es sobre todo circunstancial y difícil de interpretar¹²¹. Hay incluso una escuela de pensamiento que piensa que SAOS no es más que una manifestación del SM¹²².

Tanto en SAOS como en SM existe un círculo vicioso de ganancia de peso lo cual asocia, ronquidos nocturnos, desarrollo de apnea respiratoria, somnolencia diurna, mayor ganancia de peso, mayor deterioro de las alteraciones respiratorias...

Otro argumento a favor de que SAOS y SM no son diferentes es que las mujeres con ovario poliquístico son más propensas que los controles a padecer trastornos del sueño y somnolencia diurna lo cual sugeriría un papel de la insulinresistencia en la patogénesis del SAOS similar al síndrome metabólico¹²³.

A pesar de que existe mucho escrito sobre el papel de las alteraciones anatómicas en el desarrollo de SAOS, la gran mayoría de los adultos con SAOS no presentan estas anomalías. La alta tasa de fallo en la intervención quirúrgica de la orofaringe en enfermos SAOS con el consiguiente empeoramiento del trastorno del sueño o la mejora del mismo con la modesta pérdida de peso explica que las anomalías anatómicas no sean el principal proceso patogénico en adultos con apnea del sueño¹²⁴.

Además la prevalencia del SM en EEUU es paralela a la prevalencia de apnea del sueño en la población general.

Obesidad abdominal, insulinresistencia determinada por genética/constitución y factores ambientales pueden finalmente ser la principal causa que conduce a la apnea del sueño, lo cual puede acelerar estas anomalías metabólicas posiblemente a través de la progresiva elevación de las hormonas de estrés y citrinas tales como cortisol, IL6 y TNF.

Efectivamente quizá SAOS y SM sean dos caras de la misma moneda, dados los procesos comunes patofisiológicos evidentes en ambas condiciones. Entender la interacción compleja entre sueño, somnolencia, inflamación, insulinresistencia y obesidad puede dar alguna respuesta a la cuestión de si SAOS es una manifestación del SM o no¹²⁴.

Hasta entonces, el manejo del peso, llevar una dieta saludable, realizar ejercicio regularmente y un sueño adecuado, los cuales parecen mejorar la sensibilidad a la insulina en el síndrome metabólico independientemente de los efectos en el peso, debería ser recomendado a todos los enfermos que presentan SAOS.

1.4. MODIFICADORES AMBIENTALES

Como ya hemos comentado antes, el SAOS es una enfermedad compleja en la que influyen marcadores genéticos y modificadores ambientales.

El SAOS como otras enfermedades genéticas complejas no exhibe el patrón clásico mendeliano de herencia y característicamente envuelve múltiples genes que interactúan con múltiples factores ambientales. No han sido documentados casos monogénicos de desórdenes respiratorios del sueño

Los factores ambientales juegan un papel importante en la expresión del SAOS y fenotipos asociados. Aunque no se han encontrado factores ambientales etiológicos en el SAOS, si se ha comprobado que algunos factores pueden agravarlo. Estos factores pueden tener gran relevancia en individuos con susceptibilidad genética al colapso de la vía aérea superior. Es necesario un mejor conocimiento de los factores ambientales en la patogénesis del SAOS junto al avance concomitante en entender las bases genéticas del SAOS.

1.5 GENÉTICA DEL SAOS.

1.5.1 La epidemiología genética del SAOS.

El SAOS es una enfermedad compleja. No es debido a una simple mutación o acción proteica. Existe evidencia que solo 1/4 de la prevalencia del SAOS o un elevado IAH tiene una base genética.

Varios estudios genéticos epidemiológicos han demostrado una agregación familiar de SAOS e IAH, aunque las bases genéticas del colapso de la vía aérea durante el sueño no están claramente definidas.

Los estudios descriptivos de la agregación del SAOS incluyen estudios de familias con múltiples miembros afectados, gemelos, cohortes de roncadors¹²⁵, prevalencia de SAOS en familiares de afectados, cuantificación de la agregación familiar del SAOS entre familiares de enfermos con SAOS frente a muestras control y análisis de segregación. Estos estudios han evidenciado de forma clara que un antecedente positivo de SAOS en la familia es un factor importante de riesgo para un elevado IAH y sus síntomas asociados, somnolencia diurna y apneas¹²⁶⁻¹³¹.

Estudios en muestras de familias de diferentes poblaciones han demostrado una agregación familiar de los niveles de IAH y de síntomas de SAOS tanto en niños como en adultos y en sujetos obesos y no obesos^{132,133}. La prevalencia del SAOS entre familiares de primer grado de probandos con SAOS varía del 21 al 84%.

Un estudio en una cohorte muy grande de varones daneses demostró que el antecedente familiar de ronquidos era un factor de alto riesgo para roncar¹²⁸. En estudios en gemelos se ha demostrado tasas concordantes de roncadors significativamente mayores en gemelos monozigóticos que dizigóticos.¹²⁷

Una identificación y un mejor entendimiento de genes que determinan los fenotipos “intermedios” que son pasos fundamentales que llevan a la aparición del SAOS pueden ayudarnos a identificar los genes que predisponen al SAOS.

El papel relativo de los genes en las distintas vías intermedias, tendrá probablemente importantes implicaciones para el descubrimiento de genes que influyen en el SAOS. Se espera que los factores genéticos asociados con la

estructura craneofacial y tejidos blandos de vía aérea superior, con la distribución de la grasa corporal, con el control neural de la vía aérea superior y con la regulación central de la respiración interactúan entre ellos para producir el fenotipo SAOS.

El uso de fenotipos intermedios, objetivamente medibles y cuantificables está utilizándose ampliamente en la investigación genética de enfermedades complejas.

Así la obesidad además del género masculino es factor de riesgo más importante en el SAOS en los adultos. Otros factores de riesgo están asociados con las características anatómicas del paladar duro y blando de la vía aérea superior, las características del control ventilatorio y elementos que controlan el sueño y su ritmo circadiano. Así pues, los genes de estos 4 caminos intermedios pueden actuar incrementando la susceptibilidad para la aparición del SAOS¹³⁴.

1.5.2. Genes que afectan a la estructura cráneo facial.

Estudios familiares y de gemelos sugieren una base genética para la morfología craneofacial¹³⁰. Mediante estudios de cefalometría en gemelos se ha estimado que la herencia de estos caracteres se sitúa en el 60-90%.

Existen al menos 50 síndromes en los cuales se presentan alteraciones mandibulares y maxilares, muchos de estos síndromes están asociados a alteraciones respiratorias y a obstrucción de la vía aérea superior. La micrognatia por ejemplo, aparece en numerosas enfermedades sindrómicas en las que se observan grandes deleciones cromosómicas. La identificación de las bases genéticas de estos síndromes puede suministrar valiosa información para descubrir las bases patogénicas del SAOS.

Estudios familiares en los Estados Unidos y Reino Unido han demostrado también que el SAOS está asociado con características estructurales de la vía aérea superior. Las diferencias morfológicas existentes entre ambos sexos pueden explicar además, al menos en parte, la mayor incidencia del SAOS entre los varones.

1.5.3. Genes que afectan al control de la respiración y vía aérea superior.

Para mantener abierta la vía superior se requiere un proceso complejo de coordinación de las funciones neuromusculares que controlan la musculatura del tórax y la vía aérea superior. Las anomalías heredadas en el control de la ventilación pueden predisponer a apneas de tipo obstructivo o central o a ambas, al afectar a la ventilación durante el sueño o promoviendo el colapso de la vía aérea superior.

En estudios en gemelos se ha observado un componente genético de la respuesta ventilatoria. La herencia de la respuesta a la saturación de oxígeno o quimiosensibilidad a las concentraciones de oxígeno, se calcula en torno al 30-75%.

Así pues la agregación familiar del SAOS puede en algunas circunstancias, estar basado en una anomalía heredada en el control de la ventilación o quizás relacionado con una alteración en la respuesta quimiorreguladora y mecanismos de compensación de la hipoxia.

Mucho más desconocidas son las bases genéticas del control central de la respiración durante el sueño, normalmente a causa de la mayor dificultad en definir las propiedades funcionales de la vía aérea superior durante el sueño, comparado con las propiedades estructurales. Sin embargo, se han identificado algunos genes implicados en el control central de la respiración.

El gen PHOX2B ha demostrado jugar un papel esencial en el patrón normal de la respiración. Se han identificado diversas mutaciones en este gen asociadas al síndrome de hipoventilación central congénita¹³⁵.

En ratas, el déficit de leptina causa obesidad-hipoventilación y el defecto puede ser corregido con reposición aguda de leptina independientemente del cambio del peso¹³⁶. Hay además evidencias de que la resistencia a la leptina en las ratas obesas Zucker está asociada con un mayor colapso de la vía aérea superior, aunque el impacto que tiene la adiposidad sobre el aumento del colapso, no ha sido bien delineado¹³⁷.

El ratón obeso mutante C57BL/6-J-Lepob, el cual carece de leptina circulante exhibe depresión respiratoria y PCO₂ elevada. Una infusión de leptina en estos animales aumentaba de forma marcada la ventilación-minuto y mejoraba la mecánica pulmonar¹³⁸. Estos estudios sugerían que ambos, obesidad y SAOS pueden ser debidos a leptin-resistencia.

En un estudio en humanos llevado a cabo en 2007, se estudió la frecuencia del polimorfismo Gln223Arg del gen que codifica el receptor de la leptina (LEPR) en 102 pacientes SAOS y 77 controles. Los portadores del alelo Arg tanto en homocigosis como en heterocigosis eran más obesos y presentaban SAOS con

mayor frecuencia que los homocigotos Gln/Gln. Los homocigotos Arg/Arg presentaron además las cifras más altas de colesterol, LDL, HDL y triglicéridos¹³⁹.

Orexina A

La orexina A es un neuropéptido involucrado en la regulación de la ingesta de alimentos y en el ciclo vigilia-sueño, en el despertar y en la respiración.

Estudios experimentales en perros y ratones han implicado a un déficit de orexinas en la aparición de anomalías fenotípicas en la regulación del sueño, características de la narcolepsia. Los ratones knock Out para la Orexina e hipocretinas presentan un cuadro de narcolepsia similar a los humanos^{140, 141}.

En humanos, un estudio llevado a cabo en una población china donde se estudiaron 395 sujetos (217 casos y 177 controles), se han encontrado resultados similares¹⁴².

Un estudio investigó los niveles de orexina A en una cohorte de sueño, ajustado por el hábito de fumar, en 76 pacientes (41 SAOS y 35 No SAOS). Los niveles plasmáticos de orexina A fueron más bajos en pacientes SAOS comparados con no SAOS. En no SAOS no hubo diferencias entre nunca fumadores y exfumadores o fumadores activos en los niveles de orexina A. Sin embargo en el grupo SAOS los niveles de orexina A fueron más bajos en nunca fumadores que en exfumadores o fumadores activos. Una relación inversa significativa fue encontrada entre orexina A y IAH en los nunca fumadores pero no hubo relación significativa entre exfumadores o activos. Esto confirma lo que otros estudios han afirmado que los niveles de orexina están más bajos en SAOS e indica que el fumar puede afectar a los niveles de orexina y al IAH.

Se puede especular que las anomalías en los genes de las orexinas o los genes que codifican sus receptores, pueden tener un papel relevante en los estudios del SAOS, dado su potencial impacto de estos neuropéptidos en el despertar y en el tono muscular¹⁴³.

1.5.4. Genes para la obesidad.

En humanos, los estudios familiares y de gemelos demuestran que la obesidad tiene agregación familiar y que la herencia de fenotipos asociados a obesidad, como el IMC, el grosor del pliegue cutáneo, la distribución de la grasa corporal, la masa grasa y las concentraciones de leptina es alta. Los análisis de segregación sugieren la presencia de ciertos genes mayores en la regulación de la obesidad en diferentes grupos étnicos, correspondiendo este factor genético a más del 40% de la variación en el IMC y la masa grasa.

Actualmente, más de 600 marcadores genéticos y regiones cromosómicas han sido asociados o ligados al fenotipo de la obesidad humana.

Los genes candidatos para el estudio de la obesidad son relevantes para el estudio de la genética del SAOS por la prevalencia de la obesidad en el fenotipo del SAOS y por el potencial impacto de estos genes en la expresión de otros rasgos de gran importancia en SAOS. Una serie de genes candidatos para la obesidad como son el receptor de la leptina (LEPR), la adenosina desaminasa (ADA) y el receptor 4 de la melanocortina (MC4R) están expresados en una variedad de tejidos y zonas del SNC muy importantes en la regulación de la respiración. Otros genes relacionados con la obesidad entre los que se incluyen: POMC, COH1, PPARG, UCP y APOE se han propuestos como genes candidatos para el SAOS a través de la regulación del apetito, de los depósitos de grasa y de la termogénesis¹⁴⁴.

1.5.5. Genes relacionados con otros fenotipos del síndrome metabólico.

1.5.5.1 Apolipoproteína E (APOE)

En un estudio de familias realizado en Cleveland (*The Cleveland Family Study*) se encontró ligamiento entre el IAH en una región del cromosoma 19 que incluía el gen APOE¹⁴⁵. Sin embargo, los estudios que han analizado la asociación del alelo épsilon 4 (APOE ϵ 4), asociado a Alzheimer y a enfermedades cardiovasculares, no son concluyentes. Un meta-análisis realizado en 2009 que incluyó ocho estudios, no encontró evidencias de asociación entre este alelo y el riesgo de SAOS (Thakre y cols. 2009)¹⁴⁶.

1.5.5.2 Enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

Varios estudios indican que un polimorfismo de inserción en el gen de la ECA relacionado con los niveles séricos y la actividad de la enzima, es más frecuente en individuos con mayor resistencia y mejor adaptación a grandes altitudes. La relación entre este polimorfismo de la ECA con el patrón de control ventilatorio es

un área de investigación activa. El primer estudio fue realizado en China y se encontró asociación entre esta inserción/delección y la severidad del SAOS¹⁴⁷.

Un reciente artículo por Koyama et al (2009), encontró una asociación entre la existencia de la inserción y la presencia de hipertensión en pacientes con SAOS ligero-moderado pero no en aquellos con SAOS grave. Por otro lado, la presencia en homocigosis de la inserción se asoció a una menor severidad del SAOS solo en el grupo de pacientes hipertensos, pero no en los normotensos¹⁴⁸.

En la cohorte de Wisconsin para el estudio del sueño, la presencia del alelo I se asoció hipertensión arterial, particularmente en pacientes con SAOS moderado-severo¹⁴⁹.

Sin embargo, en el estudio de familias de Cleveland, el alelo D (delección) parecía proteger contra el desarrollo de hipertensión arterial¹⁵⁰.

Por otro lado Yakut et al no encontraron relación entre el polimorfismo del gen ACE y SAOS en una población Turca¹⁵¹, mientras que un reciente estudio en esta población si ha relacionado la presencia de la inserción con el desarrollo de SAOS (Ogus y cols., 2010)¹⁵².

Los resultados no son concluyentes, ya que, entre otros factores, el efecto de este polimorfismo depende en muchos casos de la presencia de hipertensión. Las discordancias en los hallazgos de estudios relativamente extensos en éste área sugiere que los polimorfismos de ECA no son un factor muy significativo en el desarrollo del SAOS o sus secuelas en la mayoría de los casos.

Un reciente meta-análisis no mostró asociación entre el polimorfismo ACE I/D y la susceptibilidad al SAOS¹⁴⁹.

1.5.5.3 Endotelina (EDN1) y receptor A de Endotelina.

Se ha observado un aumento de los niveles circulantes de endotelina 1, un péptido con efectos vasoconstrictores, en pacientes SAOS comparados con controles. También se ha demostrado su descenso tras terapia con CPAP.

Un reciente artículo por Buck et al investigó la asociación del gen del receptor de la endotelina subtipo A (EDNRA) con SAOS. Se analizaron los polimorfismos E335E, H323H, G-231A y G+70C. Los portadores del mutante G-231A tenían un IAH más bajo de manera significativa. ($p=0.03$, OR 0.53, 95% CI 0.3-0.94) cuando se comparaban pacientes y controles. Cuando se comparaban los grupos de severidad de SAOS sin controles no había correlación significativa para los cuatro polimorfismos investigados. Sin embargo este efecto protector detectado para el mutante G-231A necesita sin embargo mayor investigación pues la muestra es pequeña y se investigaron sólo 4 polimorfismos de más de 100 que existen en el receptor de la endotelina¹⁵³.

Diferentes fenotipos del SAOS como la alteración del control ventilatorio, anomalías craneofaciales y enfermedades cardiovasculares concomitantes están asociados con modificaciones del gen de la endotelina 1 (EDN1) o el receptor de la endotelina subtipo A (EDNRA). El sistema de la endotelina regula la homeostasis cardiovascular. EDN1 interactúa con EDNRA y se lleva a cabo la transducción.

Se llevó a cabo un estudio en el año. En este estudio se investigó la asociación de 4 polimorfismos diferentes con frecuencias alélicas de > 5% del gen del receptor de la endotelina (EDNRA) y la severidad del SAOS. Trecientos noventa y tres pacientes de más de 18 años de edad, caucásicos y SAOS fueron investigados por PSM cardio-respiratoria, cincuenta y ocho controles fueron incluidos de casi trescientos voluntarios. Se analizaron 4 polimorfismos del gen EDNRA (E335E, H323H, G231A y G+70C) por PCR.

Portadores del alelo G23 tenían IAH significativamente más bajo comparados con controles. Cuando se compararon grupos de severidad del SAOS sin controles, no se pudieron detectar correlaciones significativas para estos 4 polimorfismos. Los datos confirman que IMC y género masculino están asociados de manera significativa con IAH. Las frecuencias alélicas fueron similares.

En este estudio el grupo control fue relativamente pequeño y se investigaron 4 polimorfismos de más de 100 que existen en EDNRA. El detectado efecto protector del el mutante G23 necesita confirmación.

El polimorfismo de la endotelina (END1) Lys198Asn ha sido asociado con la severidad del SAOS en sujetos obesos¹⁵⁴.

1.5.5.4 TNF alfa

El factor alfa de necrosis tumoral (TNF a) ha mostrado estar elevado en pacientes SAOS comparado con los controles. El alelo A del polimorfismo del gen TNFA308 G/A según un estudio en indios asiáticos, parece estar sobrerrepresentado en aquellos individuos que son obesos y SAOS¹⁵⁵.

Solo TNF rs1800629 tuvo asociación significativa con SAOS bajo un frecuencia alélica¹⁵⁶.

1.5.5.5 Receptores alfa y beta-adrenérgicos (*ADRA2B*, *ADRB1*, *ADRB2*)

Se ha analizado la relación de varios receptores adrenérgicos con la presencia de SAOS en pacientes hipertensos. Sólo el polimorfismo Arg389Gly del gen *ADRB1* se asoció con un mayor riesgo de padecer SAOS (Bengtsson Boström y cols., 2010)¹⁵⁷. Este polimorfismo se ha asociado a una reducción del ritmo cardiaco y de la presión arterial en pacientes con SAOS sometidos a CPAP¹⁵⁸.

1.5.6. Estudios de rastreo de genoma completo.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, Genome Wide Association Studies) aplicados a la etiología de enfermedades comunes han abierto una nueva era en medicina. Como consecuencia, han surgido un número de nuevos genes candidatos para síndrome metabólico y para SAOS¹⁵⁹.

En el caso concreto del SAOS, el uso de microarrays de alta densidad de marcadores se ha limitado a estudios de expresión (Khalyfa y cols. 2009)¹⁶⁰. Sí se han realizado algunos estudios de ligamiento a lo largo del genoma en familias. En un estudio realizado en 2003, en la cohorte de familias de Cleveland, se identificaron regiones candidatas para IAH en los cromosomas 1p, 2p, 12p y 19p, aunque tras ajustar por IMC, solo mantuvieron evidencias de ligamiento las regiones 2p y 19p¹⁶¹. Un estudio más amplio en esta cohorte realizado en 2004, identificó diferentes regiones y ligamiento en caucásicos y afro-americanos. Entre los genes candidatos identificados se encuentran el receptor de estrógenos *ESR1*, el receptor de serotonina *HTR1B* o la ECA en la población blanca, y la lipoproteín-lipasa (*LPL*), el receptor nuclear *PPARA* o los receptores adrenérgicos *ADRB1* y *ADRA2A* en la población afroamericana¹⁶².

Un reciente análisis de ligamiento bivariante en una familia filipina con alta prevalencia de SAOS y SM, exploró las vías genéticas responsables de estas enfermedades. El máximo pico de ligamiento se identificó en el cromosoma 19q13.4 para la pareja de fenotipos RDI (respiratory disturbance index) y colesterol HDL. Entre los genes localizados en esta región se incluyen los que codifican los receptores *KIR* de las células NK. Estos genes están asociados con respuestas moduladoras inflamatorias en reacción al estrés celular y el inicio de la formación de la placa aterosclerótica¹⁶³.

2) MATERIAL Y MÉTODO.

2.1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

A lo largo de la Introducción, se han presentado evidencias de la vinculación del SAOS con el SM y sus componentes individuales.

En los últimos años, se han realizado numerosos estudios de genoma completo en relación al SM. El único realizado hasta la fecha en población española, fue realizado por Neocodex en colaboración con nuestro grupo del Hospital Universitario de Valme entre otros hospitales españoles (Gayán y cols., 2010)¹⁶⁴. En este estudio, se analizaron 250.000 marcadores en 825 individuos no relacionados representativos de la población española (estudio VIVA Segovia) y 75 pacientes procedentes principalmente de la consulta de Medicina Interna del Hospital de Valme. En esta cohorte, se realizó un estudio de asociación monogénico y digénico frente a síndrome metabólico y sus componentes individuales. Los 384 polimorfismos que mostraron un nivel de significación estadística más elevado, se seleccionarán como posibles candidatos para SAOS.

Por tanto nuestra **hipótesis de trabajo es que el SAOS, está influenciado por genes relacionados con el SM.**

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

2.2.1 Principal:

Estudiar 384 polimorfismos seleccionados por su asociación con distintos componentes del síndrome metabólico en relación a la presentación de SAOS.

2.2.2 Secundarios:

Estudiar si existe correlación entre los polimorfismos estudiados y los factores de riesgo vascular asociados al SAOS: Obesidad, HTA, DM tipo 2 e hiperlipemia.

2.3. PACIENTES Y METODOS

2.3.1 Pacientes:

Para el estudio genético, la población de estudio incluye 387 individuos, no emparentados entre ellos, todos ellos diagnosticados de SAOS y con múltiples factores de riesgo cardiovascular. Esta población forma parte de una cohorte más amplia compuesta por 1510 pacientes hipertensos, que acudían a las consultas en la unidad de HTA del hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla, España).

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético del hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla, España).

Se consideran SAOS aquellos individuos con un IAH >5.

El diagnóstico de HTA y el grado de la misma se realizó siguiendo las directrices de la Sociedad Europea de HTA.

Dada las características de nuestra población, compuesta por pacientes hipertensos, era necesario validar nuestros resultados en población general. Por otro lado, al aumentar el tamaño de la población de estudio, aumenta el poder estadístico. Para ello, usamos datos del estudio de sueño de la población Framingham. Esta sub-población del estudio Framingham comprende 368 individuos cuyos IAH estaban disponibles. Los datos de este estudio (The Sleep Heart Study) se obtuvieron de la base de datos pública dbGAP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>, Study Accession: phs000007.v17.p6).

Con objeto de comparar los componentes genéticos del genotipo SAOS con aquellos de M, hemos llevado a cabo un meta-análisis de cuatro estudios de asociación genéticos con diversos componentes del SM: 1600 sujetos españoles, procedentes de los estudios VIVA y Segovia, 2114 sujetos del estudio MESA (dbGAP Study Accesion **phs000420.v3.p2**, 1543 del estudio Framingham y 9065 individuos del estudio ARIC (dbGAP Study Accesion **phs000090.v1.p1**).

2.3.2 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de HTA en la consulta de HTA de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital Universitario Virgen de Valme desde Enero del 2005 a Diciembre del 2010 sometidos todos ellos a estudios polisomnográficos.

Pacientes que aceptaran participar en el estudio aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Valme y firmaran consentimiento informado para extracción y determinaciones genéticas.

2.3.3 Criterios de exclusión

Ser de raza negra o de procedencia no europea.

No haber completado el estudio para determinar la etiología de la Hipertensión Arterial o no hubieran realizado estudio polisomnográfico para establecer diagnóstico de SAOS

2.3.4. Protocolo de estudio de los pacientes.

1.- Datos básicos del paciente: Fecha de nacimiento. Nacionalidad, lugar de nacimiento.

2.- Antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares.

3.- Antecedentes personales: tabaquismo, consumo de alcohol.

4.- Anamnesis completa determinando años pasados desde los diagnósticos de HTA y/o DM tipo 2, fármacos empleados para el tratamiento de la HTA y todos los utilizados que pudieran influir en el control de la misma, antecedentes de hiperuricemia/gota, existencia de otros factores de riesgo vascular y eventos con lesión de órgano diana: Angor/IAM, ACVA, arteriopatía ocliterativa, retinopatía o nefropatía, Insuficiencia cardíaca.

5.- Exploración completa con medida de la presión arterial: Ésta fue medida dos veces, tomada en la posición de sentado tras 5 minutos de descanso. (Con un tensiómetro homologado por la Sociedad española de HTA OMRON)

La presión arterial fue medida por Medida ambulatoria de la presión arterial usando un equipo no invasivo portátil validado(Recorder Spacelab 90207; Spacelabs Medical; Redmond, WA).



6.- Datos antropométricos: IMC; Perímetro de cuello y cintura en cms. El hábito corporal se midió usando los métodos antropométricos standard. La circunferencia de la cintura fue medida entre el margen más bajo de la costilla y la cresta iliaca y la circunferencia del cuello en el nivel de la prominencia laringea.

7.- Determinaciones analíticas. Tras un periodo de ayuno nocturno, se obtuvieron 20ml de sangre periférica de una vena antecubital sin compresión. Se determinaron: Glucosa en plasma a través de un método de glucosa-oxidasa adaptado a un autoanalizador (Hitachi 704, Boehringer Mannheim, Germany).

Colesterol total, Triglicéridos y Lipoproteínas de alta densidad (HDL). El colesterol fue medido por métodos enzimáticos usando Kits comerciales (Boehringer Mannheim, Germany). Las Lipoproteínas de baja densidad fueron calculadas por la fórmula de Friedewald.

Insulina sérica que fue determinada por RIA (Human Insulin Specific RIA kit, Linco Research Inc., St Louis MO, USA).

La Hemoglobina glicosilada en caso de DM 2.

A través del modelo (Homeostasis model Assesment (HOMA-IR) se midió la sensibilidad a la insulina.

PCR de alta sensibilidad y microalbuminuria.

8.-Pruebas complementarias: electrocardiograma (EKG); radiografía de Tórax, ecocardiografía para determinar la existencia de HVI (Hipertrofia de Ventrículo izquierdo). Ecografía de abdomen a todos los pacientes de la cohorte de estudio.

9.-Pruebas específicas necesarias para descartar causas secundarias de HTA: Ecodoppler renal, angioTAC, cortisoluria, catecolaminas y metabolitos en orina de 24 horas, cociente aldosterona/renina plasmática, etc. Sólo en pacientes con sospecha de HTA secundaria.

10.- Estudio polisomnográfico, el cual incluía los siguientes parámetros: EKG, Saturación de oxígeno medido por pulsioximetría y en el cual se recogía el IAH que nos aporta el diagnóstico de SAOS y el grado de gravedad del mismo.

11-Estudios de función respiratoria que incluía espirometría, gasometría

12-Test de Epworth, evaluando de esta manera la somnolencia diurna.

13-Diagnóstico de SM: El diagnóstico de Sd metabólico se estableció de acuerdo a la definición de la ATPIII, con las modificaciones recientes⁵².

2.3.5 Extracción del ADN.

La extracción de ADN se realizó de forma automática a partir de 5 ml de sangre periférica congelada en un MagNa Pure LC (Roche Diagnostics), utilizando el kit de extracción MagNa Pure LC DNA Isolation kit (Roche Diagnostics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

2.3.6 Genotipación.

Los marcadores seleccionados para este estudio son aquellos que presentaron mayor significación estadística en un estudio de asociación monogénico y digénico a nivel de genoma completo para SM realizado en nuestra población. El listado completo de los 384 marcadores seleccionados se detalla en la tabla del anexo 1.

La genotipación se realizó empleando la tecnología Veracode de Illumina. Este sistema permite la genotipación simultánea de hasta 384 marcadores en 96 individuos. Esta se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante a partir de 250-300 ng de ADN de cada individuo.

2.3.7 Control de calidad de la genotipación.

Como paso previo a los estudios de asociación, se realizó un control de calidad de la genotipación. Sólo aquellos polimorfismos genotipados satisfactoriamente en al menos el 95% de los pacientes y que cumplieran el equilibrio de Hardy-Weinberg fueron analizados en relación al fenotipo SAOS. En base a estos criterios, hemos descartado 11 polimorfismos, por lo que finalmente son 373 los marcadores sometidos a estudio de asociación genético

2.3.8 Análisis estadístico.

Análisis descriptivo de las poblaciones de estudio.

La estadística descriptiva de pacientes SAOS fue llevada a cabo usando SPSS (Ver. 13.0.0., LEAD Technologies, Inc).

Para la descripción y comparación de las poblaciones incluidas en esta tesis doctoral hemos utilizado tests de chi-cuadrado para los rasgos cualitativos y test de ANOVA para los rasgos continuos.

2.3.8.1 *Estudio SAOS:*

Para analizar la asociación y los datos clínico/demográficos usamos un análisis de regresión logística. Para seleccionar los determinantes independientes de SAOS usamos un modelo de regresión escalonada. Los rasgos asociados con $p < 0.05$ en este modelo, se usaron como covariables para el estudio de asociación genética de SAOS con los polimorfismos seleccionados. Hemos incluido además el uso de medicación antihipertensiva e hipoglucemiante que fueron seleccionados en el modelo de regresión escalonada llevado a cabo en la población completa. Estas variables mostraron ser mejores predictores que las variables tolerancia a la glucosa/glucosa basal o estado hipertensivo/valores de presión arterial.

Hemos realizado el estudio de asociación genético con SAOS independientemente en la población española y en la población Framingham. Para el estudio conjunto de SAOS en las dos poblaciones hemos seleccionado el análisis conjunto (JOINT ANALYSIS) en vez del Meta-análisis por su mayor poder estadístico. Para este estudio, incluimos además la población como covariable en el modelo de regresión.

Para examinar la independencia de estas asociaciones con el SM (definición ATP3) y la obesidad abdominal hemos llevado a cabo un test de Breslow-Day. En los casos en los que se encontraron evidencias de heterogeneidad, se realizó un análisis estratificado en casos y controles.

Todos los estudios genéticos fueron realizados empleando el software PLINK (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>)¹⁶⁵.

2.3.8.2 Estudio metabólico:

Por otro lado, hemos llevado a cabo un estudio de asociación genético de estos 373 polimorfismos con diversos componentes del SM. En concreto hemos analizado: IMC, circunferencia de cintura, presión arterial (sistólica y diastólica), glucosa basal, triglicéridos, colesterol (total, HDL y LDL), además de SM según la definición ATP3. Estos estudios se han realizado de manera independiente en cada población (Española, MESA, ARIC, y Framingham). Usamos regresión lineal para los rasgos cuantitativos y regresión logística para síndrome metabólico. Todos estos análisis fueron llevados a cabo a través del Software Plink asumiendo un modelo aditivo.

Todos los análisis fueron ajustados por edad, sexo, consumo de alcohol y de tabaco. Los valores de individuos bajo medicación anti-hipertensiva, antidiabética o hipolipemiente fueron eliminados del análisis cuantitativo.

Los estudios independientes fueron combinados usando el procedimiento de Meta-análisis también incluido en el Software Plink.

Los genotipos de la población española se obtuvieron en el laboratorio como parte de un estudio de genoma completo utilizando arrays 250k Affimetrix¹⁷⁸ o bien, mediante la tecnología Veracode de Illumina de manera simultánea a los del estudio SAOS. Los genotipos de los estudios ARIC, MESA y Framingham, se obtuvieron de la base de datos pública dbGAP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>)

3) RESULTADOS

3.1 ANALÍTICA DESCRIPTIVA.

Las características clínicas de la población de estudio están resumidas en la tabla A.

La población de estudio española comprende 225 hombres y 161 mujeres con edades comprendidas entre los 15 y los 96 años (edad media 57,54±10,74 años). La prevalencia de SAOS (RDI>5) es del 90,7%, del SM según criterios ATP3 es del 80% y la de obesidad (BMI≥30) es del 81,9%.

TABLA A1 (POBLACIÓN ESPAÑOLA). Rasgos cuantitativos.

PARÁMETRO	HOMBRES			MUJERES		
	MEDIA	N	DE	MEDIA	N	DE
EDAD (años)	56,44	225	10,77	59,08	161	10,53
IMC (kg/m ²)	33,72	225	5,67	38,82	162	9,15
C.MIN (cm)	112,42	218	12,21	114,03	157	15,07
PAS (mmHg)	135,45	224	14,44	138,81	159	18,43
PAD (mmHg)	80,88	224	10,40	81,91	158	13,56
GLC (mg/dl)	116,29	220	35,90	125,83	160	44,66
TGs (mg/dl)	174,87	225	112,75	157,85	160	72,92
COL (mg/dl)	210,31	225	44,76	215,18	160	40,59
HDL-c (mg/dl)	47,35	224	11,41	54,61	157	11,74
LDL-C (mg/dl)	130,59	217	39,58	129,85	156	36,37
IAH	42,40	225	24,51	32,81	162	28,67

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal C.MIN: circunferencia mínima; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; GLC: glucosa basal; TGs: triglicéridos; COL: colesterol total; HDL-c: HDL colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; IAH: Índice de apnea/hipopnea.

TABLA A2 (POBLACION ESPAÑOLA. Rasgos cualitativos).

FENOTIPO	HOMBRES (N=225)		MUJERES (N=162)	
	N	%	N	%
SAOS	218 (225)	96,9	133 (162)	82,1
OBESIDAD (BMI≥30)	170 (225)	75,6	147 (162)	90,7
OBESIDAD ABDOMINAL (CC>102cm hombres, CC> 88 cm mujeres)	175 (218)	80,3	150 (157)	95,5
S. METABÓLICO (ATP3)	168 (224)	75	137 (157)	87,3
CONSUMIDORES ALCOHOL	130 (222)	59,1	15 (158)	9,5
FUMADORES	173 (225)	76,9	25 (162)	15,4
TTO. ANTIHIPERTENSIVO	221 (225)	98,2	162 (162)	100
TTO. HIPOLIPEMIANTE	117 (225)	52	66 (162)	40,7

La población Framingham comprende 183 hombres y 185 mujeres con edades entre los 40 y los 81 años (edad media 59,99±8,43 años). La prevalencia de SAOS es del 65,8%, del síndrome metabólico según criterios ATP3 es del 35% y la de obesidad (BMI≥30) es del 34%. Las características de esta población se describen en detalle en la tabla (TABLA B1 y B2).

TABLA B1 (POBLACIÓN FRAMINGHAM). Rasgos cuantitativos.

PARÁMETRO	HOMBRES			MUJERES		
	MEDIA	N	DE	MEDIA	N	DE
EDAD (años)	59,99	183	8,427	58,71	185	8,57
IMC (kg/m2)	28,99	183	5,29	27,09	185	6,03
C.MIN (cm)	99,64	157	10,71	86,74	148	12,83
PAS (mmHg)	125,41	183	14,56	123,26	185	15,20
PAD (mmHg)	74,75	183	9,44	72,58	185	9,06
GLC (mg/dl)	102,56	183	21,58	97,56	183	27,04
TGs (mg/dl)	141,04	183	91,23	134,58	183	81,48
COL (mg/dl)	201,35	183	32,67	206,72	183	37,80
HDL-c (mg/dl)	43,95	183	11,82	54,15	183	13,28
LDL-C (mg/dl)	129,19	183	32,51	125,657	183	33,18
IAH	15,94	183	15,98	8,8549	185	10,61

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. C.MIN: circunferencia mínima; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; GLC: glucosa basal; TGs: triglicéridos; COL: colesterol total; HDL-c: HDL colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; IAH.

TABLA B2. POBLACION FRAMINGHAM. Rasgos cualitativos.

PARÁMETROS	HOMBRES		MUJERES	
	N	%	N	%
SAOS	143 (183)	78,1	99 (185)	53,5
OBESIDAD (BMI≥30)	69 (183)	37,7	56 (185)	30,3
OBESIDAD ABDOMINAL (CC> 102cm hombres, CC> 88 cm mujeres)	62 (157)	39,5	67 (148)	45,3
S. METABÓLICO (ATP3)	67 (178)	37,6	58 (179)	32,4
CONSUMIDORES ALCOHOL	130 (183)	71,0	108 (183)	59,0
FUMADORES	25 (183)	14,0	20 (184)	10,9
EN TTO. ANTIHIPERTENSIVO	99 (183)	54,1	85 (185)	45,9
EN TTO. HIPOLIPEMIANTE	34 (183)	18,6	17 (185)	9,2

En la siguiente tabla (TABLA C1 y C2) se comparan ambas poblaciones. Mientras que la población española está compuesta por pacientes hipertensos procedentes de la consulta de Medicina Interna del hospital de Valme, la población Framingham es población general, de ahí las diferencias observadas en la mayoría de los parámetros

TABLAS C1 Y C2.

PARÁMETRO	POBLACIÓN ESPAÑOLA			POBLACIÓN FRAMINGHAM			P
	MEDIA	N	DE	MEDIA	N	DE	
EDAD (años)	57,54	386	10,74	59,35	368	8,51	0,11
IMC (kg/m2)	35,86	387	7,74	28,04	368	5,75	3.02 E-48
C.MIN (cm)	113,09	375	13,49	93,38	305	13,42	7.62 E-65
PAS (mmHg)	136,85	383	16,28	124,33	368	14,91	4.31 E-26
PAD (mmHg)	81,31	382	11,80	73,66	368	9,30	1.54 E-21
GLC (mg/dl)	120,30	380	40,05	100,06	366	24,56	5.44 E-16
TGs (mg/dl)	167,80	385	98,42	137,81	366	86,43	1.09 E-5
COL (mg/dl)	212,33	385	43,09	204,04	366	35,38	0,004
HDL-c (mg/dl)	50,34	381	12,08	49,05	366	13,55	0,169
LDL-C (mg/dl)	130,27 6	373	38,22	127,42	366	32,85	0,277
IAH	38,39	387	26,72	12,38	368	13,99	4.12 E-53

TABLA C2.

FENOTIPO	P. ESPAÑOLA	P. FRAMINGHAM	
	N	N	P (Pearson)
SAOS	351 (387)	242 (368)	7,3 E-17
OBESIDAD (BMI≥30)	317 (387)	125 (368)	9.5 E-41
OBESIDAD ABDOMINAL (CC> 102cm hombres, CC>88 cm mujeres)	325 (375)	129 (305)	2,54 E-34
S. METABÓLICO (ATP3)	305 (381)	125 (357)	2.6 E-35
CONSUMIDORES ALCOHOL	145 (380)	238 (366)	2.1 E-13
FUMADORES	198 (387)	45 (367)	3.1 E-30
EN TTO. ANTIHIPERTENSIVO	383 (387)	104 (368)	1.4 E-91
EN TTO. HIPOLIPEMIANTE	183 (387)	51 (368)	3.1 E-23

En cuanto a la gravedad del SAOS, la distribución se invierte en la población española y la población Framingham, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 2,72 \text{ E-}50$). (TABLA D).

TABLA D

	P. española	P. Framingham	Total
Controles (RDI <5)	36	126	162
Grado 1 (RDI 5-14,9)	44	136	180
Grado 2 (RDI 15-29,9)	86	71	157
Grado 3 (RDI ≥ 30)	221	35	256
Total	387	368	755

3.1.1 Análisis de la influencia de distintos parámetros clínicos en el desarrollo del SAOS

Con este estudio, investigamos la relación existente entre parámetros epidemiológicos como la edad y el sexo, hábitos (tabaco, alcohol), medicación (antihipertensiva, hipoglucemiante e hipolipemiante), todos ellos relacionados con el síndrome metabólico, en el desarrollo de SAOS.

Primero hemos analizado los efectos individuales de distintas características clínicas y demográficas en el genotipo SAOS a través de Regresión lineal empleando como variable dependiente los valores de IAH. El mayor predictor en nuestra población es la circunferencia de la cintura seguido por el sexo, la edad, el IMC, la Presión arterial diastólica, el HDL-c y la glucosa. Podemos observar que el parámetro que tiene una mayor influencia es la circunferencia de cintura, es decir, predice mejor el desarrollo de SAOS. Por otro lado y puesto que muchos de estos factores están estrechamente relacionados entre sí, hemos realizado una regresión escalonada para identificar aquellos parámetros que son mejores predictores de la aparición de SAOS e incluirlos como covariables en el estudio de asociación genético.

En el modelo de regresión escalonada sólo el perímetro de la cintura, el sexo y la edad permanecen significativos y hemos seleccionado estas como covariables en el estudio para la asociación genética del SAOS con los polimorfismos seleccionados. Al incluir la población Framingham, observamos que tanto el uso de medicación antihipertensiva como hipoglucemiantes (en realidad marcadores de la presencia de hipertensión y de diabetes) contribuyen al modelo estadístico, por lo que se incluyeron además en el análisis conjunto.

Por tanto, los estudios de asociación genéticos se han covariado por circunferencia de cintura, edad y sexo. En el análisis conjunto se han incluido además la población de origen (española o Framingham) y el uso de medicación antihipertensiva e hipoglucemiante.

Tabla E. Efecto de varias determinaciones en el valor de IAH.

	JOINT ANALYSIS		POBLACION ESPAÑOLA		POBLACION FRAMINGHAM	
	BETA	p	BETA	p	BETA	p
Diametro de la cintura	0.511 (0.349)	1.76 E-46 (4.38 E-18)	0.282 (0.272)	2.93 E-8	0.410 (0.410)	8.39 E-14 (9.21 E-14)
Uso de medicación antihipertensiva	0.423 (0.210)	4.14 E-34 (3.75 E-8)	-0.044	0.383	0.177	0.001
IMC	0.405	3.36 E-31	0.147	0.004	0.351	4.45 E-12
SM (Definición ATPIII)	0.331	2.41 E-20	0.083	0.105	0.222	2.40 E-5
Antidiabéticos orales	0.274 (0.088)	1.68 E-14 (0.013)	0.086	0.090	0.080	0.123
Glucosa en ayunas	0.249	4.94 E-12	0.108	0.036	0.162	0.002
Uso de tabaco	0.245	8.48 E-12	0.077	0.129	-0.080	0.128
Hipolipemiantes	0.212	4.03 E-9	0.004	0.938	0.111	0.034
Sexo	-0.209 (-0.131)	7.24 E-9 (7.67 E-5)	-0.177 (- 0.211)	4.56 E-4 (2.45 E-5)	-0.254	8.12 E-7
PAS	0.204	1.69 E-8	-0.035	0.500	0.115	0.028
TGs	0.172	2.25 E-6	0.088	0.084	0.154	0.003
PAD	0.124	0.001	-0.137	0.007	0.104	0.046
Consumo Alcohol	-0.082	0.025	0.074	0.152	0.073	0.164
HDL-c	-0.081	0.028	-0.110	0.032	-0.177	0.001
Edad	0.075	0.039	0.161 (0.147)	0.001 (0.003)	0.112	0.032
Colesterol	0.053	0.148	-0.034	0.501	0.078	0.136
LDL-c	0.012	0.740	-0.049	0.348	0.076	0.145

Los números entre paréntesis son el resultado del análisis de regresión escalonada (sólo se muestran aquellos con una $p < 0.05$). IAH: Índice de apnea hipopnea. IMC: Índice de masa corporal. SM: Síndrome Metabólico. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. TGs: Triglicéridos. LDL-c: Colesterol LDL, HDL-c: Coleserol HDL.

3.2. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN.

-Población española

Los resultados obtenidos para los 373 polimorfismos analizados en relación a la presencia de SAOS (RDI>5) pueden consultarse en la tabla anexo 1. En la tabla 1 se recogen aquellos marcadores asociados con $p < 0.05$.

Tabla 1

CHR	SNP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	STAT	P
1	rs11211631	A	373	0,4825	0,317	0,2592	0,898	-2,299	0,02149
2	rs1825374	G	359	2,222	0,3617	1,093	4,515	2,207	0,02731
3	rs1402246	G	373	1,97	0,3178	1,057	3,672	2,133	0,03291
3	rs4856616	T	374	0,5723	0,28	0,3306	0,9907	-1,993	0,04622
4	rs7677890	T	374	0,5322	0,301	0,295	0,9602	-2,095	0,03618
5	rs10942662	A	374	0,5168	0,307	0,2832	0,9432	-2,15	0,03153
6	rs9458995	C	374	2,259	0,3434	1,152	4,428	2,372	0,01767
7	rs5027260	G	374	2,273	0,4091	1,02	5,069	2,008	0,04469
8	rs1967103	G	374	1,878	0,3052	1,032	3,415	2,064	0,039
9	rs10118531	G	374	2,29	0,4138	1,018	5,153	2,002	0,04526
15	rs896615	A	374	1,72	0,2752	1,003	2,951	1,971	0,0487
20	rs4299396	T	374	0,4919	0,3297	0,2578	0,9388	-2,152	0,03143
21	rs2839489	G	374	2,062	0,3052	1,134	3,75	2,371	0,01774

Aunque existen 13 marcadores asociados con $p < 0.05$, ninguno de ellos pasaría el filtro de la corrección de Bonferroni, que establecería el punto de corte en $p < 0.0001$.

-Población Framingham

Los resultados se muestran en la tabla del anexo 2. En la tabla 2 se recogen aquellos marcadores asociados con $p < 0.05$.

Tabla 2

CHR	SNP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	P
1	rs11211631	A	305	0,6114	0,1986	0,4143	0,9024	0,01324
1	rs12401728	T	305	0,5427	0,2672	0,3214	0,9161	0,02214
1	rs814941	G	305	1,592	0,2223	1,03	2,461	0,03651
2	rs1430797	T	305	1,509	0,2014	1,017	2,24	0,04099
3	rs9871864	C	305	1,702	0,2133	1,12	2,586	0,01266
3	rs2687855	G	305	0,6266	0,2132	0,4126	0,9517	0,02836
3	rs3114672	A	305	0,5329	0,2549	0,3233	0,8782	0,01353
4	rs9884489	A	305	0,6127	0,2165	0,4008	0,9365	0,02364
5	rs958625	C	305	1,803	0,298	1,006	3,234	0,04789
5	rs10942662	A	305	1,676	0,2429	1,041	2,698	0,0335
6	rs6938572	A	305	0,6329	0,2244	0,4077	0,9826	0,04152
6	rs9369205	A	305	1,584	0,2148	1,04	2,413	0,03218
7	rs11762595	C	305	0,6616	0,1955	0,451	0,9704	0,03455
9	rs10976054	C	305	1,829	0,2804	1,056	3,168	0,03134
11	rs12274522	G	305	0,6046	0,2369	0,38	0,9619	0,03366
12	rs11114402	C	305	1,753	0,2682	1,036	2,965	0,0364
12	rs7312569	G	305	1,753	0,2682	1,036	2,965	0,0364
12	rs4762359	T	305	0,6626	0,1914	0,4553	0,9642	0,03154
14	rs10132674	A	301	1,843	0,2519	1,125	3,02	0,01519
14	rs2341883	G	305	0,6086	0,2139	0,4002	0,9255	0,02023
15	rs558290	T	305	0,6581	0,2061	0,4394	0,9857	0,04237

Existen 21 marcadores asociados a SAOS con $p < 0.05$ pero ninguno supera tampoco la corrección de Bonferroni. Solo dos de los marcadores son comunes a los identificados en el estudio de la población española: rs11211631 (cro. 1) y rs10942662 (cro. 5). Sin embargo, el marcador rs10942662 es protector en la población española y de riesgo en la población Framingham.

3.2.1 Análisis Conjunto (Joint Analysis)

La tabla 3 recoge los resultados obtenidos en el análisis conjunto de las dos poblaciones. Sólo se incluyen aquellos marcadores de los que disponíamos datos en ambas poblaciones. En este estudio, se ha introducido la variable población como covariable en el estudio.

Tabla 3

CH R	SNP	A1	JOINT ANALYSIS					POBLACIÓN ESPAÑOLA					POBLACION FRAMINGHAM				
			OR	SE	L95	U95	P	OR	SE	L95	U95	P	OR	SE	L95	U95	P
1	rs11211631	A	0,57	0,16	0,42	0,79	7,21	0,48	0,32	0,26	0,90	0,02	0,61	0,20	0,41	0,90	0,01
1	rs12401728	T	0,65	0,20	0,44	0,97	0,04	0,90	0,34	0,46	1,77	0,77	0,54	0,27	0,32	0,92	0,02
2	rs7573770	T	1,80	0,27	1,07	3,05	0,03	2,56	0,51	0,94	6,96	0,07	1,63	0,32	0,87	3,05	0,13
3	rs2687855	G	0,67	0,17	0,48	0,92	0,02	0,71	0,29	0,40	1,26	0,25	0,63	0,21	0,41	0,95	0,03
3	rs3114672	A	0,68	0,20	0,46	1,00	0,05	0,97	0,34	0,50	1,87	0,93	0,53	0,25	0,32	0,88	0,01
4	rs13122418	G	0,67	0,19	0,47	0,97	0,03	0,72	0,33	0,38	1,37	0,31	0,65	0,23	0,41	1,01	0,06
5	rs958625	C	1,63	0,23	1,03	2,57	0,04	1,33	0,37	0,64	2,74	0,44	1,80	0,30	1,01	3,23	0,05
5	rs16899057	G	1,53	0,20	1,04	2,25	0,03	1,86	0,39	0,87	3,98	0,11	1,29	0,24	0,81	2,06	0,28
5	rs288028	C	0,67	0,17	0,48	0,95	0,02	0,67	0,31	0,37	1,23	0,20	0,70	0,21	0,46	1,06	0,09
7	rs12540806	T	0,70	0,16	0,51	0,96	0,03	0,69	0,27	0,41	1,18	0,17	0,72	0,20	0,48	1,07	0,10
8	rs1967103	G	1,41	0,17	1,02	1,96	0,04	1,88	0,31	1,03	3,42	0,04	1,19	0,21	0,79	1,79	0,40
9	rs10756216	T	0,66	0,18	0,46	0,95	0,02	0,68	0,31	0,37	1,25	0,22	0,67	0,23	0,42	1,05	0,08
9	rs10980526	A	0,68	0,19	0,47	0,99	0,04	0,68	0,33	0,36	1,28	0,23	0,68	0,24	0,43	1,09	0,11
11	rs12274522	G	0,69	0,18	0,48	1,00	0,05	0,99	0,31	0,54	1,83	0,98	0,60	0,24	0,38	0,96	0,03
15	rs558290	T	0,64	0,17	0,46	0,88	0,01	0,70	0,28	0,40	1,22	0,20	0,66	0,21	0,44	0,99	0,04

Podemos observar que para el marcador **rs11211631**, el valor de p obtenido es de 0.000721 que aunque no es menor que el establecido por la corrección de Bonferroni ($p=0.0001$) sí se encuentra en ese rango. Además, está asociado con un valor de $p < 0.05$ en ambas poblaciones, relacionándose la presencia del alelo polimórfico A con un menor riesgo de padecer SAOS ($0,48 \leq OR \leq 0,61$) Ningún otro marcador está asociado simultáneamente en el análisis conjunto y en las dos poblaciones.

Este polimorfismo sin embargo, no está asociado con ningún componente del síndrome metabólico en este estudio ni en el meta-análisis de los componentes del síndrome metabólico.

3.2.2 Independencia del síndrome metabólico y obesidad abdominal.

Para valorar la independencia de estas asociaciones con el síndrome metabólico y con obesidad abdominal llevamos a cabo un test de Breslow-day y un análisis estratificado en casos y controles en caso de heterogeneidad.

Estos factores podrían influir de forma significativa en el resultado de las asociaciones y especialmente, en el análisis conjunto y comparado de las dos poblaciones empleadas en este estudio, ya que presentan características fenotípicas muy distintas.

La prevalencia de síndrome metabólico y de obesidad en la población española es más del doble de la observada en la población Framingham. Esto es debido al tipo de cohorte, mientras el estudio Framingham es un estudio poblacional, la población española empleada en este estudio procede de una consulta de medicina interna, es decir, son pacientes seleccionados en base a la presencia de determinados factores de riesgo cardiovascular, principalmente hipertensión.

De los marcadores comunes a los identificados en el estudio de la población española rs11211631 (cro. 1) y rs10942662 (cro. 5), el marcador rs10942662 es protector en la población española y de riesgo en la población Framingham. Esta situación podría estar relacionada con la prevalencia de la obesidad abdominal en ambas poblaciones: mientras que el polimorfismo rs10942662 presenta una tendencia a incrementar el riesgo de padecer SAOS en la población sin obesidad abdominal (OR=1.23), en la población con obesidad abdominal esta tendencia es de protección (OR=0,98). Anexo 3.

Para 16 marcadores, se observó heterogeneidad entre individuos con y sin obesidad abdominal pero no identificamos asociaciones con una valor de p de 10^{-4} , 10^{-5} en ningún estrato.

El marcador rs7677890 del cromosoma 4, no se asocia a SAOS entre la población sin obesidad abdominal pero sí tiene una fuerte asociación ($p=7,6 \times 10^{-4}$) en el orden de magnitud establecido por la corrección de Bonferroni) entre los individuos con obesidad abdominal ejerciendo un papel protector frente a la aparición de este síndrome. Sin embargo el test de Breslow-Day que mide el grado de heterogeneidad entre ambos grupos no fue significativo.

Tabla 4

CHR	SNP	NO OBESIDAD ABDOMINAL						OBESIDAD ABDOMINAL.					
		NMISSOR	SE	L95	U95	P	NMISSOR	SE	L95	U95	P		
1	rs11211631	226	0,5558	0,248	0,3418	0,9036	0,01785	527	0,7103	0,1874	0,4919	1,026	0,06795
1	rs4630158	226	1,439	0,4315	0,6177	3,353	0,3989	528	2,075	0,348	1,049	4,104	0,03594
1	rs12401728	226	0,4604	0,3327	0,2399	0,8837	0,01973	524	0,8873	0,2261	0,5697	1,382	0,5969
2	rs1430797	226	1,094	0,2388	0,685	1,746	0,7075	528	1,573	0,223	1,016	2,436	0,04213
2	rs7579209	226	2,304	0,3955	1,061	5,003	0,03482	528	0,6253	0,2499	0,3831	1,021	0,06029
2	rs4852175	225	0,8005	0,236	0,5041	1,271	0,3457	527	0,5643	0,192	0,3873	0,8221	0,002881
3	rs1402246	226	0,6646	0,2494	0,4076	1,084	0,1014	527	1,509	0,1988	1,022	2,227	0,03859
3	rs3114672	226	0,3572	0,3226	0,1898	0,6723	0,00141	528	0,9842	0,2413	0,6133	1,579	0,9473
4	rs7677890	226	0,9933	0,2383	0,6227	1,585	0,9774	528	0,5039	0,2035	0,3382	0,7509	0,0007578
5	rs958625	226	1,778	0,3594	0,8788	3,595	0,1095	528	1,789	0,2791	1,035	3,091	0,03724
5	rs16902440	226	0,5456	0,2838	0,3128	0,9515	0,03276	528	1,097	0,2021	0,738	1,63	0,6478
5	rs288028	226	0,5731	0,2684	0,3386	0,9699	0,03809	528	0,7881	0,1991	0,5334	1,164	0,2317
6	rs6938572	226	0,5821	0,2743	0,3401	0,9965	0,04854	528	1,256	0,2205	0,8154	1,935	0,301
7	rs12540806	226	0,6027	0,2555	0,3653	0,9946	0,04756	528	0,8041	0,1772	0,5682	1,138	0,2185
8	rs2583084	226	1,187	0,271	0,6979	2,019	0,527	528	0,6516	0,2129	0,4292	0,989	0,04424
9	rs10976054	226	2,025	0,3292	1,062	3,86	0,03215	528	0,8863	0,2642	0,5281	1,488	0,6479
9	rs10980526	226	0,7173	0,2836	0,4115	1,251	0,2414	526	0,5352	0,2218	0,3465	0,8266	0,004823
10	rs1664256	226	0,5831	0,2555	0,3534	0,9621	0,03476	527	1,447	0,1945	0,9882	2,118	0,05759
10	rs1911347	226	0,7975	0,2968	0,4457	1,427	0,446	528	0,6274	0,2375	0,3939	0,9994	0,0497
11	rs12274522	226	0,5283	0,297	0,2952	0,9456	0,03168	528	0,8636	0,2132	0,5687	1,312	0,4917
11	rs553664	226	1,176	0,2147	0,7721	1,792	0,4499	527	1,501	0,1966	1,021	2,207	0,03885
12	rs4762359	226	0,6087	0,2305	0,3874	0,9562	0,03123	528	1,082	0,1845	0,7539	1,554	0,668
13	rs2026165	226	1,852	0,3125	1,004	3,416	0,04869	528	1,392	0,2405	0,8688	2,23	0,1691
13	rs9522473	226	0,9495	0,3036	0,5238	1,722	0,8646	527	2,061	0,2746	1,203	3,53	0,00846
13	rs11841652	226	0,578	0,2534	0,3517	0,9497	0,03049	527	0,8171	0,194	0,5587	1,195	0,2978
14	rs970014	225	0,8369	0,2569	0,5058	1,385	0,4884	527	0,6595	0,2061	0,4403	0,9878	0,04343
14	rs227003	226	0,5924	0,2508	0,3624	0,9686	0,03687	527	0,9737	0,1922	0,668	1,419	0,8897
15	rs3930739	226	1,753	0,2596	1,054	2,916	0,03053	528	1,032	0,1939	0,7058	1,509	0,8704
15	rs7174474	226	1,424	0,2904	0,8063	2,517	0,2231	528	0,6446	0,1994	0,4361	0,9527	0,0276
16	rs889811	225	1,883	0,2705	1,108	3,2	0,01933	528	0,7212	0,1909	0,4961	1,048	0,08685
16	rs7195655	226	0,5908	0,2545	0,3588	0,9729	0,03864	528	1,488	0,1982	1,009	2,194	0,04511
20	rs4299396	226	1,155	0,2548	0,7012	1,903	0,5711	528	0,5815	0,2151	0,3814	0,8865	0,01174
21	rs2830050	226	2,287	0,3059	1,256	4,165	0,00685	528	0,9544	0,2044	0,6393	1,425	0,8192

En cuanto al estudio estratificado en individuos con o sin síndrome metabólico, los marcadores rs2687855 en el cromosoma 3 y rs4299396 en el cromosoma 20, ejercen un papel protector en individuos con síndrome metabólico. (Tabla 5).

Tabla 5.

CHR	SNP	NO SM						SM					
		NMI SS	OR	SE	L95	U95	P	NMISS	OR	SE	L95	U95	P
1	rs11211631	268	0,5652	0,2355	0,3563	0,8967	0,0153	410	0,5685	0,2359	0,358	0,9026	0,01664
1	rs2554297	269	0,6027	0,2697	0,3552	1,022	0,0603	409	2,56	0,3199	1,368	4,793	0,00329
1	rs1408666	269	1,792	0,2764	1,042	3,08	0,0349	410	1,099	0,2507	0,6725	1,797	0,7059
1	rs12401728	269	0,4476	0,3312	0,2339	0,8567	0,0152	406	0,7988	0,2731	0,4677	1,364	0,4107
1	rs814941	269	2,038	0,2778	1,183	3,513	0,0103	410	0,9616	0,2381	0,603	1,533	0,8692
2	rs3770393	269	0,5659	0,2609	0,3394	0,9436	0,0290	410	1,148	0,2842	0,6576	2,004	0,6275
2	rs4852175	268	0,9377	0,2296	0,5979	1,471	0,7794	409	0,4922	0,2443	0,3049	0,7946	0,00372
2	rs7563464	269	0,852	0,2377	0,5347	1,358	0,5003	410	1,613	0,2305	1,026	2,534	0,03816
2	rs7573770	268	1,2	0,3535	0,6001	2,398	0,6066	409	3,677	0,4898	1,408	9,605	0,00784
3	rs1402246	269	0,4768	0,2585	0,2873	0,7913	0,0041	409	2,381	0,2667	1,412	4,016	0,00113
3	rs7432650	268	1,657	0,2542	1,007	2,727	0,0468	410	1,089	0,2539	0,6619	1,791	0,7378
3	rs2687855	269	1,004	0,2405	0,6267	1,609	0,9865	410	0,4251	0,2422	0,2645	0,6835	0,00041
3	rs3114672	269	0,4208	0,3214	0,2242	0,79	0,0070	410	0,8408	0,2721	0,4933	1,433	0,5241
4	rs13122418	269	0,7782	0,2628	0,4649	1,302	0,3398	410	0,5455	0,2668	0,3234	0,9203	0,02313
4	rs9684454	269	1,376	0,2861	0,7856	2,411	0,2643	410	0,5978	0,2549	0,3627	0,9853	0,04358
4	rs7683274	269	0,7419	0,3743	0,3562	1,545	0,425	410	0,5277	0,3076	0,2888	0,9644	0,03773
4	rs12507878	269	0,4757	0,3447	0,2421	0,935	0,0311	408	1,259	0,3732	0,6059	2,617	0,5368
5	rs958625	269	2,346	0,3618	1,155	4,768	0,0183	410	1,226	0,3035	0,6761	2,222	0,5026
5	rs16899057	269	1,283	0,2848	0,7339	2,242	0,3823	410	1,839	0,2944	1,033	3,275	0,03849
6	rs6938572	269	0,4248	0,2788	0,2459	0,7336	0,0021	410	1,571	0,2779	0,9114	2,709	0,1039
6	rs11243305	269	1,864	0,2908	1,054	3,296	0,0322	410	0,7699	0,2679	0,4554	1,302	0,3291
6	rs9369205	269	1,76	0,2496	1,079	2,871	0,0235	410	1,048	0,2565	0,6337	1,732	0,8561
6	rs4712006	263	0,8384	0,2601	0,5035	1,396	0,4979	406	0,6011	0,2545	0,365	0,9898	0,04548
6	rs346307	269	1,887	0,3089	1,03	3,458	0,0397	410	0,7781	0,2473	0,4792	1,263	0,3103
8	rs2583084	269	1,422	0,2694	0,839	2,412	0,1908	410	0,499	0,2588	0,3005	0,8287	0,00723
9	rs10976054	269	2,239	0,3304	1,172	4,277	0,0147	410	0,9164	0,3304	0,4796	1,751	0,7917
9	rs10511746	269	1,86	0,3624	0,9139	3,784	0,0869	410	0,4156	0,3006	0,2305	0,7491	0,00348
10	rs1598178	269	2,158	0,3277	1,136	4,102	0,0188	410	1,075	0,3443	0,5475	2,111	0,8333
11	rs10833902	269	1,27	0,2705	0,7473	2,158	0,3771	410	0,5916	0,248	0,3638	0,962	0,03434
11	rs12274522	269	0,565	0,2832	0,3243	0,9843	0,0438	410	0,8808	0,2564	0,5329	1,456	0,6205
12	rs2870953	269	1,3	0,2618	0,7782	2,171	0,3164	410	0,6312	0,2237	0,4072	0,9785	0,03968
13	rs4883857	269	0,5893	0,2688	0,3479	0,9981	0,0491	410	1,15	0,2951	0,6447	2,05	0,6366
13	rs4238226	262	0,7543	0,2655	0,4482	1,269	0,2882	383	1,729	0,2632	1,032	2,896	0,03751
14	rs10132674	268	2,166	0,2941	1,217	3,855	0,0085	407	0,929	0,2744	0,5426	1,591	0,7889
15	rs3930739	269	1,72	0,2635	1,026	2,883	0,0395	410	0,953	0,2408	0,5949	1,529	0,844

15	rs558290	2690,8205	0,2344	0,5182	1,299	0,3987	410	0,505	0,2379	0,3172	0,806	0,00415
15	rs7174474	2691,35	0,2688	0,7971	2,286	0,2643	410	0,521	0,2402	0,3255	0,834	0,00667
16	rs889811	2681,779	0,2693	1,049	3,015	0,0324	410	0,880	0,2343	0,556	1,393	0,5855
16	rs7189322	2690,8444	0,2734	0,4941	1,443	0,536	408	2,098	0,3175	1,126	3,908	0,01964
17	rs7221396	2691,668	0,2574	1,007	2,763	0,0468	409	0,593	0,2411	0,3697	0,951	0,03022
18	rs8092640	2680,5552	0,2815	0,3197	0,9639	0,0365	410	1,569	0,2691	0,9259	2,659	0,09412
20	rs4299396	2691,227	0,2575	0,7406	2,032	0,4275	410	0,395	0,2648	0,2355	0,665	0,00046
20	rs1076052	2690,8912	0,2321	0,5654	1,405	0,6196	410	1,707	0,2507	1,045	2,791	0,03282
21	rs2830050	2691,827	0,29	1,035	3,225	0,0377	410	1,106	0,2546	0,6715	1,821	0,6925
22	rs9609297	2691,06	0,2867	0,6041	1,859	0,8398	410	2,12	0,3242	1,123	4,002	0,02044

Estudio Metabólico. Los resultados significativos con un valor de p en el rango 10^{-4} - 10^{-5} .se muestran en la tabla 6.

Ni el marcador rs11211631, único asociado en el total de la población, ni los marcadores rs2687855 y rs4299396, asociados en la población con síndrome metabólico, ni el marcador rs7677890, asociado a SAOS entre la población con obesidad abdominal, se asocian a síndrome metabólico ni a ninguno de sus componentes. Estos resultados sugieren que síndrome metabólico y SAOS no comparten elementos genéticos comunes.

La tabla 6 muestra marcadores asociados con un valor de p de 10⁻⁴, 10⁻⁵ en el meta-análisis de los componentes del SM, lo cual incluye 4 poblaciones independientes y más de 14000 sujetos. Ninguno de ellos está asociado con la presencia de SAOS.

Tabla 6

CROM	SNPs	OR	FENOT	P	JOINT ANALYSIS		POBLACION ESPAÑOLA		POBLACION FRAMINGHAM	
					OR	P	OR	P	OR	p
1	rs12021830	4.144	TGs	0.00076	0,7539	0,1731	0,8559	0,7075	0,7043	0,1563
1	rs2811304	0.892	SMet (ATP3)	0.00022	1,011	0,9457	1,232	0,4553	0,9771	0,9023
2	rs355838	-0.703	HDL-c	0.000023	0,9663	0,8377	0,9275	0,7924	0,9529	0,8189
4	rs13122418	1.152	SMet (ATP3)	0.00023	0,6742	0,03378	0,7156	0,3097	0,6452	0,05631
6	rs9364410	0.571	WC	0.00059	1,157	0,4116	1,69	0,1116	1,018	0,9344
8	rs1967103	3.739	OGTT	0.00014	1,411	0,04018	1,878	0,039	1,193	0,3952
		-0.581	HDL-c	0.00041						
9	rs7034023	3.149	Chol	0.00031	NA	NA	NA	NA	1,528	0,3041
10	rs7094316	0.748	Glc	0.00048	0,9631	0,8197	1,058	0,8466	1,127	0,5666
11	rs1508535	3.218	OGTT	0.00092	1,035	0,8361	0,9689	0,9139	1,005	0,9813
12	rs1607688	-0.414	DBP	0.00089	0,8188	0,2186	1,039	0,889	0,7283	0,1216
16	rs9931937	0.567	DBP	0.00021	1,476	0,05663	1,423	0,3307	1,55	0,08458
21	rs9637287	0.747	Glc	0.00057	1,345	0,07279	1,34	0,2999	1,371	0,1253

4)DISCUSIÓN

La aparición de los sistemas de genotipación masiva en la pasada década han revolucionado los estudios genéticos. Nuestra habilidad actual para caracterizar el genoma humano no tiene precedentes y está contribuyendo a mejorar nuestro entendimiento de la etiología genética de distintas enfermedades.

El banco Neocodex de investigación genética ha realizado diversos estudios de asociación de genoma completo.

Los estudios genéticos aunque aún costosos, son cada vez más asequibles. Todos ellos y en particular los estudios de rastreo completo del genoma (genome wide), suponen un gran avance en la medicina, pues ayudan a predecir enfermedades y al diagnóstico precoz de las mismas. Esto constituye el tratamiento preventivo, que trata de evitar o disminuir las consecuencias negativas de la enfermedad. Así con el diagnóstico precoz del SAOS haremos más hincapié en evitar las complicaciones cardiovasculares que se asocian al mismo.

Existe cada vez mayor evidencia que demuestra la asociación entre SAOS y SM tanto en niños como adultos sugiriendo un componente genético. Sin embargo la relación genética entre los dos componentes permanece aún poco claro.

Como ya hemos comentado antes, SAOS y síndrome metabólico aparecen en muchas ocasiones asociados en un mismo individuo, así la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en enfermos SAOS y muchos enfermos que presentan síndrome metabólico son diagnosticados al mismo tiempo de SAOS. En el 90,5% de nuestra población coexisten SAOS y SM y el 80% de los individuos con SAOS tienen además SM.

En el estudio poblacional Framingham, el porcentaje de población en el que coexisten ambos síndromes se reduce al 28%. Sólo el 53% de los que tiene SAOS tienen además síndrome metabólico, elevándose este porcentaje hasta el 77.3% en los individuos hipertensos. Este porcentaje es muy similar al que obtenemos en nuestra población, que es hipertensa.

Estos datos indican que la presencia de hipertensión es un importante factor de riesgo para la aparición de síndrome metabólico en los individuos con SAOS.

Las vías fisiopatológicas aunque no claramente definidas tienen mucho en común entre un síndrome y otro, esto justifica la hipótesis de nuestro estudio de buscar una asociación genética entre ellos. Por otro lado el link epidemiológico es fuerte

Nuestro estudio muestra un análisis de asociación genética de SAOS con 373 variantes genéticas para el síndrome metabólico y fenotipos asociados y los resultados de un meta-análisis para los componentes del síndrome metabólico en 4 poblaciones independientes.

Los SNPs candidatos fueron seleccionados a través de un estudio de Genome Wide (GWAS) previo para el estudio de SM realizado en una población española. Algunos de ellos no tienen efecto per se, pero fueron significativos en un estudio digénico. No hemos llevado a cabo un estudio digénico en la población SAOS por insuficiente poder estadístico.

Ninguno de los polimorfismos que han sido validados en el meta-análisis para diferentes componentes del síndrome metabólico incluyendo 4 poblaciones y más de 14000 individuos han sido asociados a la presentación de SAOS en este estudio. Estos resultados sugieren que estos dos síndromes no comparten elementos genéticos.

En este estudio hemos demostrado que el perímetro de la cintura es el mejor predictor de la ocurrencia de SAOS (2.93×10^{-8} , $\beta=0,28$) y por ello lo hemos empleado como covariable en nuestro estudio de asociación. El perímetro de la cintura es un parámetro estrechamente relacionado con la presencia de resistencia a la insulina y elemento central en la nueva definición de síndrome metabólico promulgada por la IDF.

En el estudio SAOS, hemos identificado un único marcador, rs11211631 como un posible factor de protección frente a la aparición de SAOS. Ningún otro marcador se ha asociado a riesgo de SAOS de manera significativa en ambas poblaciones. Sin embargo esto debe ser validado en estudios independientes. Este marcador se localiza en el gen denominado LOC388630 y codifica la denominada proteína A de la familia UPF0632. La función de esta familia de proteínas es desconocida, pero tiene elementos que sugieren que es una proteína integral de membrana. El gen se expresa en timo, médula ósea, bazo, cerebro, médula espinal, corazón, músculo esquelético, riñón, pulmón, hígado, páncreas y próstata. En un GWAS recientemente publicado, este gen LOC388630, mostró evidencias de asociación con la integridad de la materia blanca cerebral (López y cols., 2012; PMID:22425255)¹⁶⁶.

Esta región es un QTL (*Quantitative Trait Locus*) de presión arterial sistólica. Un QTL, es una región del genoma en el que se ha encontrado ligamiento con un rasgo cuantitativo. Debido a que la población de estudio está compuesta de individuos hipertensos, hemos analizado si el efecto de este polimorfismo se modifica dependiendo de la presencia de hipertensión en la población Framingham. El test de Breslow-Day no mostró evidencias de heterogeneidad ($p=0.5019$), descartando un posible efecto confusor debido a la presencia de hipertensión.

Puesto que en nuestro estudio la mayoría de pacientes son obesos y la mayoría de ellos tienen SM, estas dos variables podrían actuar como factores de confusión, por eso hemos estratificado las poblaciones para analizar el efecto de estos rasgos en el estudio de asociación, para lo cual llevamos a cabo un test de

Breslow-Day.

En el estudio de obesidad abdominal hemos identificado el polimorfismo rs7677890 como un factor protector frente a la aparición de SAOS en individuos con obesidad abdominal ($p= 7.6 \times 10^{-4}$, $OR=0.50$), pero no en individuos no obesos. Por esto vemos como en la población española, población donde encontramos mayor número de obesos, estos polimorfismos alcanzan significación estadística, sin embargo no la alcanzan en la población Framingham, donde el número de obesos es menor.

rs7677890

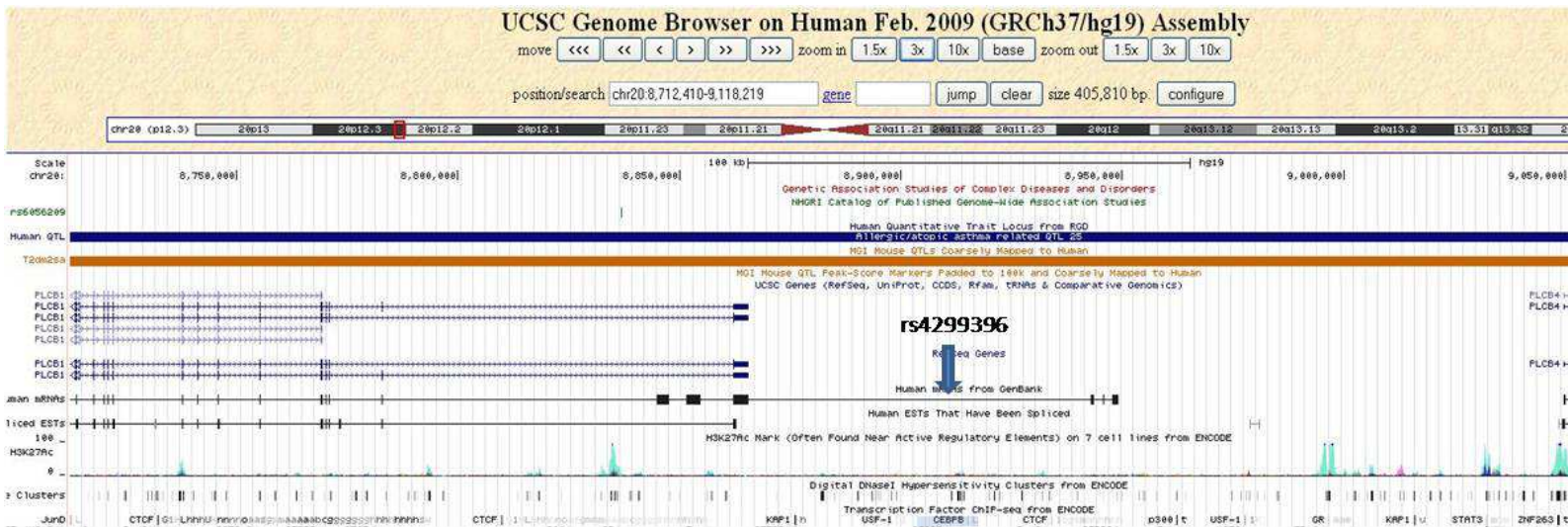
Este polimorfismo se localiza en el gen GABRB1, que codifica la subunidad beta 1 del receptor A del ácido gamma-aminobutírico (GABA), de amplia expresión neuronal. El receptor GABA-A es un canal de cloro multimérico que produce una rápida inhibición de la transmisión sinóptica en el SNC. Este gen tiene una amplia expresión neuronal y ha sido relacionado con condiciones como la narcolepsia, cáncer nasofaríngeo, epilepsia o esquizofrenia entre otros. (Glatt et al 1997)¹⁶⁷.

Los Receptores GABA son una amplia familia de proteínas implicadas en la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica del SNC de los mamíferos. GABRB1, así como GABRA2, están localizados en 4p13-p12 (Buckle et al., 1989)¹⁶⁸. (Kirkness et al 1991)¹⁶⁹. Los receptores GABA-A son el sitio de acción de un número importante de agentes farmacológicos, que incluyen barbitúricos y benzodiazepinas. (Whiting et al., 1999)¹⁷⁰. Estos fármacos se unen al Receptor GABA y aumentan la frecuencia de apertura del asociado canal iónico de cloro e hiperpolarizan la membrana celular. Esto potencia el efecto inhibitorio del GABA, produciendo efectos sedativos y ansiolíticos y así ayudan a la inducción del sueño en el tratamiento del insomnio.

No hay estudios en humanos que relacionen GABRA1 (subunidad alfa 1 del receptor GABA-A) con trastornos de sueño pero si algún estudio en ratas donde se demuestra mayor expresión de este gen en el cerebro de ratas que tienen un sueño fragmentado que en las ratas control. (Gene Expression Omnibus dataset GDS2882; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)

Ratones Knock out para este gen, presentan una respuesta anormal a benzodiazepinas, un comportamiento anormal y una transmisión sináptica anormal. (MGI 95613). (Mouse Genome Informatics, <http://www.informatics.jax.org>).

En el estudio estratificado por la presencia o ausencia de SM, los polimorfismos rs4299396 y rs2687855 presentaron un papel protector frente a la aparición de SAOS sólo en individuos con SM.



El polimorfismo rs4299396 (20p12.3), se localiza en uno de los transcritos no codificantes del gen *PLCB1*. En concreto, se localiza en la región 3' del gen, en una secuencia de reconocimiento para el factor de transcripción CEPB, por lo que es posible que afecte a la regulación de la expresión de *PLCB1* o bien de *PLCB4*, inmediatamente adyacente.

La proteína que codifica este gen, la fosfolipasa C beta, cataliza la formación de inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG) a partir del inositol bifosfato (IP₂). Esta reacción juega un importante papel en la transducción intracelular de muchas señales extracelulares. El gen *PLCB1* se localiza en una región cromosómica relacionada con asma alérgica y atópica¹⁷¹.

Este gen está asociado con esquizofrenia, con epilepsia y con Alzheimer. Kim et al¹⁷², encontraron que los ratones KO para este gen mostraron retardo en el crecimiento y baja viabilidad tras el nacimiento y desarrollaron convulsiones tónico-clónicas, muriendo a menudo de status epiléptico. La ausencia de *PLCB1* en el cerebro estaba asociada con alteración de la señal vía receptor muscarínicos de acetil-colina y análisis histoquímicos del hipocampo. Estos hallazgos sugieren que las convulsiones fueron provocadas a través de la hiperexcitabilidad del hipocampo.

rs2687855

El polimorfismo rs2687855 se localiza en 3q24, una región cromosómica en la que se ha identificado un QTL de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en particular con el fenotipo FEV1 (Volumen espiratorio en el primer segundo) post-broncodilatador menos FEV1 pre-broncodilatador, una medida de la obstrucción crónica¹⁷³. El polimorfismo se encuentra situado en región 5' del gen, en la región regulatoria no codificante.

Si bien es cierto que para ninguno de estos genes se había encontrado relación con SAOS en humanos en estudios previos, la mayoría de ellos se expresan fundamentalmente en SNC, y en particular en hipocampo, área muy relacionada con el control de la respiración, ya que el ritmo circadiano de sueño-vigilia está controlado por el área situada en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo.

Algo que también llama la atención es que dos de los tres genes asociados con SAOS están relacionados con epilepsia. Conocemos que existe cierta asociación entre SAOS y epilepsia en el sentido que SAOS es un posible factor etiológico o precipitante de las convulsiones en pacientes adultos que no tienen una causa establecida. La presencia de pacientes SAOS no tratados conduce a fragmentación del sueño y privación crónica del sueño, lo cual puede facilitar las convulsiones en individuos susceptibles¹⁷⁴.

Como limitaciones de nuestro estudio comentar que:

Nuestros resultados deben ser validados en poblaciones independientes, ya que si bien nuestro estudio es el que emplea una cohorte más grande de pacientes de los publicados hasta la fecha, es posible que no hayamos podido detectar algunas de las asociaciones observadas en el estudio de síndrome metabólico debido a un insuficiente poder estadístico.

Otra posible limitación de nuestro estudio deriva del hecho de que nuestra cohorte de estudio está comprendida por pacientes hipertensos. Por ello hemos empleado el estudio Framingham, de base poblacional, y hemos considerado como significativos sólo aquellos polimorfismos asociados en ambas poblaciones.

5) CONCLUSIONES.

1.- Si bien es cierto que SAOS y SM comparten características en común y vías fisiopatológicas, en nuestro estudio tras el análisis de 373 SNPs candidatos para componentes de síndrome metabólico no observamos que ambos compartan elementos genéticos comunes.

2.- La presencia o ausencia de SM puede determinar el efecto de algunos polimorfismos como ocurre con los rs4299396 y rs2687855, factores de protección sólo en los individuos con SM.

3.- Sólo el polimorfismo rs11211631 parece estar asociado con la ocurrencia de SAOS, pero este resultado debe ser validado en estudios independientes.

4.- La circunferencia de la cintura es el mayor predictor de SAOS en nuestra población y dos polimorfismos (rs2687855 y rs4299396) mostraron asociación con SAOS solo en individuos con obesidad abdominal.

5.- Los hallazgos de nuestro estudio señalan que la presencia de obesidad abdominal puede ser un factor de confusión para la identificación de factores genéticos para SAOS. Esta circunstancia debe ser tomada en cuenta en futuros estudios genéticos de asociación en SAOS.

6.- No hemos encontrado correlación entre los polimorfismos estudiados y otros factores de riesgo vascular asociados al SAOS como la HTA, Diabetes Mellitus tipo 2 o Hiperlipidemia.

7.- Al compartir el SAOS y el Síndrome Metabólico características fenotípicas y vías fisiopatológicas comunes, como demuestra nuestro estudio y otros previos, hace que los factores de riesgo cardiovascular se potencien entre sí.

8.- Nuestro estudio de genotipación representa la mayor cohorte de pacientes con SAOS y con mayor número de SNPs analizados hasta la fecha.

6) ABREVIATURAS

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño.

HTA: Hipertensión arterial.

SM: Síndrome metabólico.

DM: Diabetes Mellitus.

DLP: Dislipemia.

IAH: Índice de apnea hipopnea.

IMC: Índice de masa corporal.

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

PSG: Polisomnografía nocturna.

PR: Poligrafía respiratoria.

CPAP: Presión continua positiva por vía nasal.

PCR: Proteína C reactiva.

IL 8: Interleukina 8.

IL 6: Interleukina 6.

NF-kB: Factor nuclear kB.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

cHDL: Colesterol HDL.

cLDL: Colesterol LDL.

RI: Insulinresistencia.

SCA: Síndrome coronario agudo.

FA: Fibrilación auricular.

IGF-1: Insulin-like grow factor 1.

Hgb glicosilada: Hemoglobina glicosilada.

OR: Odds Ratio.

LEPR: Receptor de Leptina.

ADA: Adenosina desaminasa.

APO E: Apolipoproteína E.

ECA: Enzima convertidora de la angiotensina.

EDN1: Endotelina 1

EDNR: Receptor de endotelina.

TNF Alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.

ADRA2B: Receptor adrenérgico alfa-2B.

ADRB1: Receptor adrenérgico beta-1.

ADRB2: Receptor adrenérgico beta-2.

ESR1: Receptor estrogénico 1.

LPL: Lipoprotein Lipasa.

PPARA: Peroxisome proliferator-activated receptor alfa.

NK: natural killer.

SNP: Polimorfismos.

GABA: Ganma-aminobutirico.

GABRB1: Receptor beta-1 del acido Ganma-aminobutírico.

KO: Knock out.

FEV1: Volumen espiratorio en el primer segundo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

7)BIBLIOGRAFÍA.

- 1-T Douglas Bradley, John S Floras. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;73:82-93
- 2-Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009; 33:907.
- 3-Young T, Palta M, Dempsey J, Slatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-35
- 4-Arzt M, Young T, Finn L, Slatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1447-51
- 5-Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52
- 6-Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667–89.
- 7-Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):947-50
- 8-Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99:2440–50.
- 9-Archivos de Bronconeumología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (*SEPAR*) y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Volumen 41, Extraordinario 4, 2005.
- 10-Jean-Louis G, Ph D, Ferdinand Zizi, M.B.A, Luther T. Clark, M.D, Clinton D. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008, Jun 15; 4(3):261-72
- 11-Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep loss. *Sleep Med* 2008; 9(suppl):S23-8.
- 12-Andrew D. Calvin, M.D., M.P.H.,¹ Felipe N. Albuquerque, M.D.,² Francisco Lopez-Jimenez, M.D., M.Sc.,² and Virend K. Somers, M.D., Ph.D.². Obstructive Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009 Aug 7(4):217-8.
- 13-Jamie C.M. Lam and Mary S.M. Sleep and the metabolic syndrome. *Indian J Med Res* 2010; 131, February 2010, 206-216.

- 14-White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59:384–91.
- 15-Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904.
- 16-Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al: Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1333-1338.
- 17-Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al: Nocturnal continuous positive airway pressure decreases day- time sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100:2332-5.
- 18-Allan I. Pack and Thorarinn Gislason. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; Mar-Apr;51(5):434-51.
- 19- White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59:384–91.
- 20-Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca²⁺-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986; 59:270–82.
- 21-Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89:165–69.
- 22-Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al: Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:772-6.
- 23-Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, et al: Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005; 46:321-5.
- 24-Bonignore MR, Romano S, Marrone O, Chiodi M, Bonignore G. Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep. *Sleep* 1997; 20:1167–74.
- 25-Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98:2269–75.
- 26-Rader DJ: Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007; 120:S12-S18.

27-Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE: Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006 444:875-880.

28-Arnardottir E, Mackiewicz M, Gislason T, et al: Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: A review and perspective. *Sleep* 2009; 32(4):447-70.

29-Lavie L: Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003 7:35-51.

30-McNicholas WT, Bonsignore MR: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29:156-78.

31-Hans K. Meier-Ewert MD. Paul M. Effect of Sleep Loss on C-Reactive Protein, an Inflammatory Marker of Cardiovascular Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43:678-683.

32-Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:824-830.

33-Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al: Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122(4):1162-7.

34-Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; May 28;105(21):2462-4.

35-Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al: Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003 Mar 4;107(8):1129-34.

36-Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al: Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004 Nov;126(5):1473-9.

37-Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al: Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Sep 1;172(5):625-30.

38-Kobayashi K, Nishimura Y, Shimada T, et al: Effect of continuous positive airway pressure on soluble CD40 ligand in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006 Mar;129(3):632-7

- 39-Bravo Mde L, Serpero LD, Barcelo A, et al: Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2007; 11:177-85.
- 40-Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM: C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27:1507-11.
- 41-Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al: Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008; 9:149-156.
- 42-Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, et al: Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res* 2000; 8:673-5.
- 43-Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al: Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med* 2006 Sep 18; 166(16):1725-31.
- 44-Phillips CL, Yang Q, Williams A, et al: The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2007; 16:217-225.
- 45-Lee SA, Amis TC, Byth K, et al: Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008; 31:1207-1213.
- 46-Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1290–97.
- 47-Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report *Circulation*. 2002; 106:3143
- 48-Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
- 49-Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- 50-Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.
- 51-Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF. Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome, a new worldwide definition. *Lancet* 2005;

366:1059.

52-International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006.

53-Earl S. Ford, MD, MPH; Wayne H. Giles, MD, MSc; William H. Dietz, MD, PhD. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey

54-The National Commission on Sleep Disorders Research. Wake up America: a national sleep alert. Washington DC. US Government Printing Office 2002.

55-American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2007, Update. Dallas, TX: *American Heart Association* 2007, 9-17.

56-Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103:190–95.

57-Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2271–77.

58-Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111:1488–93.

59-Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14:179–84.

60- Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1910–13.

61-Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long- term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–53.

62-Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Foucher A. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J*. 2004 May; 25(9):728-34.

63-Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Näslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085–87.

64-Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function:

effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112:375–83.

65-Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; May 15; 165(10):1395-9.

66-Usui K, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Ryan CM, Bradley TD. Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1170–75.

67-Sampol G, Romero O, Salas A, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1528–31.

68-Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:361–66.

69-Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:910–16.

70-Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101–06.

71-Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589–94.

72-Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60:781–85.

73-Guilleminault C, Cummiskey J, Motta J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Sep;122(3):397-406.

74-Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–34.

75-Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1143–49.

76-Girardin Jean-Louis, PH.D; Ferdinand Zizi, M.B.A, Luther T, Clark, M.D. 2008. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Role of the metabolic Syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*, 4, 26-272.

77-Francisco Campos Rodriguez MD, Antonio Grilo Reina MD, José Pérez Ronchel. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Ambulatory BP in patients with sleep apnea and Hypertension. A placebo-controlled trial. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1459-67.

78-Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al: Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19:555-61.

79-Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99:106–09.

80-Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612–19

81-Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G, Zizi F, Underberg JA, McFarlane SL, Ogedegbe G. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep*. 2011 Feb;11(1):64-9.

82-Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131:453–59.

83-Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113:267–78.

84- Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Oliveira de Abreu E, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132:1858–1862.

85- Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Gil-Martínez T, Soler-Cataluña JJ, Bernácer-Alpera B, Román-Sánchez P. *Arch Bronconeumol* 2006; 42:14–20.

86-Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1231–37.

87- Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435–39

88-Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM, Cruickshank JK, Dunger DB, Wareham NJ. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: A prospective observational study. *Lancet* 2002; 359:1740-1745.

89-Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-

disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521–30.

90- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1590–95.

91-West SD, Nicoll DJ, Strandling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):945-50. Epub 2006 Aug 23.

92-Tiihonen M, Partinen M, Narvanen S. The severity of obstructive sleep apnea is associated with insulin resistance. *J Sleep Res* 1993 2:56-61

93-Strohl K, Novak R, Singer W et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep* 1994; 17:614-618.

94-Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165:447-52.

95-Al Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: A prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 155:387-393.

96-Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: A 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000; 248:13-20.

97-Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep disorders berthing in community dwelling adults. The sleep heart health study. *Arch Intern Medicine* 2002; 162:893-900

98-Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, Somers VK. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17:1297-1300.

99-Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc* 1997;97:896-897.

100-Redenius R, Murphy C, O'Neill E, Al-Hamwi M, Zallek SN. Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep Med* 2008; 4:205-9.

101-Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100:706-12.

- 102-Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al: Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1313-16.
- 103-Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103:850–55.
- 104-Friedman JM, Halaas JL. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998 Oct 22; 395(6704):763-770.
- 105-Harald Schäfer, Dirk Pauleit, Thomas Sudhop, Ioanna Gouni-Berthold, Santiago Ewig and Heiner K. Berthold. Body Fat Distribution, Serum Leptin, and Cardiovascular Risk Factors in Men With Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2002; 122:829-839 DOI 10.1378/chest.122.3.829
- 106-Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846-50.
- 107-Taheri S, Lin L, Austin D. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med.* 2004 Dec;1(3):e62. Epub 2004 Dec 7.
- 108-Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1979-85. [PMID: 10372697]
- 109-Rayner DV, Trayhurn P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med.* 2001;79:8-20. [PMID: 11327106]
- 110-Hayes AL, Xu F, Babineau D, Patel SR. Sleep duration and circulating adipokine levels. *Sleep.* 2011 Feb 1;34(2):147-52.
- 111-Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 Jul; 279(1):H234-7.
- 112-Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 122:829-39.
- 113-Paul E. Marik. Leptin, Obesity, and Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118:569-571.

114-Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, Christaki P, Bouros D. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007 Sep; 132(3):843-51.

115-Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: Data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004 Sep; 59(9):777-82.

116-Barceló A, Barbé F, Llompарт E, Mayoralas LR, Ladaria A, Bosch M, Agustí AG. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004 Jul 15; 117(2):118-121.

117-Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, Majima T, Horie T. 2005. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005 Aug; 44(8):899-900.

118-Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(suppl 3):S25-8.

119-Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006; Nov 1; 5:22.

120-McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000;Jun 1;108(8):652-659.

121-Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 209:1906-1914.

122-Robert Wolk, Abu S.M. Shamsuzzaman and Virend K. Somers. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension* 2003, 42:1067-74: originally published online November 10, 2003

123-Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *H. Sleep Med.* 2002 Sep;3(5):401-4.

124-G Dwivedi, O Khair and GYH Lip. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: two sides of the same coin?. *J Hum Hypertens.* 2008 Jun;22(6):377-9. Epub 2008 Apr 3.

125-Kaprio J, Koskenvuo M, Paretinen M, Telakivi I . A twin study of snoring. *Sleep Res* 1988;17:365.

126-Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep related breathing disturbances *Am Rev Resp Dis* 1992 Feb;145(2Pt 1):440-4.

127-Ferrini-Strambi L, Calori G, Olnadi A, Della Marca G, Zucconi M, Castronovo V, Gallus G, Smirne S. Snoring in twin. *Respir Med*. 1995 May;89(5):337-40.

128-Jennum P, Hein HO, Suadcani P, Sorensen H, Gyntelber F. Snoring, family history, and genetic markers in men: the Copenhagen male study. *Chest* 1995;107:1289-1293.

129-Carmelli D, Bliwise DL, Swan GE, Reed T. Genetic factors in self-reported snoring and excessive day-time sleepiness: a twin study. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164:949-952.

130-Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Slep Med Rev* 2000; 4:583-602.

131-Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin E, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, Redline S. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet* 2003; 72:340–50

132-Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107:1545–51.

133-Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:688–91.

134-Bjorntorp, P. and Rosmond, R., The metabolic syndrome—a neuroendocrine disorder? *Br. J. Nutr.* 83 Suppl 1, pp:S49–57.

135-Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33(4):459–61. Epub 2003 Mar 17.

136-O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley C, Schwartz AR, Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 May;159(5 Pt 1):1477–84.

137-Sinton C.M, Fitch TE, Gershenfeld HK, The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. *J Sleep Res* 1999 Sep;8(3):197-203.

138-Tankersley CG, O'Donnell C, Daood MJ, et al. Leptin attenuates respiratory

complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 1998 Dec; 85(6):2261–9

139-K Popko, E. Gorska, M, Wasik, A. Frequency of distribution of Leptin Receptor Gene Polymorphism in obstructive sleep apnea patients. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007; 58 Suppl 5:551-561.

140-Daniel Kroeger, Luis de Lecea. The hypocretins and their role in Narcolepsy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009 Aug;8(4):271-80.

141-Diniz-Behn CG, Klerman EB, Mochizuki T, Lin SC, Scammell TE. Abnormal sleep/wake dynamics in orexin knockout mice. *Sleep*. 2010 Mar 1; 33(3):297-306.

142-Chen W, Ye J, Han D, Yin G, Wang B, Zhang Y. Association of prepro-orexin polymorphism with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Otolaryngol*. 2012 Jan-Feb; 33(1):31-6. Epub 2011 Mar 2.

143-Aksu K, Firat Gu F, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Aksaray S, Sipit T, Peker Y. Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and plasma orexin-A in a sleep clinic cohort. *J Int Med Res*. 2009 Mar-Apr; 37(2):331-40.

144-Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol* 2005 Oct; 99(4):1600–06.

145-Kadotani, H., Kadotani, T., Young, T., Peppard, P.E., Finn, L., Colrain, I.M., Murphy, G.M. and Mignot, E., 2001. Association between apolipoprotein E e4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001 Jun 13; 285(22):2888–90.

146-Thakre TP, Mamtani MR, Kulkarni H. Lack of association of the APOE epsilon 4 allele with the risk of obstructive sleep apnea: meta-analysis and meta-regression. *Sleep* 2009. Nov 1; 32(11):1507-11

147-Xiao Y, Huang X, Qiu C, Qhu X, Liu Y. Angiotensin 1-converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chinese Med J* 1999; 112:701-4.

148-Koyama RG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pereira AC, Poyares D, Krieger JE, Castro RM, Tufik S, de Mello MT, Pedrazzoli M. Reciprocal interactions of obstructive sleep apnea and hypertension associated with ACE I/D polymorphism in males. *Sleep Med*. 2009 Dec; 10(10):1107-11

149-Lee, P., N.J. Douglas, and R.L. Riha, The association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2011; Dec 19. (Epub ahead of print).

150-Patel SR, Larkin EK, Mignot E, Lin L, Redline S. 2007. The association of angiotensin converting enzyme (ACE) polymorphisms with sleep apnea and

hypertension. *Sleep*. Apr 1; 30(4): 531-3

151-Yakut T, Karkucak M, Ursavas A, Gulten T, Burgazlioglu B, Gorukmez O, Karadag M.2010. Lack of association of ACE gene I/D polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in turkish patients. *Genet Mol Res*. Apr 20; 9(2):734-8.

152-Ogus C, Ket S, Bilgen T, Keser I, Cilli A, Gocmen AY, Tosun O, Gumuslu S. Insertion/deletion polymorphism and serum activity of the angiotensin-converting enzyme in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Biochem Genet* 2010 Jun; 48(5-6):516-23. Epub 2010 Feb 25.

153-Buck D, Diefenbach K, Penzel T, Malzahn U, Roots I, Fietze I. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as a susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2010 Feb; 11(2):213-7. Epub 2010 Jan 18.

154-Diefenbach K, Kretschmer K, Bauer S, Malzahn U, Penzel T, Roots I, Fietze I. Endothelin-1 gene variant Lys198Asn and plasma endothelin level in obstructive sleep apnea. *Cardiology* 2009; 112(1):62-8. Epub 2008 Jun 26.

155-Bhushan B, Guleria R, Misra A, Luthra K, Vikram NK. TNF-alpha gene polymorphism and TNF-alpha levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2009 Mar; 103(3):386-92.

156-Huang, J., et al., Association Between Tumor Necrosis Factor-alpha-308G/A Polymorphism and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012. 16(4):246-51.

157-Bengtsson Boström K, Hedner J, Grote L, Melander O, Von Wowern F, Rastam L, Groop L, Lindblad U. Polymorphism in α - and β -Adrenergic Receptor Genes, Hypertension, and Obstructive Sleep Apnea: The Skaraborg Sleep Study. *Int J Hypertens*. 2010 Mar 30; 2010. Pli: 458410

158-McArdle N. What role do adrenoceptor polymorphism play in modifying cardiovascular responses in obstructive sleep apnoea? *Clin Sci(Lond)*. 2006 Jan; 110(1):89-91

159-Palmer, L.J., Buxbaum, S.G., Larkin, E.K., Elston, R.C., Tishler, P.V. and Redline, S. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am. J. Hum Genet*; 2003; Feb; 72(2):340-50.

160-Khalyfa A, Capdevila OS, Buazza MO, Genome-wide gene expression profiling in children with non-obese obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009 Jan; 10(1):75-86. Epub 2008 Feb 7.

161-Buxbaum SG, Larkin E, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, Redline S. A whole-

genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb; 72(2):340-50. Epub 2002 Dec 23.

162-Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Jun 15; 169(12):1314-21. Epub 2004 Apr 7.

163-Relf BL, Larkin EK, De Torres C, Baur LA, Christodoulou J, Waters KA. Genome-wide linkage of obstructive sleep apnoea and high-density lipoprotein cholesterol in a Filipino family: bivariate linkage analysis of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2010 Jun; 19(2):349-57.

164-Gayán J, Galan JJ, González-Pérez A, Sáez ME, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Salinas A, Ramírez-Lorca R, Genetic structure of the Spanish population. *BMC Genomics.* 2010 May 25; 11:326.

165-Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007 Sep; 81(3):559-75.

166-Lopez LM, Bastin ME, Maniega SM, Penke L, Davies G, Christoforou A, Valdés Hernández MC, Royle NA, Tenesa A, Starr JM, Porteous DJ, Wardlaw JM, Deary IJ. A genome-wide search for genetic influences and biological pathways related to the brain's white matter integrity. *Neuron.* 1989 Nov; 3(5):647-54.

167-Glatt, K, Glatt H, Lalande M. Structure and organization of GABRB3 and GABRB3. *Genomics* 1997; 41: 63-69.

168-Buckle VJ, Fujita N, Ryder-Cook AS, Derry JM, Barnard PJ, Lebo RV, Schofield PR, Seeburg PH, Bateson AN, Darlison MG, et al. Chromosomal localization of GABAA receptor subunit genes: relationship to human genetic disease. *Neuron.* 1989 Nov; 3(5):647-54.

169-Kirkness EF, Kusiak JW, Fleming JT, Menninger J, Gocayne JD, Ward DC, Venter JC. Isolation, characterization, and localization of human genomic DNA encoding the beta 1 subunit of the GABAA receptor (GABRB1). *Genomics* 1991 Aug; 10(4):985-95.

170-Whiting PJ. The GABA-A receptor gene family: new targets for therapeutic intervention. *Neurochem Int.* 1999 May; 34(5):387-90.

171-Xu, J., et al., Genomewide screen and identification of gene-gene interactions for asthma-susceptibility loci in three U.S. populations: collaborative study on the genetics of asthma. *Am J Hum Genet,* 2001. 68(6):1437-46.

172-Kim, D., Jun, K. S., Lee, S. B., Kang, N.-G., Min, D. S., Kim, Y.-H., Ryu, S. H., Suh, P.-G., Shin, H.-S. Phospholipase C isozymes selectively couple to specific neurotransmitter receptors. *Nature* 1997; 389: 290-3.

173-Palmer, L.J., et al., Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and post-bronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet*, 2003. 12(10):1199-210.

174-Annette M. Chihorek MD. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007; 69:1823-1827.

7) ANEXOS.

Anexo 1. POBLACION ESPAÑOLA

CHR	SNP	BP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	STAT	P
1	rs2506902	10486268	C	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	rs17394376	19596687	A	373	1,245	0,3214	0,6633	2,338	0,6829	0,4947
1	rs3924486	25765467	G	374	1,023	0,2945	0,5746	1,823	0,07848	0,9374
1	rs4659444	26697703	T	374	1,332	0,3122	0,7224	2,457	0,9186	0,3583
1	rs10914903	34545292	T	374	0,9486	0,2791	0,5489	1,639	-0,1891	0,85
1	rs7516571	40506245	G	374	1,01	0,3175	0,5419	1,881	0,03001	0,9761
1	rs6429540	44674872	A	374	0,6395	0,3253	0,338	1,21	-1,374	0,1694
1	rs11211631	48156328	A	373	0,4825	0,317	0,2592	0,898	-2,299	0,02149
1	rs835369	59519568	A	374	0,8819	0,3104	0,48	1,62	-0,4049	0,6855
1	rs2554297	60212773	G	373	1,173	0,3349	0,6083	2,261	0,476	0,6341
1	rs2735592	85516329	G	374	1,255	0,3033	0,6927	2,275	0,7494	0,4536
1	rs1408666	86274994	T	374	1,325	0,3125	0,718	2,444	0,8999	0,3682
1	rs12403601	88447133	T	374	0,588	0,3651	0,2875	1,203	-1,455	0,1458
1	rs6428642	88482636	T	374	0,8763	0,2878	0,4985	1,54	-0,4588	0,6464
1	rs6604026	93076191	C	373	0,9302	0,3058	0,5108	1,694	-0,2366	0,813
1	rs4630158	95308668	G	374	1,476	0,4317	0,6332	3,439	0,9012	0,3675
1	rs1410403	107925208	C	374	1,072	0,3585	0,5308	2,164	0,1935	0,8466
1	rs6694434	116606250	C	374	1,161	0,2832	0,6663	2,022	0,5264	0,5986
1	rs12021830	119363905	C	374	0,8559	0,4148	0,3796	1,93	-0,3753	0,7075
1	rs12401728	158328583	T	370	0,9045	0,3423	0,4624	1,769	-0,2932	0,7694
1	rs11265554	159350631	C	374	0,8717	0,2724	0,5111	1,487	-0,5043	0,6141
1	rs1891931	163427202	G	373	1,154	0,2876	0,6567	2,027	0,4975	0,6188
1	rs10913511	169935574	A	374	0,6185	0,3425	0,3161	1,21	-1,403	0,1607
1	rs41514049	171229090	A	374	0,8137	0,2811	0,469	1,412	-0,7333	0,4634
1	rs2811304	176863417	T	373	1,232	0,2797	0,7122	2,132	0,7465	0,4553
1	rs17377331	188636131	C	374	0,9296	0,4247	0,4044	2,137	-0,172	0,8635
1	rs814941	188733445	G	374	0,7999	0,3111	0,4347	1,472	-0,7175	0,473
1	rs12037818	207275743	C	373	1,108	0,3592	0,5482	2,241	0,2866	0,7744
1	rs340840	212194510	G	374	1,147	0,2695	0,6764	1,945	0,509	0,6107
1	rs6659655	212987506	A	374	0,6917	0,2937	0,389	1,23	-1,255	0,2094
1	rs4655414	213927856	C	374	0,85	0,2898	0,4817	1,5	-0,5608	0,5749
1	rs12757147	214783118	G	374	1,114	0,3007	0,6182	2,009	0,3604	0,7186
1	rs701158	230139751	G	374	0,7096	0,2826	0,4078	1,235	-1,214	0,2247
1	rs10925318	235345397	C	372	1,547	0,2753	0,9022	2,654	1,586	0,1128
1	rs10803250	243228691	C	374	0,8075	0,4116	0,3604	1,809	-0,5193	0,6035
2	rs10203650	1015268	T	374	0,6495	0,377	0,3102	1,36	-1,145	0,2523
2	rs10196371	4619702	A	374	1,128	0,3584	0,5588	2,277	0,3359	0,7369
2	rs1430797	15090000	T	374	0,9785	0,335	0,5074	1,887	-0,06493	0,9482
2	rs6745357	16576876	G	374	0,8331	0,3433	0,4251	1,633	-0,532	0,5947
2	rs1028600	32811691	G	374	0,8932	0,2766	0,5194	1,536	-0,4084	0,683
2	rs7579209	45352222	T	374	0,7273	0,3595	0,3595	1,471	-0,8856	0,3758
2	rs1825374	52750051	G	359	2,222	0,3617	1,093	4,515	2,207	0,02731
2	rs3770393	53826197	A	374	1,086	0,3229	0,5764	2,044	0,2541	0,7994
2	rs997405	68032602	A	374	1,059	0,3059	0,5815	1,929	0,1881	0,8508

2	rs413056	70671402	C	374	1,553	0,3054	0,8534	2,825	1,441	0,1496
2	rs7559351	76539410	A	374	1,014	0,2688	0,5985	1,716	0,0502	0,96
2	rs4852175	80288454	A	372	0,6749	0,2901	0,3822	1,192	-1,355	0,1754
2	rs1669492	105993713	T	374	0,8128	0,2777	0,4716	1,401	-0,7462	0,4555
2	rs7584454	123074363	G	374	1,444	0,2825	0,83	2,512	1,3	0,1935
2	rs7563464	126142262	A	374	1,729	0,2984	0,9632	3,103	1,834	0,0666
2	rs6433020	151449016	C	374	0,6295	0,4245	0,2739	1,446	-1,09	0,2755
2	rs355838	165327409	T	374	0,9275	0,2861	0,5294	1,625	-0,2632	0,7924
2	rs11895735	171056996	T	374	1,235	0,2909	0,6985	2,184	0,7263	0,4677
2	rs13385403	173157147	C	374	1,016	0,4356	0,4326	2,386	0,03658	0,9708
2	rs836605	173232704	C	374	0,5828	0,3095	0,3177	1,069	-1,745	0,08105
2	rs6756069	176378642	G	374	1,182	0,299	0,6578	2,124	0,5591	0,5761
2	rs1038358	185737987	G	374	2,06	0,426	0,8936	4,747	1,696	0,08989
2	rs17403136	185751138	A	374	1,947	0,395	0,8976	4,221	1,686	0,09172
2	rs12464911	186263488	G	374	0,885	0,3015	0,4901	1,598	-0,4051	0,6854
2	rs4483986	192566151	A	374	0,6951	0,3205	0,3709	1,303	-1,135	0,2565
2	rs1026416	199513841	A	374	1,061	0,3285	0,5575	2,021	0,1815	0,8559
2	rs1527945	201164692	T	374	0,8094	0,3805	0,384	1,706	-0,5558	0,5783
2	rs1478585	218043029	A	373	0,8455	0,3106	0,46	1,554	-0,5401	0,5891
2	rs7573770	218531119	T	374	2,558	0,5106	0,9404	6,96	1,84	0,06584
2	rs2293081	219719336	C	374	1,153	0,4813	0,4489	2,962	0,296	0,7672
2	rs12694610	223962365	T	374	1,186	0,3717	0,5724	2,458	0,459	0,6462
2	rs4972892	228231198	T	374	1,573	0,3414	0,8057	3,072	1,327	0,1845
3	rs7638086	2250040	A	374	1,096	0,3418	0,5609	2,142	0,2683	0,7885
3	rs7610197	14305300	C	374	0,7235	0,3005	0,4015	1,304	-1,077	0,2815
3	rs9871864	20327770	C	374	0,8487	0,2959	0,4752	1,516	-0,5546	0,5792
3	rs11922609	23965418	G	374	1,154	0,2929	0,6502	2,049	0,4898	0,6243
3	rs9875315	25285767	G	372	1,129	0,331	0,5903	2,16	0,3672	0,7135
3	rs17018180	26514797	T	374	0,8685	0,3946	0,4007	1,882	-0,3573	0,7209
3	rs1402246	34564125	G	373	1,97	0,3178	1,057	3,672	2,133	0,03291
3	rs9856633	41988854	A	374	1,213	0,3363	0,6274	2,344	0,5738	0,5661
3	rs17286848	42161577	G	374	2,272	0,4314	0,9755	5,292	1,902	0,05712
3	rs9841694	54095285	T	374	1,085	0,3068	0,5945	1,979	0,2653	0,7908
3	rs7633430	54152991	G	374	0,7904	0,2825	0,4543	1,375	-0,8323	0,4053
3	rs2694128	54841898	A	374	0,9546	0,3307	0,4993	1,825	-0,1404	0,8884
3	rs9836987	60970976	T	374	0,7981	0,4373	0,3387	1,881	-0,5157	0,606
3	rs1979640	67504814	G	373	1,3	0,337	0,6713	2,516	0,7773	0,437
3	rs2166780	71295488	A	374	1,129	0,3151	0,6088	2,094	0,3855	0,6999
3	rs9837203	76071296	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3	rs4856616	80549171	T	374	0,5723	0,28	0,3306	0,9907	-1,993	0,04622
3	rs9875820	86311521	C	373	0,617	0,3189	0,3302	1,153	-1,514	0,13
3	rs2292719	121980525	A	374	0,5858	0,3253	0,3096	1,108	-1,644	0,1002
3	rs9845651	129423043	T	374	1,149	0,3107	0,625	2,112	0,4468	0,655
3	rs1201763	139558896	G	374	1,097	0,3425	0,5604	2,146	0,2694	0,7876
3	rs16851720	142945988	C	374	0,9177	0,335	0,4759	1,769	-0,2564	0,7976
3	rs2229032	143660834	T	374	0,6652	0,3404	0,3414	1,296	-1,197	0,2311
3	rs7432650	146306861	C	374	1,582	0,3457	0,8032	3,114	1,326	0,1848
3	rs2687855	146968769	G	374	0,7131	0,2918	0,4025	1,263	-1,159	0,2465
3	rs6792481	169454514	C	374	1,194	0,3151	0,6437	2,214	0,5621	0,574

3	rs12330507	189196747	A	374	1,146	0,3465	0,5809	2,259	0,3921	0,695
3	rs3114672	191188236	A	374	0,9696	0,3352	0,5027	1,87	-0,09223	0,9265
4	rs4689433	6451408	T	374	1,434	0,4676	0,5734	3,585	0,7704	0,441
4	rs9884489	7369693	A	374	1,736	0,3027	0,9592	3,143	1,822	0,06839
4	rs6818005	13766514	G	374	1,021	0,3307	0,534	1,952	0,06315	0,9496
4	rs6448000	20557595	G	374	0,7389	0,3474	0,374	1,46	-0,8711	0,3837
4	rs13102546	26119647	C	374	1,006	0,3223	0,5349	1,892	0,01857	0,9852
4	rs7677890	47066346	T	374	0,5322	0,301	0,295	0,9602	-2,095	0,03618
4	rs13122418	52663234	G	374	0,7156	0,3293	0,3753	1,365	-1,016	0,3097
4	rs1157106	55056149	G	374	1,102	0,2943	0,6189	1,962	0,3299	0,7415
4	rs13148678	74077760	C	374	0,5833	0,3167	0,3135	1,085	-1,702	0,08875
4	rs17236661	77415500	G	374	0,6717	0,3379	0,3464	1,302	-1,178	0,2389
4	rs12710870	93539620	A	255	1,206	0,408	0,542	2,683	0,459	0,6462
4	rs1972860	94798663	A	374	1,009	0,2939	0,5672	1,795	0,03031	0,9758
4	rs9684454	123104934	C	374	0,7781	0,3339	0,4044	1,497	-0,7516	0,4523
4	rs7683274	123201764	C	374	0,6817	0,3823	0,3222	1,442	-1,002	0,3163
4	rs17680173	137912566	T	374	1,226	0,2931	0,69	2,177	0,6939	0,4877
4	rs11733084	139716244	G	374	1,025	0,2962	0,5734	1,831	0,0825	0,9342
4	rs2036020	141670483	A	374	0,9728	0,3391	0,5005	1,891	-0,0812	0,9353
4	rs11100790	144662061	C	374	1,271	0,3593	0,6283	2,569	0,6666	0,505
4	rs7657795	145229252	A	373	1,065	0,3182	0,5708	1,987	0,1976	0,8433
4	rs6537278	145477389	A	374	0,8255	0,297	0,4612	1,478	-0,6454	0,5186
4	rs10031194	149242764	T	374	1,023	0,3219	0,5444	1,923	0,07119	0,9432
4	rs13111399	150161100	T	372	1,235	0,341	0,6329	2,409	0,6183	0,5364
4	rs4515122	161038402	C	374	1,714	0,3569	0,8514	3,449	1,509	0,1312
4	rs7690085	162928450	T	374	0,995	0,2816	0,573	1,728	-0,01777	0,9858
4	rs7657818	168760361	A	374	0,8259	0,3165	0,4442	1,536	-0,6044	0,5456
4	rs11131749	168828708	A	374	0,8721	0,2777	0,506	1,503	-0,4926	0,6223
4	rs13133437	177976287	C	374	1,51	0,3946	0,6968	3,273	1,045	0,2962
4	rs6814798	182090717	C	374	0,8511	0,4094	0,3815	1,899	-0,3938	0,6938
4	rs12507878	182599535	A	372	0,8468	0,3763	0,405	1,771	-0,4418	0,6587
4	rs11735398	187568520	T	374	1,21	0,3235	0,6421	2,282	0,5903	0,555
4	rs2131286	189180945	A	374	1,364	0,3085	0,745	2,497	1,006	0,3145
5	rs17568860	927001	A	374	0,9275	0,3623	0,4559	1,887	-0,2078	0,8354
5	rs261167	4392321	A	374	0,6972	0,3213	0,3714	1,309	-1,122	0,2617
5	rs1387028	8331552	A	373	0,7822	0,3009	0,4337	1,411	-0,8165	0,4142
5	rs268534	9491778	C	374	0,607	0,2972	0,3391	1,087	-1,68	0,09301
5	rs11738850	10095771	C	374	0,9507	0,3384	0,4897	1,846	-0,1494	0,8812
5	rs958625	22798660	C	374	1,329	0,3689	0,6449	2,739	0,7709	0,4408
5	rs10942177	26467428	T	374	0,7751	0,3066	0,4249	1,414	-0,831	0,406
5	rs16899057	29545088	G	374	1,859	0,3877	0,8697	3,975	1,6	0,1096
5	rs2218523	33839211	G	374	0,759	0,287	0,4324	1,332	-0,961	0,3366
5	rs4637494	54021326	A	373	0,9008	0,4313	0,3868	2,098	-0,2422	0,8086
5	rs16900511	82862010	T	374	0,9107	0,3522	0,4566	1,816	-0,2656	0,7905
5	rs16902440	86194211	G	374	1,353	0,3302	0,7081	2,584	0,9148	0,3603
5	rs10942662	91509482	A	374	0,5168	0,307	0,2832	0,9432	-2,15	0,03153
5	rs7704226	111278918	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5	rs6892784	112377196	C	374	1,013	0,3597	0,5005	2,05	0,03533	0,9718
5	rs326041	125338710	T	374	1,263	0,3364	0,6532	2,442	0,694	0,4877

5	rs32222	127700211	G	374	1,336	0,3027	0,7382	2,418	0,9573	0,3384
5	rs703250	135020052	T	374	0,931	0,2871	0,5304	1,634	-0,249	0,8034
5	rs288028	138249888	C	374	0,6745	0,3075	0,3692	1,232	-1,28	0,2004
5	rs1545773	155172462	G	374	1,591	0,3007	0,8827	2,869	1,545	0,1224
5	rs11743893	178057800	T	373	0,8792	0,3214	0,4683	1,651	-0,4004	0,6889
6	rs2753235	5197181	G	374	1,791	0,3627	0,8801	3,647	1,608	0,1079
6	rs6938572	7591030	A	374	1,497	0,3646	0,7328	3,06	1,107	0,2681
6	rs11243305	9083797	T	374	1,065	0,3393	0,5476	2,071	0,185	0,8532
6	rs4715888	14462126	A	373	0,8095	0,3145	0,437	1,499	-0,6721	0,5015
6	rs9465181	18771585	G	374	1,186	0,2771	0,689	2,042	0,6156	0,5382
6	rs9369205	40535717	A	374	1,045	0,329	0,5483	1,991	0,1334	0,8939
6	rs280322	50741340	T	374	1,219	0,3728	0,587	2,531	0,5313	0,5952
6	rs4712006	52353374	C	374	0,6005	0,2924	0,3385	1,065	-1,744	0,08112
6	rs6899867	74842670	G	374	0,7701	0,3084	0,4207	1,409	-0,8473	0,3968
6	rs12191138	79397842	C	374	0,8415	0,2806	0,4855	1,458	-0,615	0,5386
6	rs346307	80633531	A	374	1,201	0,3367	0,6206	2,323	0,5431	0,587
6	rs590641	81023202	C	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs484406	92497627	C	374	0,8932	0,4092	0,4006	1,992	-0,2759	0,7826
6	rs13203156	102577818	T	374	0,7406	0,2887	0,4205	1,304	-1,04	0,2983
6	rs2295279	108132109	A	367	0,9378	0,336	0,4854	1,812	-0,1912	0,8484
6	rs6914474	113876715	A	374	0,9484	0,2896	0,5376	1,673	-0,1829	0,8548
6	rs7762807	125385904	T	374	1,231	0,3085	0,6723	2,253	0,6729	0,501
6	rs1763496	134587898	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs9494720	137669567	A	374	0,9981	0,3405	0,5121	1,945	-0,00564	0,9955
6	rs4386830	141829487	C	374	0,7752	0,2746	0,4526	1,328	-0,9276	0,3536
6	rs4896699	144492458	C	374	1,005	0,4234	0,4384	2,305	0,01238	0,9901
6	rs1292335	146009570	C	374	0,6592	0,2832	0,3784	1,148	-1,472	0,1411
6	rs2015102	148015783	A	374	0,6085	0,3043	0,3352	1,105	-1,632	0,1026
6	rs9458995	164460127	C	374	2,259	0,3434	1,152	4,428	2,372	0,01767
6	rs9364410	168308992	T	374	1,69	0,3296	0,8855	3,224	1,591	0,1116
7	rs11762595	8333037	C	374	1,305	0,2857	0,7454	2,284	0,9316	0,3516
7	rs1029544	14090590	G	374	1,536	0,4145	0,6817	3,461	1,035	0,3005
7	rs4724175	43116240	T	374	1,322	0,3079	0,7229	2,417	0,9064	0,3647
7	rs367688	73189521	T	372	1,537	0,3617	0,7567	3,124	1,189	0,2343
7	rs2107828	82393605	T	374	1,377	0,2892	0,7809	2,427	1,105	0,2692
7	rs2713154	82881204	C	373	1,449	0,3024	0,8008	2,62	1,226	0,2204
7	rs17327624	87054753	T	374	0,705	0,2919	0,3978	1,249	-1,197	0,2312
7	rs10488281	102857068	A	374	0,6086	0,3511	0,3058	1,211	-1,415	0,1572
7	rs12540806	114625761	T	374	0,6912	0,2721	0,4055	1,178	-1,358	0,1746
7	rs10500042	114837737	A	374	0,6162	0,3454	0,3131	1,212	-1,402	0,1609
7	rs5027260	118335909	G	374	2,273	0,4091	1,02	5,069	2,008	0,04469
7	rs10267604	121760839	G	374	1,237	0,3318	0,6454	2,37	0,6402	0,522
7	rs13242418	144360489	A	374	1,105	0,2759	0,6437	1,898	0,3628	0,7168
7	rs10952611	144577365	C	374	0,9852	0,2988	0,5485	1,769	-0,05003	0,9601
8	rs17667613	892064	C	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs4921657	19415147	C	374	1,461	0,3039	0,8052	2,65	1,247	0,2124
8	rs1967103	19603659	G	374	1,878	0,3052	1,032	3,415	2,064	0,039
8	rs323375	30850713	G	374	0,7063	0,2944	0,3966	1,258	-1,181	0,2375
8	rs10087363	37466672	C	374	1,319	0,3443	0,6715	2,59	0,8036	0,4216

8	rs10958664	41149582	A	374	0,6658	0,3818	0,315	1,407	-1,065	0,2867
8	rs16918909	54312587	G	374	0,9975	0,4319	0,4278	2,326	-0,00585	0,9953
8	rs10096019	66467441	T	374	0,8956	0,348	0,4527	1,771	-0,317	0,7513
8	rs2583084	70543739	A	374	0,7786	0,3097	0,4243	1,429	-0,8082	0,419
8	rs7842229	122994983	A	374	0,8406	0,277	0,4884	1,447	-0,6266	0,5309
8	rs16896527	123075319	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs2705266	139003767	C	374	0,7718	0,2936	0,4341	1,372	-0,8822	0,3777
8	rs7841724	139333152	C	374	1,154	0,3334	0,6005	2,219	0,4306	0,6667
9	rs10975520	6243710	C	374	1,052	0,3145	0,5678	1,948	0,1603	0,8726
9	rs10976054	7120319	C	374	0,7335	0,3915	0,3405	1,58	-0,7918	0,4285
9	rs6477431	9962241	A	374	1,013	0,351	0,509	2,015	0,03602	0,9713
9	rs10756216	11252339	T	373	0,6828	0,31	0,3719	1,254	-1,231	0,2184
9	rs1335477	11386601	C	324	1,296	0,3449	0,6594	2,549	0,7528	0,4516
9	rs10733261	13453162	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs7851133	21836327	T	374	0,6521	0,2914	0,3684	1,154	-1,468	0,1422
9	rs10511746	24776843	G	374	0,6286	0,3783	0,2994	1,319	-1,227	0,2197
9	rs1885379	27262426	A	374	1,09	0,3883	0,5091	2,332	0,2213	0,8249
9	rs10968433	28271691	C	373	0,8798	0,2854	0,5029	1,539	-0,4487	0,6536
9	rs10118531	31424342	G	374	2,29	0,4138	1,018	5,153	2,002	0,04526
9	rs7864619	31438964	T	374	1,731	0,4381	0,7333	4,085	1,252	0,2106
9	rs4745058	72950910	C	374	1,512	0,3775	0,7216	3,169	1,096	0,2732
9	rs1332037	82478031	T	374	1,978	0,4935	0,7519	5,205	1,382	0,1669
9	rs11139400	83563029	A	374	0,6864	0,2654	0,408	1,155	-1,418	0,1563
9	rs7034023	84489147	A	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs10868506	88735780	A	374	1,265	0,2798	0,7312	2,19	0,8412	0,4002
9	rs10908931	91295097	T	374	0,8025	0,3568	0,3988	1,615	-0,6165	0,5375
9	rs10429497	91401682	A	374	1,143	0,3622	0,562	2,324	0,3687	0,7123
9	rs10821326	96059092	G	374	0,9495	0,2893	0,5385	1,674	-0,1792	0,8577
9	rs10820132	104112737	G	374	0,6835	0,4055	0,3087	1,513	-0,9383	0,3481
9	rs4149313	106626574	C	374	1,273	0,3851	0,5985	2,708	0,6271	0,5306
9	rs10980526	112488443	A	372	0,6782	0,3253	0,3585	1,283	-1,193	0,2327
9	rs523299	112600289	T	374	0,7814	0,3485	0,3946	1,547	-0,7078	0,4791
9	rs4842221	137142739	G	374	2,615	0,501	0,9796	6,981	1,919	0,05501
10	rs11251505	2808320	A	374	0,8045	0,2713	0,4727	1,369	-0,8016	0,4228
10	rs12774861	15734557	A	373	1,23	0,5148	0,4484	3,373	0,4019	0,6878
10	rs7094316	16804700	C	374	1,058	0,2904	0,5987	1,869	0,1934	0,8466
10	rs2448111	27061012	C	374	1,239	0,3771	0,5917	2,595	0,5686	0,5696
10	rs1773883	29224000	G	374	1,389	0,3128	0,7522	2,564	1,05	0,2938
10	rs1887531	32616930	C	374	1,195	0,3105	0,6503	2,197	0,5742	0,5658
10	rs6479969	52570009	C	374	1,057	0,3262	0,5576	2,003	0,1692	0,8656
10	rs1149782	53808502	G	374	0,7126	0,2732	0,4172	1,217	-1,24	0,2148
10	rs1900455	55266508	G	374	0,7199	0,296	0,4031	1,286	-1,11	0,2669
10	rs3902590	56288058	G	363	1,68	0,3789	0,7995	3,531	1,369	0,1708
10	rs1598178	56365890	C	374	1,532	0,4403	0,6464	3,631	0,969	0,3325
10	rs1664256	61301422	T	374	0,9873	0,2797	0,5706	1,708	-0,04553	0,9637
10	rs1911347	67934190	A	374	0,7299	0,3432	0,3725	1,43	-0,9175	0,3589
10	rs10999657	72494462	C	374	0,7922	0,2977	0,442	1,42	-0,7827	0,4338
10	rs11001808	77963858	C	374	1,763	0,3102	0,96	3,238	1,828	0,06748
10	rs17100087	84203231	G	374	1,085	0,3201	0,5794	2,032	0,2549	0,7988

10	rs11193639	109461372	G	374	0,966	0,3254	0,5105	1,828	-0,1065	0,9152
10	rs2420789	122343706	C	374	0,9571	0,2869	0,5454	1,68	-0,1528	0,8786
10	rs10444045	122865436	C	374	1,047	0,4013	0,4767	2,299	0,114	0,9093
10	rs10765099	129132505	A	374	0,7939	0,2732	0,4648	1,356	-0,8449	0,3982
10	rs2094742	133734748	T	374	0,7729	0,2855	0,4417	1,352	-0,9023	0,3669
10	rs2474334	134007029	C	374	1,45	0,3198	0,7747	2,714	1,162	0,2453
11	rs10742353	4622748	G	374	0,8974	0,2835	0,5148	1,564	-0,3818	0,7026
11	rs12273277	4849608	A	374	0,7632	0,2817	0,4394	1,326	-0,9594	0,3374
11	rs17330155	4868350	G	374	0,7416	0,2842	0,4249	1,294	-1,052	0,2929
11	rs897109	8325868	A	374	0,7427	0,3015	0,4113	1,341	-0,9864	0,3239
11	rs10766393	17361228	A	374	1,019	0,3271	0,5368	1,935	0,05781	0,9539
11	rs7129522	20514111	T	372	0,9802	0,3298	0,5136	1,871	-0,06059	0,9517
11	rs10766702	20573525	C	373	0,9309	0,294	0,5232	1,657	-0,2434	0,8077
11	rs10833902	22991769	T	374	0,9687	0,325	0,5124	1,832	-0,09782	0,9221
11	rs11026959	23045351	G	374	1,064	0,3287	0,5585	2,026	0,1879	0,851
11	rs273568	30873633	G	374	0,6401	0,3993	0,2926	1,4	-1,117	0,2639
11	rs1508535	42370100	T	374	0,9689	0,2918	0,5469	1,717	-0,1082	0,9139
11	rs12274522	59421239	G	374	0,9927	0,3114	0,5392	1,828	-0,02366	0,9811
11	rs7928792	61455064	G	374	0,6296	0,3052	0,3462	1,145	-1,515	0,1297
11	rs553664	74682857	A	373	1,592	0,2987	0,8865	2,859	1,557	0,1195
11	rs664961	81387538	T	374	1,033	0,2984	0,5756	1,854	0,1093	0,913
11	rs1399618	83629933	G	374	1,352	0,4007	0,6166	2,966	0,7533	0,4512
11	rs10501846	95592312	G	374	2,186	0,5615	0,7273	6,57	1,393	0,1637
11	rs10501898	98413115	A	374	0,7975	0,3096	0,4347	1,463	-0,7311	0,4647
11	rs770572	99388908	C	374	1,058	0,3136	0,572	1,955	0,1784	0,8584
11	rs10895974	105895806	T	374	0,8525	0,2825	0,4901	1,483	-0,5651	0,572
11	rs10790800	125767848	G	374	0,8668	0,3048	0,4769	1,575	-0,469	0,6391
11	rs4616048	128648441	C	374	1,083	0,2664	0,6428	1,826	0,3009	0,7635
11	rs11221659	128687936	G	374	1,289	0,5165	0,4685	3,548	0,4921	0,6226
11	rs11606886	133962355	T	374	0,8849	0,3065	0,4853	1,614	-0,3988	0,69
12	rs10842447	25070791	C	374	1,494	0,3096	0,8142	2,74	1,296	0,195
12	rs33151	30873245	G	374	0,8538	0,3053	0,4694	1,553	-0,5179	0,6045
12	rs1461567	42450956	A	374	1,449	0,3461	0,7351	2,854	1,071	0,2843
12	rs7958336	44287191	A	374	1,076	0,3006	0,5967	1,939	0,2423	0,8086
12	rs4761933	51235142	T	362	1,435	0,296	0,8033	2,563	1,22	0,2225
12	rs924070	53321175	A	374	0,8632	0,2668	0,5117	1,456	-0,5515	0,5813
12	rs2870953	66830897	A	374	0,5878	0,2902	0,3328	1,038	-1,831	0,06704
12	rs7962276	74310581	G	373	1,105	0,2707	0,6501	1,879	0,3692	0,712
12	rs11114402	79242057	C	374	0,878	0,3324	0,4576	1,685	-0,3914	0,6955
12	rs7312569	79271340	G	374	0,878	0,3324	0,4576	1,685	-0,3914	0,6955
12	rs4762519	94409721	C	374	0,8337	0,3165	0,4484	1,55	-0,5745	0,5656
12	rs4762359	96031673	T	374	1,556	0,2878	0,8853	2,736	1,537	0,1243
12	rs10860323	97240126	G	374	0,9389	0,3263	0,4953	1,78	-0,1933	0,8468
12	rs1607688	102111864	G	373	1,039	0,2774	0,6035	1,79	0,1395	0,889
12	rs7138452	125710244	A	374	1,322	0,3663	0,6451	2,711	0,763	0,4454
13	rs9506637	20696446	G	374	1,593	0,3166	0,8568	2,964	1,472	0,1411
13	rs12429957	21381744	A	374	1,452	0,3847	0,6829	3,086	0,9686	0,3327
13	rs4601890	28910185	G	374	1,132	0,3221	0,6023	2,129	0,3858	0,6996
13	rs500717	29563459	A	168	1,153	0,5096	0,4246	3,13	0,2789	0,7803

13	rs2025238	36188340	G	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	rs9315746	39433136	T	374	1,263	0,3152	0,6809	2,342	0,7407	0,4589
13	rs4245340	46147861	A	313	1,256	0,3167	0,6752	2,337	0,7199	0,4716
13	rs4883857	69555675	A	374	0,7822	0,3386	0,4028	1,519	-0,7255	0,4682
13	rs12870065	74924284	T	374	0,8622	0,4133	0,3836	1,938	-0,3587	0,7198
13	rs12427799	75367473	T	374	0,6309	0,2852	0,3608	1,103	-1,615	0,1063
13	rs2026165	81779410	A	374	1,384	0,3782	0,6595	2,904	0,8593	0,3902
13	rs12874183	82191569	A	374	0,9701	0,3443	0,494	1,905	-0,08825	0,9297
13	rs2497410	84746002	T	374	0,9718	0,3046	0,5349	1,766	-0,09378	0,9253
13	rs9522473	88689149	G	374	0,8855	0,3532	0,4431	1,769	-0,3444	0,7306
13	rs11841652	93767797	C	374	0,7229	0,319	0,3868	1,351	-1,017	0,309
13	rs2183093	98295761	T	374	1,124	0,3521	0,5635	2,241	0,3311	0,7405
13	rs4238226	100372469	A	340	1,777	0,3388	0,9146	3,451	1,696	0,08979
13	rs584269	102157899	G	374	0,7962	0,2833	0,4569	1,387	-0,8047	0,421
13	rs1856983	103176349	C	374	0,772	0,3074	0,4226	1,41	-0,842	0,3998
13	rs2769877	106580716	G	374	0,6575	0,3249	0,3478	1,243	-1,291	0,1967
13	rs9301328	108300666	A	374	0,8498	0,3056	0,4668	1,547	-0,5326	0,5943
13	rs9555714	109949960	G	374	0,8887	0,2788	0,5146	1,535	-0,4233	0,6721
14	rs10498269	20087258	T	374	0,8424	0,2659	0,5003	1,419	-0,6451	0,5189
14	rs970014	20292766	C	374	0,7624	0,3034	0,4206	1,382	-0,894	0,3713
14	rs227003	22069902	T	373	0,6862	0,287	0,3909	1,204	-1,312	0,1894
14	rs10132674	31442247	A	374	0,7196	0,3237	0,3815	1,357	-1,016	0,3094
14	rs2341883	55054765	G	373	1,419	0,3168	0,7626	2,64	1,104	0,2695
14	rs860324	56418675	G	373	0,8858	0,2944	0,4974	1,577	-0,412	0,6803
14	rs390316	77666640	A	374	0,8273	0,2762	0,4815	1,421	-0,6866	0,4923
14	rs12435170	83525308	C	374	1,797	0,4238	0,7829	4,123	1,383	0,1668
14	rs2819820	84291919	A	374	1,518	0,3504	0,7641	3,018	1,192	0,2333
14	rs1294526	89992253	A	374	1,371	0,3167	0,7371	2,551	0,9966	0,319
14	rs1704644	91145530	G	374	1,018	0,3008	0,5646	1,836	0,05939	0,9526
14	rs1269096	98672872	T	374	0,6325	0,2758	0,3684	1,086	-1,661	0,09665
15	rs12442570	23328350	C	374	1,006	0,4322	0,4314	2,348	0,01478	0,9882
15	rs3930739	25713937	T	374	1,001	0,3075	0,5477	1,829	0,002626	0,9979
15	rs6493215	28748073	C	373	0,7574	0,2946	0,4252	1,349	-0,9432	0,3456
15	rs17692507	37376538	A	374	1,358	0,3038	0,7489	2,464	1,008	0,3134
15	rs1554521	43451481	A	374	0,8778	0,2874	0,4997	1,542	-0,4536	0,6501
15	rs1995620	46753655	G	372	1,101	0,3205	0,5876	2,064	0,3009	0,7635
15	rs558290	53714990	T	374	0,6973	0,2836	0,4	1,216	-1,271	0,2036
15	rs7174474	57481797	A	374	0,7042	0,3009	0,3905	1,27	-1,165	0,2438
15	rs4374136	82436011	C	374	1,356	0,3475	0,686	2,679	0,8757	0,3812
15	rs10520583	83639906	A	374	0,9979	0,2796	0,5768	1,726	-0,00741	0,9941
15	rs896615	85113725	A	374	1,72	0,2752	1,003	2,951	1,971	0,0487
15	rs4965895	96728865	T	374	1,056	0,2683	0,6242	1,787	0,2032	0,839
15	rs1670262	97414876	A	371	1,056	0,317	0,5676	1,966	0,1733	0,8624
16	rs8051751	7128324	G	373	0,8585	0,2872	0,4889	1,507	-0,5313	0,5952
16	rs17546809	9552925	A	373	0,5638	0,3036	0,311	1,022	-1,888	0,05903
16	rs9931937	9579599	A	374	1,423	0,3629	0,6989	2,899	0,9727	0,3307
16	rs889811	12412970	T	374	0,9691	0,2736	0,5669	1,657	-0,1147	0,9087
16	rs174828	24035866	A	374	0,8473	0,2784	0,491	1,462	-0,5952	0,5517
16	rs1423076	26435032	C	373	0,7025	0,3274	0,3698	1,334	-1,079	0,2807

16	rs11649294	48648836	C	374	0,9331	0,3134	0,5049	1,725	-0,221	0,8251
16	rs2647979	50180936	G	374	1,202	0,3283	0,6316	2,287	0,5603	0,5753
16	rs7189322	50699839	T	372	1,878	0,4274	0,8129	4,341	1,475	0,1402
16	rs8045224	53593189	T	374	0,4793	0,3803	0,2275	1,01	-1,934	0,05317
16	rs7195655	78506849	C	374	1,239	0,2697	0,7301	2,102	0,7937	0,4274
16	rs13333159	80125565	G	374	1,561	0,3564	0,7763	3,139	1,249	0,2115
17	rs1549333	9183884	C	374	0,8972	0,366	0,4379	1,838	-0,2965	0,7668
17	rs7221396	12756048	A	373	0,8204	0,3074	0,4491	1,499	-0,6439	0,5196
17	rs17707404	14568034	T	374	1,444	0,2878	0,8211	2,538	1,275	0,2022
17	rs9897794	25320453	T	374	0,8674	0,2715	0,5094	1,477	-0,524	0,6003
17	rs16967818	28341811	G	374	1,036	0,3238	0,549	1,954	0,1082	0,9139
17	rs17628255	40304977	A	374	0,691	0,3624	0,3396	1,406	-1,02	0,3076
17	rs16947438	59500230	T	374	1,995	0,5035	0,7437	5,352	1,372	0,1701
17	rs2024272	61299577	C	374	1,058	0,3352	0,5487	2,041	0,1691	0,8657
17	rs8080460	66980486	C	373	1,433	0,392	0,6646	3,09	0,9178	0,3587
18	rs7240747	2292770	T	374	0,9084	0,2882	0,5163	1,598	-0,3333	0,7389
18	rs9303974	5208470	C	374	0,8593	0,3595	0,4247	1,738	-0,4219	0,6731
18	rs11664013	12572788	C	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18	rs178003	18338754	A	374	1,469	0,2727	0,8608	2,507	1,41	0,1584
18	rs6508337	20714038	G	374	1,114	0,3248	0,5893	2,105	0,3316	0,7402
18	rs323299	32922145	T	374	0,7887	0,2913	0,4456	1,396	-0,8149	0,4151
18	rs1144077	48334489	T	374	1,601	0,3377	0,8261	3,104	1,394	0,1632
18	rs1787479	52814203	C	374	1,14	0,2885	0,6473	2,006	0,4526	0,6508
18	rs7228239	53591757	C	374	0,9385	0,2656	0,5577	1,579	-0,2389	0,8112
18	rs8092640	59204857	A	374	1,729	0,3498	0,8713	3,432	1,566	0,1173
18	rs8092443	66293394	A	374	1,331	0,4718	0,5281	3,356	0,6066	0,5441
20	rs6117745	7213069	G	374	1,19	0,3009	0,6596	2,145	0,577	0,5639
20	rs4299396	8863315	T	374	0,4919	0,3297	0,2578	0,9388	-2,152	0,03143
20	rs221667	10341145	G	373	1,111	0,3081	0,6072	2,031	0,3405	0,7334
20	rs1076052	13235505	T	374	1,448	0,3046	0,7972	2,631	1,216	0,224
20	rs432017	37695069	A	374	0,7609	0,3157	0,4098	1,413	-0,8654	0,3868
20	rs4558646	49896477	G	374	1,18	0,3207	0,6292	2,212	0,5155	0,6062
20	rs6068144	50391997	G	374	1,017	0,3178	0,5456	1,896	0,05335	0,9575
21	rs9979231	21399144	G	374	0,7689	0,3087	0,4198	1,408	-0,8513	0,3946
21	rs2830050	26386141	A	374	1,315	0,3118	0,7138	2,423	0,8787	0,3796
21	rs2837573	40631724	A	374	0,8029	0,4661	0,3221	2,002	-0,4709	0,6377
21	rs9974272	41443581	G	370	0,6064	0,3828	0,2863	1,284	-1,307	0,1913
21	rs6586246	41960777	G	374	0,8718	0,4836	0,3379	2,249	-0,2837	0,7767
21	rs9637287	42028232	C	373	1,34	0,282	0,7708	2,328	1,037	0,2999
21	rs2839489	42662595	G	374	2,062	0,3052	1,134	3,75	2,371	0,01774
21	rs4818794	45918575	T	374	0,8519	0,2903	0,4823	1,505	-0,5522	0,5808
22	rs13056862	19480012	A	374	0,9599	0,293	0,5406	1,705	-0,1397	0,8889
22	rs133252	24137004	T	373	1,167	0,3392	0,6004	2,269	0,4559	0,6485
22	rs17334288	25673439	T	374	1,235	0,3773	0,5896	2,587	0,5598	0,5756
22	rs9609297	30223731	A	374	1,788	0,3827	0,8447	3,786	1,519	0,1288
22	rs6008329	46479668	C	374	0,7922	0,3686	0,3846	1,632	-0,6319	0,5274

ANEXO 2. POBLACION FRAMINGHAM.

CHR	SNP	BP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	STAT	P
1	rs2506902	10486268	T	305	1,142	0,2191	0,7431	1,754	0,6046	0,5454
1	rs17394376	19596687	A	305	0,841	0,2224	0,5439	1,3	-0,7789	0,436
1	rs3924486	25765467	G	305	1,146	0,2126	0,7556	1,739	0,6417	0,5211
1	rs4659444	26697703	T	305	1,191	0,2394	0,7447	1,904	0,7289	0,466
1	rs10914903	34545292	T	305	1,041	0,1967	0,708	1,53	0,2039	0,8384
1	rs7516571	40506245	G	305	1,015	0,225	0,6532	1,578	0,0669	0,9467
1	rs6429540	44674872	A	305	0,9081	0,2071	0,6051	1,363	-0,4654	0,6416
1	rs11211631	48156328	A	305	0,6114	0,1986	0,4143	0,9024	-2,477	0,01324
1	rs835369	59519568	A	305	1,17	0,2378	0,734	1,864	0,6595	0,5096
1	rs2554297	60212773	G	305	1,125	0,2298	0,7169	1,765	0,5117	0,6089
1	rs2735592	85516329	G	305	0,704	0,2129	0,4638	1,069	-1,649	0,09924
1	rs1408666	86274994	T	305	1,432	0,2255	0,9206	2,228	1,593	0,1112
1	rs12403601	88447133	T	305	0,7612	0,2922	0,4293	1,35	-0,9339	0,3503
1	rs6428642	88482636	T	305	1,01	0,2023	0,6797	1,502	0,05156	0,9589
1	rs6604026	93076191	C	305	0,9493	0,2256	0,6101	1,477	-0,2306	0,8176
1	rs4630158	95308668	G	305	1,959	0,374	0,941	4,077	1,797	0,07226
1	rs1410403	107925208	C	305	1,242	0,229	0,7931	1,946	0,9479	0,3432
1	rs6694434	116606250	C	305	1,151	0,1979	0,781	1,696	0,7106	0,4773
1	rs12021830	119363905	C	305	0,7043	0,2472	0,4338	1,143	-1,418	0,1563
1	rs12401728	158328583	T	305	0,5427	0,2672	0,3214	0,9161	-2,288	0,02214
1	rs11265554	159350631	C	305	0,8933	0,1994	0,6043	1,32	-0,5661	0,5713
1	rs1891931	163427202	G	305	1,254	0,199	0,8493	1,853	1,139	0,2546
1	rs10913511	169935574	A	305	1,188	0,239	0,7438	1,899	0,7219	0,4703
1	rs41514049	171229090	A	304	1,092	0,2147	0,7167	1,663	0,4085	0,6829
1	rs2811304	176863417	T	305	0,9771	0,1888	0,6749	1,415	-0,1228	0,9023
1	rs17377331	188636131	C	305	0,9312	0,323	0,4944	1,754	-0,2207	0,8253
1	rs814941	188733445	G	305	1,592	0,2223	1,03	2,461	2,091	0,03651
1	rs12037818	207275743	C	305	1,414	0,3221	0,752	2,658	1,075	0,2823
1	rs340840	212194510	G	305	1,228	0,2071	0,8183	1,843	0,9917	0,3213
1	rs6659655	212987506	A	305	1,215	0,2063	0,8107	1,82	0,9427	0,3458
1	rs4655414	213927856	C	305	1,015	0,2124	0,6691	1,538	0,06798	0,9458
1	rs12757147	214783118	G	305	0,9641	0,2322	0,6116	1,52	-0,1573	0,875
1	rs701158	230139751	G	305	1,067	0,1943	0,7294	1,562	0,3359	0,7369
1	rs10925318	235345397	C	305	1,199	0,1933	0,8206	1,751	0,9369	0,3488
1	rs10803250	243228691	C	305	1,37	0,3142	0,74	2,536	1,002	0,3164
2	rs10203650	1015268	T	305	0,8627	0,2569	0,5214	1,427	-0,5751	0,5652
2	rs10196371	4619702	A	305	1,081	0,2229	0,6981	1,672	0,3476	0,7282
2	rs1430797	15090000	T	305	1,509	0,2014	1,017	2,24	2,044	0,04099
2	rs6745357	16576876	G	305	0,9444	0,2216	0,6117	1,458	-0,2584	0,7961
2	rs1028600	32811691	G	305	0,7965	0,205	0,533	1,19	-1,11	0,2669
2	rs7579209	45352222	T	305	1,472	0,3257	0,7771	2,786	1,186	0,2357
2	rs1825374	52750051	G	305	0,8323	0,2147	0,5465	1,268	-0,8548	0,3926
2	rs3770393	53826197	A	305	0,6859	0,2248	0,4415	1,066	-1,677	0,09356

2	rs997405	68032602	A	305	1,221	0,213	0,8042	1,854	0,9371	0,3487
2	rs413056	70671402	C	302	0,8624	0,1956	0,5878	1,265	-0,7565	0,4493
2	rs7559351	76539410	G	304	0,8541	0,1987	0,5786	1,261	-0,7935	0,4275
2	rs4852175	80288454	G	305	1,304	0,1968	0,8868	1,918	1,349	0,1773
2	rs1669492	105993713	T	305	0,8382	0,2032	0,5628	1,248	-0,8688	0,3849
2	rs7584454	123074363	G	305	0,9067	0,2166	0,5931	1,386	-0,4525	0,6509
2	rs7563464	126142262	A	305	0,9642	0,1966	0,6558	1,418	-0,1854	0,8529
2	rs6433020	151449016	C	305	0,7966	0,2944	0,4474	1,418	-0,7724	0,4399
2	rs355838	165327409	T	305	0,9529	0,2108	0,6304	1,44	-0,229	0,8189
2	rs11895735	171056996	C	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	rs13385403	173157147	C	305	0,8941	0,2909	0,5056	1,581	-0,3848	0,7004
2	rs836605	173232704	C	305	1,039	0,2395	0,6495	1,661	0,1584	0,8741
2	rs6756069	176378642	G	305	0,9025	0,2134	0,594	1,371	-0,4809	0,6306
2	rs1038358	185737987	G	305	1,118	0,2588	0,673	1,856	0,4296	0,6675
2	rs17403136	185751138	A	305	1,169	0,2582	0,7049	1,94	0,6057	0,5447
2	rs12464911	186263488	G	305	0,9051	0,2251	0,5822	1,407	-0,4427	0,658
2	rs4483986	192566151	A	305	1,11	0,2442	0,6878	1,791	0,4269	0,6695
2	rs1026416	199513841	A	305	0,873	0,2275	0,559	1,364	-0,5969	0,5506
2	rs1527945	201164692	T	305	0,853	0,2372	0,5358	1,358	-0,67	0,5029
2	rs1478585	218043029	A	305	0,8972	0,2211	0,5817	1,384	-0,4904	0,6239
2	rs7573770	218531119	T	303	1,63	0,3205	0,8694	3,054	1,523	0,1276
2	rs2293081	219719336	C	305	0,7514	0,2903	0,4254	1,327	-0,9844	0,3249
2	rs12694610	223962365	T	305	0,9834	0,2323	0,6237	1,55	-0,07224	0,9424
2	rs4972892	228231198	T	299	1,071	0,2285	0,6845	1,676	0,3011	0,7634
3	rs7638086	2250040	A	305	1,103	0,2546	0,6699	1,817	0,3864	0,6992
3	rs7610197	14305300	C	305	0,9095	0,2084	0,6045	1,368	-0,455	0,6491
3	rs9871864	20327770	C	305	1,702	0,2133	1,12	2,586	2,493	0,01266
3	rs11922609	23965418	G	305	1,328	0,2168	0,8682	2,031	1,308	0,1908
3	rs9875315	25285767	G	303	0,6547	0,2168	0,4281	1,001	-1,954	0,0507
3	rs17018180	26514797	T	305	1,442	0,2928	0,8122	2,56	1,249	0,2115
3	rs1402246	34564125	G	305	0,8121	0,2062	0,5421	1,217	-1,009	0,3129
3	rs9856633	41988854	A	305	0,8925	0,2542	0,5424	1,469	-0,4472	0,6547
3	rs17286848	42161577	G	305	1,057	0,2621	0,6322	1,766	0,21	0,8336
3	rs9841694	54095285	T	304	1,118	0,2076	0,7443	1,679	0,5373	0,5911
3	rs7633430	54152991	G	305	1,07	0,2101	0,7091	1,616	0,324	0,7459
3	rs2694128	54841898	A	303	1,183	0,2589	0,7121	1,965	0,6486	0,5166
3	rs9836987	60970976	T	301	1,308	0,2845	0,749	2,285	0,9444	0,3449
3	rs1979640	67504814	G	305	0,9475	0,2139	0,623	1,441	-0,2521	0,801
3	rs2166780	71295488	A	305	1,226	0,2129	0,8077	1,861	0,9569	0,3386
3	rs9837203	76071296	A	305	1,367	0,2113	0,9036	2,069	1,48	0,1388
3	rs4856616	80549171	T	303	0,8518	0,2	0,5755	1,261	-0,8017	0,4227
3	rs9875820	86311521	C	302	0,974	0,2191	0,634	1,496	-0,1201	0,9044
3	rs2292719	121980525	A	304	1,368	0,2488	0,8398	2,227	1,258	0,2083
3	rs9845651	129423043	T	305	0,7126	0,2278	0,456	1,114	-1,488	0,1368
3	rs1201763	139558896	G	305	1,381	0,2283	0,8831	2,161	1,415	0,157
3	rs16851720	142945988	C	305	1,021	0,2278	0,6531	1,595	0,09039	0,928
3	rs2229032	143660834	T	305	0,816	0,2501	0,4998	1,332	-0,8132	0,4161
3	rs7432650	146306861	C	304	1,275	0,2137	0,8386	1,938	1,136	0,2558
3	rs2687855	146968769	G	305	0,6266	0,2132	0,4126	0,9517	-2,192	0,02836

3	rs6792481	169454514	C	305	0,8864	0,2179	0,5783	1,359	-0,5536	0,5799
3	rs12330507	189196747	A	305	0,8487	0,2572	0,5126	1,405	-0,6378	0,5236
3	rs3114672	191188236	A	305	0,5329	0,2549	0,3233	0,8782	-2,47	0,01353
4	rs4689433	6451408	T	305	0,8434	0,3093	0,46	1,546	-0,5508	0,5818
4	rs9884489	7369693	A	305	0,6127	0,2165	0,4008	0,9365	-2,263	0,02364
4	rs6818005	13766514	G	298	0,9773	0,2243	0,6297	1,517	-0,1022	0,9186
4	rs6448000	20557595	G	305	1,472	0,244	0,9123	2,374	1,584	0,1132
4	rs13102546	26119647	C	299	0,7417	0,2253	0,4769	1,154	-1,326	0,1848
4	rs7677890	47066346	T	305	0,9312	0,2047	0,6235	1,391	-0,3484	0,7275
4	rs13122418	52663234	G	305	0,6452	0,2296	0,4113	1,012	-1,909	0,05631
4	rs1157106	55056149	G	305	1,148	0,2118	0,7581	1,739	0,6522	0,5143
4	rs13148678	74077760	C	305	1,165	0,2871	0,6635	2,045	0,5312	0,5953
4	rs17236661	77415500	G	305	1,074	0,2597	0,6456	1,787	0,2748	0,7835
4	rs12710870	93539620	A	305	1,005	0,2179	0,6559	1,541	0,02426	0,9806
4	rs1972860	94798663	A	305	0,8252	0,2141	0,5424	1,256	-0,8973	0,3696
4	rs9684454	123104934	C	305	0,8977	0,2296	0,5725	1,408	-0,4699	0,6384
4	rs7683274	123201764	C	305	0,5649	0,3228	0,3	1,064	-1,769	0,07687
4	rs17680173	137912566	T	305	0,9983	0,199	0,6758	1,475	-0,00838	0,9933
4	rs11733084	139716244	G	304	0,6812	0,2177	0,4446	1,044	-1,764	0,07772
4	rs2036020	141670483	A	305	0,8951	0,2293	0,5711	1,403	-0,4832	0,6289
4	rs11100790	144662061	C	305	0,781	0,2468	0,4814	1,267	-1,002	0,3166
4	rs7657795	145229252	A	305	1,066	0,2374	0,6694	1,698	0,2696	0,7874
4	rs6537278	145477389	A	305	0,9444	0,2236	0,6093	1,464	-0,256	0,7979
4	rs10031194	149242764	T	304	0,8032	0,223	0,5189	1,243	-0,9829	0,3256
4	rs13111399	150161100	T	305	0,9861	0,2216	0,6387	1,522	-0,06333	0,9495
4	rs4515122	161038402	C	304	1,02	0,2364	0,6418	1,621	0,08389	0,9331
4	rs7690085	162928450	T	305	0,8519	0,216	0,5578	1,301	-0,7417	0,4583
4	rs7657818	168760361	A	304	1,513	0,2721	0,8874	2,579	1,521	0,1283
4	rs11131749	168828708	A	305	1,022	0,2103	0,6766	1,543	0,1024	0,9184
4	rs13133437	177976287	C	305	0,9327	0,2606	0,5596	1,554	-0,2675	0,7891
4	rs6814798	182090717	C	305	1,411	0,2694	0,8322	2,393	1,278	0,2011
4	rs12507878	182599535	A	305	0,7574	0,3145	0,4089	1,403	-0,8834	0,377
4	rs11735398	187568520	T	305	0,9704	0,2123	0,6401	1,471	-0,1415	0,8874
4	rs2131286	189180945	A	305	0,7217	0,2127	0,4757	1,095	-1,533	0,1252
5	rs17568860	927001	A	305	0,8255	0,2424	0,5133	1,327	-0,7915	0,4287
5	rs261167	4392321	A	305	0,8978	0,2343	0,5672	1,421	-0,4604	0,6452
5	rs1387028	8331552	A	305	0,8503	0,2122	0,561	1,289	-0,764	0,4449
5	rs268534	9491778	C	305	0,9904	0,2208	0,6425	1,527	-0,04365	0,9652
5	rs11738850	10095771	C	305	0,8436	0,2332	0,5341	1,332	-0,7294	0,4658
5	rs958625	22798660	C	305	1,803	0,298	1,006	3,234	1,978	0,04789
5	rs10942177	26467428	T	304	1,044	0,224	0,6733	1,62	0,1943	0,846
5	rs16899057	29545088	G	305	1,292	0,2376	0,8106	2,058	1,076	0,2817
5	rs2218523	33839211	G	305	0,8955	0,2134	0,5894	1,361	-0,5171	0,6051
5	rs4637494	54021326	A	302	1,24	0,3318	0,6469	2,375	0,6473	0,5175
5	rs16900511	82862010	T	305	1,232	0,2609	0,7389	2,054	0,8002	0,4236
5	rs16902440	86194211	G	305	0,7565	0,2155	0,4959	1,154	-1,295	0,1953
5	rs10942662	91509482	A	305	1,676	0,2429	1,041	2,698	2,126	0,0335
5	rs7704226	111278918	C	305	1,365	0,2161	0,8934	2,084	1,439	0,1503
5	rs6892784	112377196	C	305	0,7147	0,241	0,4457	1,146	-1,394	0,1634

5	rs326041	125338710	T	305	1,275	0,2237	0,8227	1,977	1,087	0,2769
5	rs32222	127700211	G	304	0,8444	0,2067	0,5632	1,266	-0,8182	0,4132
5	rs703250	135020052	T	305	1,048	0,2299	0,668	1,645	0,2048	0,8377
5	rs288028	138249888	C	305	0,7016	0,2119	0,4632	1,063	-1,673	0,09443
5	rs1545773	155172462	G	305	1,316	0,22	0,8549	2,025	1,248	0,2122
5	rs11743893	178057800	T	296	0,9745	0,2323	0,6181	1,537	-0,111	0,9116
6	rs2753235	5197181	G	305	1,1	0,2522	0,6711	1,804	0,3787	0,7049
6	rs6938572	7591030	A	305	0,6329	0,2244	0,4077	0,9826	-2,038	0,04152
6	rs11243305	9083797	T	305	1,309	0,2384	0,8202	2,088	1,129	0,259
6	rs4715888	14462126	A	305	0,8362	0,2265	0,5364	1,303	-0,79	0,4295
6	rs9465181	18771585	G	305	1,081	0,2018	0,7279	1,605	0,3858	0,6996
6	rs9369205	40535717	A	305	1,584	0,2148	1,04	2,413	2,142	0,03218
6	rs280322	50741340	T	302	1,422	0,251	0,8697	2,326	1,403	0,1605
6	rs4712006	52353374	C	295	0,8332	0,2331	0,5277	1,316	-0,7831	0,4336
6	rs6899867	74842670	G	305	0,9392	0,2199	0,6103	1,445	-0,2854	0,7753
6	rs12191138	79397842	C	305	0,7848	0,2209	0,509	1,21	-1,097	0,2727
6	rs346307	80633531	A	305	1,164	0,2421	0,7246	1,871	0,629	0,5294
6	rs590641	81023202	T	305	1,178	0,1974	0,8003	1,735	0,8315	0,4057
6	rs484406	92497627	C	305	0,8883	0,2814	0,5117	1,542	-0,4208	0,6739
6	rs13203156	102577818	T	304	1,127	0,2204	0,7318	1,736	0,5431	0,5871
6	rs2295279	108132109	A	303	0,9712	0,2619	0,5813	1,623	-0,1116	0,9111
6	rs6914474	113876715	C	305	1,229	0,2022	0,8271	1,827	1,021	0,3073
6	rs7762807	125385904	T	305	0,8564	0,204	0,5742	1,277	-0,76	0,4473
6	rs1763496	134587898	A	303	1,098	0,2853	0,6279	1,921	0,3287	0,7424
6	rs9494720	137669567	A	305	0,8827	0,27	0,52	1,498	-0,4621	0,644
6	rs4386830	141829487	C	302	1,383	0,2219	0,8955	2,137	1,463	0,1436
6	rs4896699	144492458	C	305	0,9507	0,2745	0,5551	1,628	-0,1844	0,8537
6	rs1292335	146009570	C	305	0,8654	0,2076	0,5762	1,3	-0,6963	0,4863
6	rs2015102	148015783	A	305	0,9396	0,232	0,5964	1,48	-0,2686	0,7882
6	rs9458995	164460127	C	300	0,7668	0,2063	0,5118	1,149	-1,287	0,1981
6	rs9364410	168308992	T	305	1,018	0,2199	0,6617	1,567	0,08228	0,9344
7	rs11762595	8333037	C	305	0,6616	0,1955	0,451	0,9704	-2,114	0,03455
7	rs1029544	14090590	G	305	1,642	0,2776	0,9529	2,829	1,786	0,07407
7	rs4724175	43116240	T	305	0,9045	0,2031	0,6075	1,347	-0,4939	0,6214
7	rs367688	73189521	T	304	0,9408	0,223	0,6077	1,456	-0,2736	0,7844
7	rs2107828	82393605	T	305	0,8315	0,2092	0,5518	1,253	-0,8824	0,3776
7	rs2713154	82881204	C	305	0,7517	0,1979	0,51	1,108	-1,442	0,1492
7	rs17327624	87054753	T	305	0,9803	0,2308	0,6236	1,541	-0,08624	0,9313
7	rs10488281	102857068	A	305	1,655	0,2756	0,964	2,84	1,827	0,0677
7	rs12540806	114625761	T	305	0,7205	0,202	0,4849	1,071	-1,623	0,1047
7	rs10500042	114837737	A	305	1,473	0,265	0,8763	2,476	1,461	0,1439
7	rs5027260	118335909	G	305	1,099	0,2563	0,6653	1,817	0,37	0,7114
7	rs10267604	121760839	G	298	1,128	0,2352	0,7115	1,789	0,5132	0,6078
7	rs13242418	144360489	A	304	0,8804	0,2172	0,5752	1,348	-0,5866	0,5575
7	rs10952611	144577365	C	304	0,7794	0,2117	0,5147	1,18	-1,177	0,2392
8	rs17667613	892064	A	305	0,8604	0,2431	0,5343	1,386	-0,6187	0,5361
8	rs4921657	19415147	C	305	1,147	0,2152	0,7523	1,749	0,6375	0,5238
8	rs1967103	19603659	G	305	1,193	0,2071	0,7947	1,79	0,8503	0,3952
8	rs323375	30850713	G	305	0,8024	0,2284	0,5129	1,255	-0,9638	0,3352

8	rs10087363	37466672	C	305	1,301	0,2629	0,777	2,178	1,001	0,3171
8	rs10958664	41149582	A	305	1,214	0,2736	0,7104	2,076	0,7103	0,4775
8	rs16918909	54312587	G	305	0,7292	0,3082	0,3985	1,334	-1,025	0,3055
8	rs10096019	66467441	T	305	0,7947	0,2347	0,5016	1,259	-0,9791	0,3275
8	rs2583084	70543739	A	305	0,8066	0,2287	0,5152	1,263	-0,9394	0,3475
8	rs7842229	122994983	A	304	1,098	0,2177	0,7168	1,683	0,4306	0,6668
8	rs16896527	123075319	A	305	0,9142	0,2422	0,5688	1,47	-0,3702	0,7112
8	rs2705266	139003767	C	305	1,189	0,1978	0,8072	1,753	0,8772	0,3804
8	rs7841724	139333152	C	305	0,9297	0,211	0,6148	1,406	-0,3454	0,7298
9	rs10975520	6243710	C	305	1,025	0,2159	0,6716	1,565	0,1157	0,9079
9	rs10976054	7120319	C	305	1,829	0,2804	1,056	3,168	2,153	0,03134
9	rs6477431	9962241	A	305	0,6745	0,2715	0,3962	1,148	-1,451	0,1469
9	rs10756216	11252339	T	305	0,6655	0,2323	0,4221	1,049	-1,753	0,07961
9	rs1335477	11386601	C	305	1,271	0,22	0,8257	1,956	1,089	0,276
9	rs10733261	13453162	T	305	1,576	0,2621	0,9426	2,634	1,735	0,08281
9	rs7851133	21836327	T	305	1,07	0,2327	0,6784	1,689	0,2924	0,77
9	rs10511746	24776843	G	305	0,9435	0,2966	0,5275	1,687	-0,1962	0,8444
9	rs1885379	27262426	A	305	0,6996	0,2941	0,3931	1,245	-1,215	0,2245
9	rs10968433	28271691	C	305	0,9073	0,2247	0,5841	1,409	-0,433	0,665
9	rs10118531	31424342	G	305	0,8533	0,235	0,5383	1,352	-0,6752	0,4995
9	rs7864619	31438964	T	305	0,9381	0,253	0,5713	1,54	-0,2527	0,8005
9	rs4745058	72950910	C	304	1,143	0,214	0,7512	1,738	0,6231	0,5332
9	rs1332037	82478031	T	305	0,6989	0,2628	0,4176	1,17	-1,363	0,1727
9	rs11139400	83563029	A	302	0,8339	0,2197	0,5421	1,283	-0,8265	0,4085
9	rs7034023	84489147	T	305	1,528	0,4123	0,6809	3,427	1,028	0,3041
9	rs10868506	88735780	A	305	0,9615	0,1996	0,6502	1,422	-0,1967	0,8441
9	rs10908931	91295097	T	305	0,6956	0,2862	0,397	1,219	-1,268	0,2046
9	rs10429497	91401682	A	305	1,391	0,2455	0,8595	2,25	1,343	0,1792
9	rs10821326	96059092	G	298	0,9147	0,2226	0,5912	1,415	-0,4006	0,6887
9	rs10820132	104112737	G	305	0,8242	0,3153	0,4443	1,529	-0,6133	0,5397
9	rs4149313	106626574	C	305	0,7127	0,2763	0,4147	1,225	-1,226	0,2203
9	rs10980526	112488443	A	305	0,6838	0,2358	0,4307	1,086	-1,612	0,107
9	rs523299	112600289	T	305	0,7899	0,2282	0,5051	1,235	-1,033	0,3014
9	rs4842221	137142739	G	304	1,188	0,2537	0,7226	1,954	0,6793	0,4969
10	rs11251505	2808320	A	305	0,809	0,1997	0,547	1,197	-1,061	0,2885
10	rs12774861	15734557	A	305	0,5704	0,3293	0,2991	1,088	-1,705	0,08816
10	rs7094316	16804700	T	305	1,127	0,2081	0,7493	1,694	0,573	0,5666
10	rs2448111	27061012	C	305	0,9102	0,2797	0,5261	1,575	-0,3364	0,7366
10	rs1773883	29224000	G	305	0,8904	0,213	0,5865	1,352	-0,5448	0,5859
10	rs1887531	32616930	C	305	1,273	0,2397	0,7958	2,037	1,007	0,3139
10	rs6479969	52570009	C	304	0,7409	0,2246	0,477	1,151	-1,335	0,1818
10	rs1149782	53808502	A	305	0,7166	0,2006	0,4836	1,062	-1,661	0,09664
10	rs1900455	55266508	G	305	1,044	0,2046	0,6993	1,56	0,2121	0,832
10	rs3902590	56288058	G	305	1,14	0,2288	0,7281	1,785	0,5729	0,5667
10	rs1598178	56365890	C	305	1,59	0,2838	0,9118	2,773	1,635	0,1021
10	rs1664256	61301422	T	304	0,839	0,2039	0,5626	1,251	-0,8611	0,3892
10	rs1911347	67934190	A	305	0,7658	0,2548	0,4648	1,262	-1,047	0,2949
10	rs10999657	72494462	C	305	0,922	0,2229	0,5956	1,427	-0,3641	0,7158
10	rs11001808	77963858	C	305	1,005	0,22	0,6532	1,547	0,02409	0,9808

10	rs17100087	84203231	G	305	0,8896	0,2274	0,5696	1,389	-0,5146	0,6068
10	rs11193639	109461372	G	305	0,7933	0,2398	0,4958	1,269	-0,9657	0,3342
10	rs2420789	122343706	C	299	1,099	0,2048	0,7357	1,642	0,4618	0,6442
10	rs10444045	122865436	C	305	0,884	0,2566	0,5345	1,462	-0,4806	0,6308
10	rs10765099	129132505	A	304	1,158	0,204	0,7763	1,727	0,719	0,4722
10	rs2094742	133734748	T	303	0,7601	0,2097	0,504	1,146	-1,308	0,1908
10	rs2474334	134007029	C	303	0,8533	0,2289	0,5448	1,336	-0,693	0,4883
11	rs10742353	4622748	A	305	1,026	0,2053	0,6861	1,534	0,1251	0,9004
11	rs12273277	4849608	A	305	0,9939	0,2009	0,6704	1,474	-0,03033	0,9758
11	rs17330155	4868350	G	305	0,9805	0,2004	0,662	1,452	-0,09828	0,9217
11	rs897109	8325868	A	304	0,7873	0,2282	0,5034	1,231	-1,048	0,2946
11	rs10766393	17361228	A	305	1,308	0,215	0,8585	1,994	1,25	0,2112
11	rs7129522	20514111	T	305	1,154	0,2371	0,7248	1,836	0,6025	0,5469
11	rs10766702	20573525	C	305	0,9753	0,2238	0,629	1,512	-0,1118	0,911
11	rs10833902	22991769	T	305	0,787	0,2248	0,5065	1,223	-1,065	0,2868
11	rs11026959	23045351	G	305	0,7231	0,2308	0,46	1,137	-1,405	0,1601
11	rs273568	30873633	G	305	1,207	0,3325	0,6289	2,316	0,5653	0,5719
11	rs1508535	42370100	T	305	1,005	0,2087	0,6675	1,513	0,02339	0,9813
11	rs12274522	59421239	G	305	0,6046	0,2369	0,38	0,9619	-2,124	0,03366
11	rs7928792	61455064	G	305	0,7918	0,2019	0,533	1,176	-1,156	0,2476
11	rs553664	74682857	A	305	1,28	0,1855	0,8895	1,841	1,329	0,1839
11	rs664961	81387538	T	305	0,9757	0,1994	0,66	1,442	-0,1234	0,9018
11	rs1399618	83629933	G	305	0,6706	0,2407	0,4184	1,075	-1,66	0,0969
11	rs10501846	95592312	G	305	0,8352	0,2441	0,5176	1,348	-0,7374	0,4609
11	rs10501898	98413115	A	305	0,983	0,2461	0,6069	1,592	-0,06974	0,9444
11	rs770572	99388908	C	305	1,098	0,2127	0,7236	1,666	0,4388	0,6608
11	rs10895974	105895806	T	305	1,128	0,2	0,7623	1,67	0,603	0,5465
11	rs10790800	125767848	G	305	1,052	0,2039	0,7056	1,569	0,2498	0,8027
11	rs4616048	128648441	T	305	1,014	0,1981	0,688	1,496	0,07188	0,9427
11	rs11221659	128687936	G	305	0,9278	0,2858	0,5299	1,624	-0,2621	0,7932
11	rs11606886	133962355	T	304	1,232	0,2205	0,7994	1,897	0,9445	0,3449
12	rs10842447	25070791	C	305	1,244	0,2295	0,7936	1,951	0,9524	0,3409
12	rs33151	30873245	G	305	0,9154	0,2205	0,5942	1,41	-0,4007	0,6886
12	rs1461567	42450956	A	305	1,225	0,2326	0,7765	1,932	0,8723	0,3831
12	rs7958336	44287191	A	304	0,7138	0,2076	0,4752	1,072	-1,624	0,1044
12	rs4761933	51235142	T	305	1,159	0,2005	0,7824	1,717	0,7364	0,4615
12	rs924070	53321175	A	305	1,124	0,2378	0,7052	1,791	0,4911	0,6234
12	rs2870953	66830897	A	305	1,017	0,2079	0,6764	1,528	0,07935	0,9368
12	rs7962276	74310581	G	249	0,8462	0,3343	0,4395	1,629	-0,4997	0,6173
12	rs11114402	79242057	C	305	1,753	0,2682	1,036	2,965	2,092	0,0364
12	rs7312569	79271340	G	305	1,753	0,2682	1,036	2,965	2,092	0,0364
12	rs4762519	94409721	C	302	1,132	0,2317	0,7187	1,782	0,5343	0,5931
12	rs4762359	96031673	T	305	0,6626	0,1914	0,4553	0,9642	-2,15	0,03154
12	rs10860323	97240126	G	305	1,133	0,2204	0,7359	1,746	0,5684	0,5697
12	rs1607688	102111864	G	305	0,7283	0,2047	0,4876	1,088	-1,548	0,1216
12	rs7138452	125710244	A	305	0,9843	0,2423	0,6122	1,583	-0,06512	0,9481
13	rs9506637	20696446	G	305	1,161	0,2101	0,7692	1,753	0,7111	0,477
13	rs12429957	21381744	A	304	0,9805	0,2579	0,5915	1,625	-0,07617	0,9393
13	rs4601890	28910185	G	305	0,9035	0,2224	0,5842	1,397	-0,4565	0,648

13	rs500717	29563459	A	305	0,6929	0,2513	0,4234	1,134	-1,46	0,1443
13	rs2025238	36188340	A	304	0,8633	0,1933	0,591	1,261	-0,7605	0,447
13	rs9315746	39433136	T	305	1,293	0,213	0,8517	1,963	1,206	0,2278
13	rs4245340	46147861	A	305	1,308	0,1965	0,8899	1,922	1,366	0,1719
13	rs4883857	69555675	A	305	0,8428	0,2338	0,5329	1,333	-0,7315	0,4645
13	rs12870065	74924284	T	301	0,9889	0,2781	0,5734	1,706	-0,04003	0,9681
13	rs12427799	75367473	T	305	1,378	0,2051	0,9217	2,059	1,562	0,1182
13	rs2026165	81779410	A	305	1,513	0,2562	0,9158	2,5	1,617	0,106
13	rs12874183	82191569	A	305	1,208	0,2384	0,7573	1,928	0,794	0,4272
13	rs2497410	84746002	T	305	1,047	0,2219	0,6777	1,617	0,2065	0,8364
13	rs9522473	88689149	G	304	1,586	0,2544	0,9631	2,611	1,812	0,06998
13	rs11841652	93767797	C	304	0,7325	0,2042	0,4909	1,093	-1,524	0,1274
13	rs2183093	98295761	T	305	0,903	0,2208	0,5858	1,392	-0,4621	0,644
13	rs4238226	100372469	A	305	0,8734	0,2216	0,5657	1,349	-0,6109	0,5413
13	rs584269	102157899	G	305	1,257	0,2417	0,7824	2,018	0,945	0,3447
13	rs1856983	103176349	C	305	0,7015	0,2038	0,4705	1,046	-1,74	0,08191
13	rs2769877	106580716	G	305	1,527	0,273	0,8941	2,607	1,55	0,1212
13	rs9301328	108300666	A	305	1,071	0,2077	0,7127	1,609	0,3292	0,742
13	rs9555714	109949960	G	305	1,02	0,2103	0,6758	1,541	0,09634	0,9233
14	rs10498269	20087258	T	305	1,302	0,203	0,8746	1,938	1,3	0,1937
14	rs970014	20292766	C	303	0,8321	0,2214	0,5391	1,284	-0,8302	0,4065
14	rs227003	22069902	T	305	0,9884	0,2037	0,663	1,473	-0,05744	0,9542
14	rs10132674	31442247	A	301	1,843	0,2519	1,125	3,02	2,428	0,01519
14	rs2341883	55054765	G	305	0,6086	0,2139	0,4002	0,9255	-2,322	0,02023
14	rs860324	56418675	G	305	0,8955	0,212	0,5911	1,357	-0,5206	0,6027
14	rs390316	77666640	A	305	1,058	0,1936	0,7238	1,546	0,2902	0,7717
14	rs12435170	83525308	C	305	1,187	0,2426	0,738	1,91	0,7078	0,479
14	rs2819820	84291919	A	305	0,896	0,231	0,5697	1,409	-0,4755	0,6344
14	rs1294526	89992253	A	305	0,9698	0,2381	0,6081	1,547	-0,1286	0,8977
14	rs1704644	91145530	G	305	0,8761	0,2228	0,5661	1,356	-0,5938	0,5526
14	rs1269096	98672872	T	305	1,161	0,2184	0,7569	1,782	0,685	0,4934
15	rs12442570	23328350	C	305	0,9157	0,2496	0,5614	1,494	-0,3529	0,7241
15	rs3930739	25713937	T	305	1,307	0,2096	0,8667	1,971	1,277	0,2014
15	rs6493215	28748073	C	305	1,008	0,1967	0,6855	1,482	0,04067	0,9676
15	rs17692507	37376538	G	305	1,052	0,2094	0,6982	1,587	0,2443	0,807
15	rs1554521	43451481	A	305	1,134	0,2193	0,7378	1,743	0,5734	0,5664
15	rs1995620	46753655	G	305	0,9805	0,2306	0,6239	1,541	-0,08543	0,9319
15	rs558290	53714990	T	305	0,6581	0,2061	0,4394	0,9857	-2,03	0,04237
15	rs7174474	57481797	A	305	0,8137	0,2213	0,5273	1,256	-0,9317	0,3515
15	rs4374136	82436011	C	305	0,9645	0,2344	0,6092	1,527	-0,1541	0,8775
15	rs10520583	83639906	A	305	0,7826	0,2166	0,512	1,196	-1,132	0,2577
15	rs896615	85113725	A	305	1,114	0,2135	0,7329	1,692	0,504	0,6142
15	rs4965895	96728865	T	305	1,037	0,2033	0,696	1,544	0,177	0,8595
15	rs1670262	97414876	A	305	0,8627	0,2289	0,5508	1,351	-0,6451	0,5189
16	rs8051751	7128324	G	305	1,031	0,1985	0,6985	1,521	0,1527	0,8787
16	rs17546809	9552925	A	305	0,9469	0,2045	0,6342	1,414	-0,2669	0,7895
16	rs9931937	9579599	A	305	1,55	0,2542	0,942	2,551	1,725	0,08458
16	rs889811	12412970	T	304	1,415	0,229	0,9032	2,217	1,516	0,1296
16	rs174828	24035866	A	305	0,8612	0,1985	0,5836	1,271	-0,7529	0,4515

16	rs1423076	26435032	C	305	1,17	0,2624	0,6996	1,957	0,5987	0,5494
16	rs11649294	48648836	C	305	1,214	0,2424	0,7551	1,953	0,8008	0,4232
16	rs2647979	50180936	G	305	0,6689	0,2216	0,4333	1,033	-1,814	0,0696
16	rs7189322	50699839	T	305	1,054	0,2238	0,6795	1,634	0,2338	0,8152
16	rs8045224	53593189	T	305	1,318	0,294	0,7407	2,345	0,939	0,3477
16	rs7195655	78506849	C	305	0,8849	0,2044	0,5928	1,321	-0,5985	0,5495
16	rs13333159	80125565	G	305	0,8754	0,2234	0,565	1,356	-0,596	0,5512
17	rs1549333	9183884	C	305	0,9862	0,2703	0,5807	1,675	-0,05139	0,959
17	rs7221396	12756048	A	305	1,058	0,2042	0,7092	1,579	0,2775	0,7814
17	rs17707404	14568034	C	305	1,051	0,1908	0,7231	1,528	0,2607	0,7943
17	rs9897794	25320453	G	305	0,9544	0,2035	0,6405	1,422	-0,2294	0,8186
17	rs16967818	28341811	G	305	0,9793	0,2488	0,6014	1,595	-0,0842	0,9329
17	rs17628255	40304977	A	305	0,7644	0,3179	0,41	1,425	-0,8451	0,3981
17	rs16947438	59500230	T	305	1,112	0,2513	0,6793	1,819	0,4213	0,6735
17	rs2024272	61299577	C	305	1,272	0,2143	0,8359	1,936	1,123	0,2613
17	rs8080460	66980486	C	305	0,9837	0,2487	0,6042	1,602	-0,06607	0,9473
18	rs7240747	2292770	T	305	0,9858	0,205	0,6596	1,473	-0,06952	0,9446
18	rs9303974	5208470	C	305	0,9987	0,2491	0,6129	1,627	-0,00524	0,9958
18	rs11664013	12572788	T	305	1,577	0,2552	0,956	2,6	1,784	0,07447
18	rs178003	18338754	A	305	1,111	0,214	0,7304	1,69	0,4922	0,6226
18	rs6508337	20714038	G	305	0,9094	0,2749	0,5305	1,559	-0,3456	0,7297
18	rs323299	32922145	T	305	0,9594	0,2041	0,6431	1,431	-0,2029	0,8392
18	rs1144077	48334489	T	305	0,7502	0,2296	0,4783	1,177	-1,251	0,2108
18	rs1787479	52814203	C	305	1,071	0,2103	0,7093	1,618	0,3267	0,7439
18	rs7228239	53591757	C	305	1,246	0,2157	0,8161	1,901	1,018	0,3086
18	rs8092640	59204857	A	304	0,6649	0,2296	0,424	1,043	-1,778	0,07541
18	rs8092443	66293394	A	305	0,974	0,2539	0,5922	1,602	-0,1036	0,9175
20	rs6117745	7213069	G	305	0,7846	0,2181	0,5117	1,203	-1,112	0,2661
20	rs4299396	8863315	T	305	0,7952	0,2183	0,5184	1,22	-1,05	0,2938
20	rs221667	10341145	G	305	1,11	0,2305	0,7065	1,744	0,4522	0,6511
20	rs1076052	13235505	T	305	1,051	0,1997	0,7104	1,554	0,2477	0,8043
20	rs432017	37695069	A	305	1,019	0,2114	0,6736	1,542	0,09036	0,928
20	rs4558646	49896477	G	304	0,8496	0,2125	0,5602	1,289	-0,767	0,4431
20	rs6068144	50391997	G	305	0,8711	0,2269	0,5584	1,359	-0,6083	0,543
21	rs9979231	21399144	G	305	1,158	0,2439	0,7179	1,868	0,6014	0,5476
21	rs2830050	26386141	A	305	1,441	0,2433	0,8946	2,322	1,502	0,1331
21	rs2837573	40631724	A	305	0,8936	0,34	0,459	1,74	-0,3309	0,7407
21	rs9974272	41443581	G	305	0,8612	0,2458	0,532	1,394	-0,6078	0,5433
21	rs6586246	41960777	G	305	1,336	0,3131	0,723	2,467	0,9243	0,3553
21	rs9637287	42028232	C	305	1,371	0,2056	0,916	2,051	1,533	0,1253
21	rs2839489	42662595	G	305	0,7607	0,2144	0,4997	1,158	-1,276	0,202
21	rs4818794	45918575	T	297	1,247	0,2134	0,8206	1,894	1,034	0,3013
22	rs13056862	19480012	A	305	1,186	0,2084	0,7884	1,785	0,8193	0,4126
22	rs133252	24137004	T	294	1,119	0,2603	0,672	1,864	0,4328	0,6652
22	rs17334288	25673439	T	305	1,066	0,3001	0,5919	1,919	0,2125	0,8317
22	rs9609297	30223731	A	305	1,401	0,2466	0,8639	2,272	1,367	0,1717
22	rs6008329	46479668	C	305	1,331	0,303	0,7348	2,41	0,9429	0,3458

ANEXO 3. ANALISIS ESTRATIFICADO POR OBESIDAD ABDOMINAL.

DELGADOS										OBESOS									
CR	SNP	BP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	P	CR	SNP	BP	A1	NMISS	OR	SE	L95	U95	P
1	rs2506902	10486268	T	176	NA	NA	NA	NA	NA	1	rs2506902	10486268	T	192	NA	NA	NA	NA	NA
1	rs17394376	19596687	A	226	1,061	0,2629	0,634	1,777	0,8204	1	rs17394376	19596687	A	527	0,9657	0,218	0,63	1,48	0,873
1	rs3924486	25765467	G	226	0,969	0,2541	0,5889	1,594	0,901	1	rs3924486	25765467	G	527	0,9544	0,1937	0,65	1,395	0,8097
1	rs4659444	26697703	T	226	1,286	0,2877	0,7318	2,26	0,3817	1	rs4659444	26697703	T	528	1,198	0,2221	0,78	1,852	0,4153
1	rs10914903	34545292	T	226	0,975	0,244	0,6043	1,573	0,9168	1	rs10914903	34545292	T	528	1,06	0,1844	0,74	1,522	0,7509
1	rs7516571	40506245	G	226	0,887	0,285	0,5074	1,551	0,674	1	rs7516571	40506245	G	528	1,06	0,2151	0,7	1,615	0,7874
1	rs6429540	44674872	A	226	1,048	0,2556	0,6351	1,73	0,8543	1	rs6429540	44674872	A	528	0,8796	0,2128	0,58	1,335	0,5466
1	rs11211631	48156328	A	226	0,556	0,248	0,3418	0,9036	0,01785	1	rs11211631	48156328	A	527	0,7103	0,1874	0,49	1,026	0,06795
1	rs835369	59519568	A	226	1,021	0,2726	0,5986	1,743	0,9381	1	rs835369	59519568	A	528	1,002	0,2202	0,65	1,543	0,9925
1	rs2554297	60212773	G	226	0,922	0,2719	0,5409	1,57	0,764	1	rs2554297	60212773	G	527	1,344	0,239	0,84	2,146	0,2166
1	rs2735592	85516329	G	226	0,722	0,2544	0,4383	1,188	0,1998	1	rs2735592	85516329	G	528	1,046	0,2035	0,7	1,558	0,8268
1	rs1408666	86274994	T	226	1,42	0,265	0,8445	2,386	0,1861	1	rs1408666	86274994	T	528	0,9436	0,2009	0,64	1,399	0,7724
1	rs12403601	88447133	T	226	0,617	0,3694	0,2992	1,273	0,1913	1	rs12403601	88447133	T	528	0,7805	0,2571	0,47	1,292	0,335
1	rs6428642	88482636	T	226	1,025	0,2358	0,6459	1,628	0,9154	1	rs6428642	88482636	T	528	1,066	0,2003	0,72	1,579	0,7497
1	rs6604026	93076191	C	226	1,118	0,275	0,6519	1,916	0,6859	1	rs6604026	93076191	C	527	0,982	0,2067	0,65	1,473	0,9299
1	rs4630158	95308668	G	226	1,439	0,4315	0,6177	3,353	0,3989	1	rs4630158	95308668	G	528	2,075	0,348	1,05	4,104	0,03594
1	rs1410403	107925208	C	226	1,395	0,2825	0,8018	2,426	0,2388	1	rs1410403	107925208	C	528	1,285	0,2288	0,82	2,012	0,2727
1	rs6694434	116606250	C	226	1,473	0,2328	0,9333	2,324	0,09621	1	rs6694434	116606250	C	528	0,9901	0,1907	0,68	1,439	0,9586
1	rs12021830	119363905	C	226	0,56	0,3141	0,3028	1,037	0,06511	1	rs12021830	119363905	C	528	0,7282	0,2292	0,46	1,141	0,1663
1	rs12401728	158328583	T	226	0,46	0,3327	0,2399	0,8837	0,01973	1	rs12401728	158328583	T	524	0,8873	0,2261	0,57	1,382	0,5969
1	rs11265554	159350631	C	226	0,766	0,2389	0,4798	1,224	0,2652	1	rs11265554	159350631	C	528	0,9813	0,1841	0,68	1,408	0,9186
1	rs1891931	163427202	G	226	1,292	0,2365	0,8126	2,054	0,2789	1	rs1891931	163427202	G	527	1,372	0,2015	0,92	2,037	0,1162
1	rs10913511	169935574	A	226	0,927	0,2933	0,5214	1,646	0,7946	1	rs10913511	169935574	A	528	1,072	0,2209	0,7	1,653	0,7524
1	rs41514049	171229090	A	226	1,315	0,2565	0,7954	2,174	0,2858	1	rs41514049	171229090	A	527	0,7999	0,191	0,55	1,163	0,2425
1	rs2811304	176863417	T	226	0,785	0,2335	0,4969	1,241	0,3004	1	rs2811304	176863417	T	527	1,143	0,1876	0,79	1,651	0,4768
1	rs17377331	188636131	C	226	0,815	0,3852	0,3828	1,733	0,5945	1	rs17377331	188636131	C	528	1,002	0,302	0,55	1,811	0,995
1	rs814941	188733445	G	226	1,575	0,2682	0,9311	2,665	0,09026	1	rs814941	188733445	G	528	1,119	0,205	0,75	1,672	0,5846
1	rs12037818	207275743	C	226	1,154	0,3842	0,5436	2,451	0,7089	1	rs12037818	207275743	C	527	1,154	0,2746	0,67	1,976	0,8029
1	rs340840	212194510	G	226	1,096	0,2329	0,6946	1,73	0,693	1	rs340840	212194510	G	528	1,056	0,2003	0,71	1,564	0,7845
1	rs6659655	212987506	A	226	1,13	0,2609	0,6777	1,885	0,6389	1	rs6659655	212987506	A	528	0,95	0,186	0,66	1,368	0,7827
1	rs4655414	213927856	C	226	1,139	0,243	0,7072	1,833	0,5931	1	rs4655414	213927856	C	528	0,7957	0,2037	0,53	1,186	0,262
1	rs12757147	214783118	G	226	0,8	0,2756	0,4658	1,372	0,4168	1	rs12757147	214783118	G	528	1,296	0,2228	0,84	2,006	0,2445
1	rs701158	230139751	G	226	0,613	0,2577	0,3701	1,016	0,05776	1	rs701158	230139751	G	528	1,089	0,1848	0,76	1,565	0,6441
1	rs10925318	235345397	C	225	1,555	0,2306	0,9898	2,444	0,05541	1	rs10925318	235345397	C	527	1,268	0,1904	0,87	1,842	0,2118
1	rs10803250	243228691	C	226	1,018	0,3538	0,5087	2,036	0,9607	1	rs10803250	243228691	C	528	0,8268	0,3079	0,45	1,512	0,5369
2	rs10203650	1015268	T	226	0,688	0,317	0,3697	1,281	0,2384	2	rs10203650	1015268	T	528	1,037	0,2503	0,63	1,694	0,8847
2	rs10196371	4619702	A	226	1,324	0,2827	0,7609	2,305	0,3205	2	rs10196371	4619702	A	528	1,045	0,2169	0,68	1,599	0,8386
2	rs1430797	15090000	T	226	1,094	0,2388	0,685	1,746	0,7075	2	rs1430797	15090000	T	528	1,573	0,223	1,02	2,436	0,04213
2	rs6745357	16576876	G	226	0,974	0,2688	0,5753	1,65	0,923	2	rs6745357	16576876	G	528	1,017	0,2172	0,66	1,557	0,9368
2	rs1028600	32811691	A	226	1,125	0,2534	0,6848	1,849	0,6415	2	rs1028600	32811691	G	528	0,7811	0,1846	0,54	1,121	0,1806
2	rs7579209	45352222	T	226	2,304	0,3955	1,061	5,003	0,03482	2	rs7579209	45352222	T	528	0,6253	0,2499	0,38	1,021	0,06029

2	rs1825374	52750051	G	225	1,102	0,2639	0,6571	1,849	0,7123	2	rs1825374	52750051	G	514	0,9634	0,2003	0,65	1,427	0,8523
2	rs3770393	53826197	A	226	0,66	0,2632	0,3943	1,106	0,1149	2	rs3770393	53826197	A	528	0,7946	0,2207	0,52	1,225	0,2976
2	rs997405	68032602	A	226	1,033	0,2491	0,6342	1,683	0,8955	2	rs997405	68032602	A	528	1,222	0,21	0,81	1,845	0,3392
2	rs413056	70671402	C	226	1,302	0,235	0,8213	2,063	0,2619	2	rs413056	70671402	C	525	0,9957	0,1917	0,68	1,45	0,982
2	rs7559351	76539410	G	225	0,751	0,2366	0,4721	1,193	0,2253	2	rs7559351	76539410	A	527	0,9364	0,1839	0,65	1,343	0,7207
2	rs4852175	80288454	G	225	0,801	0,236	0,5041	1,271	0,3457	2	rs4852175	80288454	A	527	0,5643	0,192	0,39	0,8221	0,00288
2	rs1669492	105993713	T	226	0,888	0,2329	0,5624	1,401	0,6094	2	rs1669492	105993713	T	528	0,9591	0,1936	0,66	1,402	0,8293
2	rs7584454	123074363	G	226	1,049	0,2503	0,6425	1,714	0,8476	2	rs7584454	123074363	G	528	1,072	0,1981	0,73	1,581	0,7245
2	rs7563464	126142262	A	226	0,858	0,2412	0,5346	1,376	0,5243	2	rs7563464	126142262	A	528	1,448	0,1895	1	2,1	0,05061
2	rs6433020	151449016	C	226	0,975	0,3899	0,454	2,093	0,948	2	rs6433020	151449016	C	528	0,8789	0,2778	0,51	1,515	0,6421
2	rs355838	165327409	T	226	1,183	0,2636	0,7057	1,983	0,5238	2	rs355838	165327409	T	528	0,9994	0,1879	0,69	1,445	0,9976
2	rs11895735	171056996	T	52	NA	NA	NA	NA	NA	2	rs11895735	171056996	T	340	1,195	0,3057	0,66	2,175	0,5599
2	rs13385403	173157147	C	226	0,55	0,3484	0,2776	1,088	0,08576	2	rs13385403	173157147	C	528	0,9439	0,2866	0,54	1,655	0,8402
2	rs836605	173232704	C	226	0,837	0,2928	0,4712	1,485	0,5422	2	rs836605	173232704	C	528	0,7584	0,216	0,5	1,158	0,2004
2	rs6756069	176378642	G	226	1,219	0,2548	0,7396	2,008	0,4376	2	rs6756069	176378642	G	528	0,8546	0,1997	0,58	1,264	0,4314
2	rs1038358	185737987	G	226	1,731	0,3192	0,9261	3,236	0,08555	2	rs1038358	185737987	G	528	1,122	0,2485	0,69	1,826	0,6439
2	rs17403136	185751138	A	226	1,711	0,3187	0,916	3,195	0,09203	2	rs17403136	185751138	A	528	1,043	0,2338	0,66	1,65	0,8566
2	rs12464911	186263488	G	226	1,22	0,2791	0,706	2,108	0,4763	2	rs12464911	186263488	G	528	0,7229	0,1924	0,5	1,054	0,09165
2	rs4483986	192566151	A	226	0,84	0,2879	0,4779	1,477	0,5452	2	rs4483986	192566151	A	528	0,9634	0,2275	0,62	1,505	0,8697
2	rs1026416	199513841	A	226	0,905	0,2775	0,525	1,558	0,7175	2	rs1026416	199513841	A	528	0,8614	0,2123	0,57	1,306	0,482
2	rs1527945	201164692	T	226	0,803	0,2974	0,4482	1,438	0,4603	2	rs1527945	201164692	T	528	0,9937	0,2463	0,61	1,61	0,9795
2	rs1478585	218043029	A	226	1,14	0,2589	0,6865	1,894	0,6123	2	rs1478585	218043029	A	527	0,8067	0,2072	0,54	1,211	0,3
2	rs7573770	218531119	T	225	1,441	0,3693	0,6989	2,972	0,3223	2	rs7573770	218531119	T	527	1,005	0,303	0,55	1,819	0,9879
2	rs2293081	219719336	C	226	0,836	0,3825	0,3948	1,768	0,6384	2	rs2293081	219719336	C	528	0,835	0,2541	0,51	1,374	0,4781
2	rs12694610	223962365	T	226	0,93	0,2755	0,5418	1,596	0,7915	2	rs12694610	223962365	T	528	1,025	0,2301	0,65	1,609	0,9142
2	rs4972892	228231198	T	222	1,074	0,2758	0,6256	1,844	0,7956	2	rs4972892	228231198	T	524	1,171	0,2167	0,77	1,791	0,4657
3	rs7638086	2250040	A	226	0,608	0,3164	0,3268	1,13	0,1153	3	rs7638086	2250040	A	527	1,326	0,239	0,83	2,119	0,2375
3	rs7610197	14305300	C	226	0,616	0,2524	0,3756	1,01	0,05485	3	rs7610197	14305300	C	528	0,998	0,203	0,67	1,486	0,992
3	rs9871864	20327770	C	226	1,353	0,2503	0,8286	2,21	0,2268	3	rs9871864	20327770	C	528	1,267	0,1946	0,87	1,855	0,2241
3	rs11922609	23965418	G	226	1,082	0,2585	0,6522	1,796	0,7592	3	rs11922609	23965418	G	528	1,19	0,1933	0,81	1,738	0,368
3	rs9875315	25285767	G	224	0,657	0,2635	0,3917	1,1	0,1103	3	rs9875315	25285767	G	526	0,836	0,2098	0,55	1,261	0,393
3	rs17018180	26514797	T	226	1,006	0,3366	0,5199	1,945	0,9865	3	rs17018180	26514797	T	528	1,666	0,2932	0,94	2,959	0,08178
3	rs1402246	34564125	G	226	0,665	0,2494	0,4076	1,084	0,1014	3	rs1402246	34564125	G	527	1,509	0,1988	1,02	2,227	0,03859
3	rs9856633	41988854	A	226	1,078	0,322	0,5737	2,027	0,8148	3	rs9856633	41988854	A	528	0,9749	0,2224	0,63	1,507	0,9091
3	rs17286848	42161577	G	226	0,947	0,3154	0,5102	1,757	0,862	3	rs17286848	42161577	G	528	1,596	0,2713	0,94	2,716	0,08485
3	rs9841694	54095285	T	226	1,162	0,2444	0,72	1,877	0,538	3	rs9841694	54095285	T	527	0,9472	0,2059	0,63	1,418	0,7923
3	rs7633430	54152991	G	226	1,198	0,2642	0,7139	2,011	0,4938	3	rs7633430	54152991	G	528	0,7892	0,188	0,55	1,141	0,2079
3	rs2694128	54841898	A	226	0,82	0,3002	0,455	1,476	0,5071	3	rs2694128	54841898	A	526	1,432	0,2369	0,9	2,278	0,1295
3	rs9836987	60970976	T	223	1,127	0,3369	0,5822	2,181	0,7232	3	rs9836987	60970976	T	526	1,097	0,2821	0,63	1,907	0,743
3	rs1979640	67504814	G	226	0,948	0,2617	0,5674	1,582	0,8369	3	rs1979640	67504814	G	527	1,167	0,2161	0,76	1,783	0,4749
3	rs2166780	71295488	A	226	1,005	0,2518	0,6137	1,647	0,9833	3	rs2166780	71295488	A	528	1,014	0,2003	0,69	1,502	0,9436
3	rs9837203	76071296	A	176	NA	NA	NA	NA	NA	3	rs9837203	76071296	A	192	NA	NA	NA	NA	NA
3	rs4856616	80549171	T	226	0,791	0,2289	0,5051	1,239	0,3058	3	rs4856616	80549171	T	526	0,8564	0,1945	0,59	1,254	0,4254
3	rs9875820	86311521	C	224	1,063	0,261	0,6374	1,773	0,8148	3	rs9875820	86311521	C	526	0,703	0,2121	0,46	1,065	0,09667
3	rs2292719	121980525	A	226	1,525	0,2887	0,8657	2,685	0,1441	3	rs2292719	121980525	A	526	0,7961	0,2216	0,52	1,229	0,3034
3	rs9845651	129423043	T	226	0,81	0,2695	0,4775	1,373	0,4339	3	rs9845651	129423043	T	528	0,8926	0,2094	0,59	1,345	0,5873
3	rs1201763	139558896	G	226	1,725	0,2851	0,9866	3,016	0,0558	3	rs1201763	139558896	G	528	0,8612	0,2233	0,56	1,334	0,5034
3	rs16851720	142945988	C	226	0,943	0,2835	0,5411	1,644	0,8368	3	rs16851720	142945988	C	528	1,014	0,2224	0,66	1,569	0,9492
3	rs2229032	143660834	T	226	0,782	0,2879	0,4445	1,374	0,392	3	rs2229032	143660834	T	528	0,9992	0,2455	0,62	1,617	0,9973

3	rs7432650	146306861	C	225	1,612	0,2678	0,9535	2,724	0,0747	3	rs7432650	146306861	C	528	1,17	0,2051	0,78	1,748	0,4449
3	rs2687855	146968769	G	226	0,949	0,2487	0,5826	1,544	0,8317	3	rs2687855	146968769	G	528	0,7458	0,1919	0,51	1,086	0,1264
3	rs6792481	169454514	C	226	0,859	0,2574	0,5186	1,423	0,5547	3	rs6792481	169454514	C	528	1,162	0,2134	0,76	1,765	0,4823
3	rs12330507	189196747	A	226	1,137	0,3143	0,614	2,105	0,6832	3	rs12330507	189196747	A	528	0,9067	0,2252	0,58	1,41	0,6635
3	rs3114672	191188236	A	226	0,357	0,3226	0,1898	0,6723	0,00142	3	rs3114672	191188236	A	528	0,9842	0,2413	0,61	1,579	0,9473
4	rs4689433	6451408	T	226	1,53	0,4009	0,6971	3,356	0,2892	4	rs4689433	6451408	T	528	0,8579	0,2699	0,51	1,456	0,5702
4	rs9884489	7369693	A	226	0,673	0,2643	0,4012	1,13	0,1347	4	rs9884489	7369693	A	528	1,149	0,187	0,8	1,657	0,4589
4	rs6818005	13766514	G	223	0,887	0,2867	0,5058	1,556	0,6766	4	rs6818005	13766514	G	521	0,8239	0,2018	0,55	1,224	0,3373
4	rs6448000	20557595	G	226	0,857	0,2835	0,4916	1,493	0,5858	4	rs6448000	20557595	G	528	1,186	0,2344	0,75	1,877	0,4675
4	rs13102546	26119647	C	220	0,918	0,2758	0,5344	1,576	0,755	4	rs13102546	26119647	C	528	0,864	0,2023	0,58	1,284	0,4697
4	rs7677890	47066346	T	226	0,993	0,2383	0,6227	1,585	0,9774	4	rs7677890	47066346	T	528	0,5039	0,2035	0,34	0,7509	0,00076
4	rs13122418	52663234	G	226	0,62	0,2843	0,3554	1,083	0,09307	4	rs13122418	52663234	G	528	0,7916	0,2183	0,52	1,214	0,2842
4	rs1157106	55056149	G	226	1,143	0,2582	0,6891	1,896	0,6048	4	rs1157106	55056149	G	528	1,115	0,1904	0,77	1,619	0,5689
4	rs13148678	74077760	C	226	0,886	0,3353	0,459	1,709	0,7171	4	rs13148678	74077760	C	528	1,058	0,24	0,66	1,694	0,8135
4	rs17236661	77415500	G	226	0,887	0,3182	0,4755	1,655	0,7068	4	rs17236661	77415500	G	528	0,8983	0,2231	0,58	1,391	0,6306
4	rs12710870	93539620	A	210	1,675	0,2786	0,9704	2,892	0,06401	4	rs12710870	93539620	A	420	0,6706	0,2288	0,43	1,05	0,08067
4	rs1972860	94798663	A	226	0,662	0,2553	0,4013	1,092	0,106	4	rs1972860	94798663	A	528	1,34	0,208	0,89	2,014	0,1596
4	rs9684454	123104934	C	226	0,895	0,2769	0,5204	1,541	0,6898	4	rs9684454	123104934	C	528	0,8322	0,2077	0,55	1,25	0,3764
4	rs7683274	123201764	C	226	0,989	0,3964	0,4546	2,15	0,9769	4	rs7683274	123201764	C	528	0,6151	0,2663	0,37	1,037	0,06802
4	rs17680173	137912566	T	226	1,012	0,2376	0,6351	1,612	0,9603	4	rs17680173	137912566	T	528	1,001	0,1948	0,68	1,466	0,9971
4	rs11733084	139716244	G	225	0,718	0,258	0,4328	1,19	0,1984	4	rs11733084	139716244	G	528	0,989	0,2012	0,67	1,467	0,9563
4	rs2036020	141670483	A	226	1,316	0,2776	0,7637	2,267	0,3227	4	rs2036020	141670483	A	528	0,7232	0,2198	0,47	1,113	0,1404
4	rs11100790	144662061	C	226	0,603	0,3147	0,3252	1,116	0,1074	4	rs11100790	144662061	C	528	1,265	0,2282	0,81	1,979	0,3023
4	rs7657795	145229252	A	226	1,072	0,298	0,598	1,923	0,8148	4	rs7657795	145229252	A	527	1,072	0,2052	0,72	1,602	0,7359
4	rs6537278	145477389	A	226	0,913	0,2783	0,5289	1,574	0,7421	4	rs6537278	145477389	A	528	0,7459	0,1924	0,51	1,087	0,1275
4	rs10031194	149242764	T	226	0,704	0,2836	0,404	1,228	0,2165	4	rs10031194	149242764	T	527	1,127	0,2175	0,74	1,727	0,5812
4	rs13111399	150161100	T	226	0,813	0,2874	0,4628	1,428	0,4707	4	rs13111399	150161100	T	526	1,062	0,2096	0,7	1,601	0,7741
4	rs4515122	161038402	C	225	1,342	0,2869	0,7648	2,354	0,3053	4	rs4515122	161038402	C	528	1,146	0,2248	0,74	1,781	0,5438
4	rs7690085	162928450	T	226	1,238	0,2564	0,749	2,046	0,405	4	rs7690085	162928450	T	528	0,7981	0,1964	0,54	1,173	0,2509
4	rs7657818	168760361	A	225	1,071	0,344	0,5457	2,102	0,8421	4	rs7657818	168760361	A	528	1,099	0,2288	0,7	1,72	0,6809
4	rs11131749	168828708	A	226	1,133	0,2488	0,696	1,846	0,6146	4	rs11131749	168828708	A	528	0,8691	0,1925	0,6	1,268	0,4662
4	rs13133437	177976287	C	226	1,125	0,3075	0,6158	2,055	0,7017	4	rs13133437	177976287	C	528	1,008	0,2512	0,62	1,649	0,9746
4	rs6814798	182090717	C	226	1,573	0,3112	0,8549	2,896	0,1453	4	rs6814798	182090717	C	528	0,9983	0,2695	0,59	1,693	0,995
4	rs12507878	182599535	A	225	0,56	0,3598	0,2766	1,133	0,107	4	rs12507878	182599535	A	527	1,013	0,2869	0,58	1,778	0,9633
4	rs11735398	187568520	T	226	0,824	0,241	0,5139	1,322	0,4224	4	rs11735398	187568520	T	528	1,136	0,2191	0,74	1,746	0,5605
4	rs2131286	189180945	A	226	0,747	0,2675	0,4424	1,263	0,2764	4	rs2131286	189180945	A	528	1,059	0,1966	0,72	1,556	0,7716
5	rs17568860	927001	A	226	0,646	0,2821	0,3717	1,123	0,1214	5	rs17568860	927001	A	528	0,997	0,2492	0,61	1,625	0,9904
5	rs261167	4392321	A	226	0,734	0,2827	0,4216	1,277	0,2735	5	rs261167	4392321	A	528	0,7396	0,2152	0,49	1,128	0,161
5	rs1387028	8331552	A	226	0,684	0,2513	0,4181	1,12	0,1312	5	rs1387028	8331552	A	527	0,8954	0,1976	0,61	1,319	0,5761
5	rs268534	9491778	C	226	1,229	0,2648	0,7314	2,065	0,4361	5	rs268534	9491778	C	528	0,7052	0,2049	0,47	1,054	0,08827
5	rs11738850	10095771	C	226	1,082	0,282	0,6224	1,88	0,7803	5	rs11738850	10095771	C	528	0,8113	0,2179	0,53	1,244	0,3372
5	rs958625	22798660	C	226	1,778	0,3594	0,8788	3,595	0,1095	5	rs958625	22798660	C	528	1,789	0,2791	1,04	3,091	0,03724
5	rs10942177	26467428	T	226	0,78	0,2772	0,4527	1,342	0,3691	5	rs10942177	26467428	T	526	0,898	0,2023	0,6	1,335	0,595
5	rs16899057	29545088	G	226	1,44	0,2864	0,8213	2,524	0,2031	5	rs16899057	29545088	G	528	1,226	0,2228	0,79	1,897	0,3607
5	rs2218523	33839211	G	226	0,792	0,2593	0,4766	1,317	0,3692	5	rs2218523	33839211	G	528	0,9346	0,2068	0,62	1,402	0,7438
5	rs4637494	54021326	A	223	1,431	0,3877	0,6692	3,059	0,3556	5	rs4637494	54021326	A	527	1,045	0,3273	0,55	1,985	0,8928
5	rs16900511	82862010	T	226	1,139	0,3103	0,6198	2,092	0,6757	5	rs16900511	82862010	T	528	1,01	0,2335	0,64	1,596	0,9656
5	rs16902440	86194211	G	226	0,546	0,2838	0,3128	0,9515	0,03276	5	rs16902440	86194211	G	528	1,097	0,2021	0,74	1,63	0,6478
5	rs10942662	91509482	A	226	1,232	0,2748	0,719	2,112	0,4474	5	rs10942662	91509482	A	528	0,9876	0,2194	0,64	1,518	0,9545

5	rs7704226	111278918	C	176	NA	NA	NA	NA	NA	5	rs7704226	111278918	C	192	NA	NA	NA	NA	NA
5	rs6892784	112377196	C	226	0,679	0,2896	0,385	1,198	0,1814	5	rs6892784	112377196	C	528	1,035	0,244	0,64	1,669	0,8882
5	rs326041	125338710	T	226	1,231	0,2674	0,7288	2,079	0,4372	5	rs326041	125338710	T	528	1,545	0,2343	0,98	2,445	0,06329
5	rs32222	127700211	G	226	0,796	0,2525	0,4852	1,305	0,3658	5	rs32222	127700211	G	526	1,075	0,1937	0,74	1,572	0,7081
5	rs703250	135020052	T	226	0,99	0,2616	0,5928	1,653	0,9689	5	rs703250	135020052	T	527	1,126	0,2171	0,74	1,724	0,5834
5	rs288028	138249888	C	226	0,573	0,2684	0,3386	0,9699	0,03809	5	rs288028	138249888	C	528	0,7881	0,1991	0,53	1,164	0,2317
5	rs1545773	155172462	G	226	1,292	0,2718	0,7586	2,202	0,3454	5	rs1545773	155172462	G	528	1,102	0,1905	0,76	1,6	0,6109
5	rs11743893	178057800	T	219	1,065	0,2826	0,6121	1,853	0,8235	5	rs11743893	178057800	T	525	0,8094	0,2119	0,53	1,226	0,3182
6	rs2753235	5197181	G	226	0,933	0,3035	0,5145	1,691	0,8186	6	rs2753235	5197181	G	528	1,459	0,2294	0,93	2,288	0,09934
6	rs6938572	7591030	A	226	0,582	0,2743	0,3401	0,9965	0,04854	6	rs6938572	7591030	A	528	1,256	0,2205	0,82	1,935	0,301
6	rs11243305	9083797	T	226	1,452	0,2894	0,8232	2,56	0,1978	6	rs11243305	9083797	T	528	1,05	0,2284	0,67	1,642	0,832
6	rs4715888	14462126	A	226	0,996	0,2693	0,5874	1,688	0,9878	6	rs4715888	14462126	A	527	0,7051	0,207	0,47	1,058	0,09137
6	rs9465181	18771585	G	226	0,813	0,2314	0,5162	1,279	0,3696	6	rs9465181	18771585	G	528	1,392	0,2017	0,94	2,067	0,1008
6	rs9369205	40535717	A	226	1,563	0,2479	0,9616	2,541	0,07152	6	rs9369205	40535717	A	528	1,1	0,1992	0,74	1,626	0,6314
6	rs280322	50741340	T	224	1,074	0,2903	0,6079	1,897	0,8064	6	rs280322	50741340	T	527	1,545	0,2579	0,93	2,562	0,0916
6	rs4712006	52353374	C	220	0,815	0,2773	0,4734	1,404	0,461	6	rs4712006	52353374	C	521	0,7676	0,2078	0,51	1,153	0,2031
6	rs6899867	74842670	G	226	0,85	0,2614	0,5093	1,419	0,5345	6	rs6899867	74842670	G	528	0,9057	0,2096	0,6	1,366	0,6363
6	rs12191138	79397842	C	226	0,724	0,272	0,4246	1,233	0,2342	6	rs12191138	79397842	C	528	0,9946	0,2001	0,67	1,472	0,9783
6	rs346307	80633531	A	226	1,66	0,2973	0,9267	2,972	0,0884	6	rs346307	80633531	A	528	1,079	0,2175	0,7	1,652	0,7272
6	rs590641	81023202	T	176	NA	NA	NA	NA	NA	6	rs590641	81023202	T	192	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs484406	92497627	C	226	1,06	0,3516	0,532	2,111	0,8687	6	rs484406	92497627	C	528	0,8262	0,2736	0,48	1,412	0,4853
6	rs13203156	102577818	T	225	1,08	0,253	0,6576	1,773	0,7619	6	rs13203156	102577818	T	528	0,8489	0,2076	0,57	1,275	0,4302
6	rs2295279	108132109	A	223	1,17	0,3089	0,6388	2,144	0,6106	6	rs2295279	108132109	A	522	0,9905	0,2355	0,62	1,571	0,9678
6	rs6914474	113876715	C	226	1,449	0,2438	0,8989	2,337	0,1279	6	rs6914474	113876715	A	528	1,081	0,1897	0,75	1,567	0,682
6	rs7762807	125385904	T	226	0,68	0,2608	0,408	1,134	0,1396	6	rs7762807	125385904	T	528	1,357	0,1979	0,92	1,999	0,1234
6	rs1763496	134587898	A	176	NA	NA	NA	NA	NA	6	rs1763496	134587898	A	189	NA	NA	NA	NA	NA
6	rs9494720	137669567	A	226	0,803	0,3382	0,4137	1,558	0,5162	6	rs9494720	137669567	A	528	0,9673	0,2412	0,6	1,552	0,8903
6	rs4386830	141829487	C	226	1,531	0,2692	0,9035	2,595	0,1134	6	rs4386830	141829487	C	525	0,949	0,1964	0,65	1,394	0,7897
6	rs4896699	144492458	C	226	1,014	0,3073	0,555	1,851	0,9647	6	rs4896699	144492458	C	528	1,459	0,3202	0,78	2,733	0,2379
6	rs1292335	146009570	C	226	0,897	0,2428	0,5571	1,443	0,6528	6	rs1292335	146009570	C	528	0,7821	0,1983	0,53	1,154	0,2152
6	rs2015102	148015783	A	226	0,752	0,2926	0,4238	1,334	0,3301	6	rs2015102	148015783	A	528	1,077	0,2039	0,72	1,607	0,7144
6	rs9458995	164460127	C	223	0,669	0,2617	0,4007	1,118	0,1248	6	rs9458995	164460127	C	525	1,328	0,2021	0,89	1,973	0,1607
6	rs9364410	168308992	T	226	1,097	0,2583	0,6613	1,82	0,7196	6	rs9364410	168308992	T	528	1,445	0,2152	0,95	2,202	0,08733
7	rs11762595	8333037	C	226	0,928	0,2237	0,5988	1,439	0,7392	7	rs11762595	8333037	C	528	0,947	0,1859	0,66	1,363	0,7695
7	rs1029544	14090590	G	226	1,28	0,3225	0,6801	2,408	0,4445	7	rs1029544	14090590	G	528	1,238	0,2481	0,76	2,012	0,3902
7	rs4724175	43116240	T	226	0,958	0,2399	0,5983	1,532	0,8565	7	rs4724175	43116240	T	528	1,086	0,2039	0,73	1,62	0,6852
7	rs367688	73189521	T	226	0,85	0,2731	0,4974	1,451	0,5503	7	rs367688	73189521	T	524	1,316	0,232	0,84	2,073	0,237
7	rs2107828	82393605	T	226	0,78	0,2468	0,481	1,265	0,3144	7	rs2107828	82393605	T	528	1,164	0,1931	0,8	1,7	0,4311
7	rs2713154	82881204	C	226	0,725	0,2317	0,4606	1,142	0,1659	7	rs2713154	82881204	C	527	1,116	0,1938	0,76	1,631	0,5715
7	rs17327624	87054753	T	226	0,9	0,276	0,5238	1,545	0,7016	7	rs17327624	87054753	T	528	0,9557	0,227	0,61	1,491	0,8418
7	rs10488281	102857068	A	226	1,047	0,3061	0,5746	1,908	0,881	7	rs10488281	102857068	A	528	1,277	0,2597	0,77	2,124	0,3467
7	rs12540806	114625761	T	226	0,603	0,2555	0,3653	0,9946	0,04756	7	rs12540806	114625761	T	528	0,8041	0,1772	0,57	1,138	0,2185
7	rs10500042	114837737	A	226	0,872	0,3299	0,4569	1,665	0,6787	7	rs10500042	114837737	A	528	1,101	0,2285	0,7	1,723	0,6741
7	rs5027260	118335909	G	226	0,931	0,3005	0,5165	1,678	0,8115	7	rs5027260	118335909	G	528	1,395	0,2549	0,85	2,299	0,1916
7	rs10267604	121760839	G	223	0,987	0,2839	0,5659	1,722	0,9635	7	rs10267604	121760839	G	523	1,272	0,2198	0,83	1,957	0,274
7	rs13242418	144360489	A	226	0,718	0,2639	0,4282	1,205	0,2099	7	rs13242418	144360489	A	527	0,9859	0,1921	0,68	1,437	0,9409
7	rs10952611	144577365	C	225	0,771	0,2525	0,4702	1,265	0,3036	7	rs10952611	144577365	C	528	0,9017	0,1974	0,61	1,328	0,6
8	rs17667613	892064	A	176	NA	NA	NA	NA	NA	8	rs17667613	892064	A	192	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs4921657	19415147	C	226	1,086	0,2518	0,6632	1,779	0,7424	8	rs4921657	19415147	C	528	1,223	0,2056	0,82	1,83	0,3271

8	rs1967103	19603659	G	226	1,106	0,247	0,6814	1,795	0,684	8	rs1967103	19603659	G	528	1,295	0,1931	0,89	1,891	0,1801
8	rs323375	30850713	G	226	0,668	0,2745	0,39	1,144	0,1414	8	rs323375	30850713	G	528	1,182	0,2125	0,78	1,793	0,4314
8	rs10087363	37466672	C	226	1,499	0,3158	0,807	2,783	0,2002	8	rs10087363	37466672	C	528	1,411	0,2471	0,87	2,29	0,1638
8	rs10958664	41149582	A	226	0,789	0,3091	0,4305	1,446	0,4436	8	rs10958664	41149582	A	528	1,527	0,2955	0,86	2,725	0,1522
8	rs16918909	54312587	G	226	0,518	0,3766	0,2475	1,083	0,08053	8	rs16918909	54312587	G	528	1,198	0,3042	0,66	2,175	0,5526
8	rs10096019	66467441	T	226	0,701	0,2997	0,3896	1,261	0,2358	8	rs10096019	66467441	T	528	0,9266	0,2195	0,6	1,425	0,7283
8	rs2583084	70543739	A	226	1,187	0,271	0,6979	2,019	0,527	8	rs2583084	70543739	A	528	0,6516	0,2129	0,43	0,989	0,04424
8	rs7842229	122994983	A	225	1,266	0,2585	0,7625	2,101	0,3623	8	rs7842229	122994983	A	528	0,8756	0,1989	0,59	1,293	0,5042
8	rs16896527	123075319	A	176	NA	NA	NA	NA	NA	8	rs16896527	123075319	A	192	NA	NA	NA	NA	NA
8	rs2705266	139003767	T	226	0,861	0,2304	0,5481	1,352	0,5158	8	rs2705266	139003767	C	528	0,8844	0,1982	0,6	1,304	0,5352
8	rs7841724	139333152	C	226	0,973	0,2558	0,5891	1,606	0,9137	8	rs7841724	139333152	C	528	0,9994	0,2048	0,67	1,493	0,9977
9	rs10975520	6243710	C	226	0,867	0,2515	0,5295	1,419	0,57	9	rs10975520	6243710	C	528	0,997	0,2137	0,66	1,516	0,9889
9	rs10976054	7120319	C	226	2,025	0,3292	1,062	3,86	0,03215	9	rs10976054	7120319	C	528	0,8863	0,2642	0,53	1,488	0,6479
9	rs6477431	9962241	A	226	0,806	0,3268	0,4246	1,529	0,5083	9	rs6477431	9962241	A	528	0,9922	0,2494	0,61	1,618	0,9751
9	rs10756216	11252339	T	225	0,768	0,2755	0,4472	1,317	0,3369	9	rs10756216	11252339	T	528	0,7428	0,2063	0,5	1,113	0,1495
9	rs1335477	11386601	C	220	1,445	0,2789	0,8363	2,496	0,1871	9	rs1335477	11386601	C	483	0,8079	0,2063	0,54	1,211	0,3013
9	rs10733261	13453162	T	176	NA	NA	NA	NA	NA	9	rs10733261	13453162	T	192	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs7851133	21836327	T	226	0,899	0,28	0,5194	1,557	0,7045	9	rs7851133	21836327	T	528	0,9347	0,2138	0,61	1,421	0,752
9	rs10511746	24776843	G	226	1,341	0,3563	0,6668	2,696	0,4106	9	rs10511746	24776843	G	528	0,7503	0,2623	0,45	1,255	0,2735
9	rs1885379	27262426	A	226	0,717	0,3429	0,3663	1,404	0,3323	9	rs1885379	27262426	A	528	1,015	0,285	0,58	1,775	0,9579
9	rs10968433	28271691	C	225	0,773	0,2697	0,4555	1,311	0,3391	9	rs10968433	28271691	C	528	0,913	0,1974	0,62	1,344	0,6448
9	rs10118531	31424342	G	226	0,981	0,3118	0,5322	1,807	0,9499	9	rs10118531	31424342	G	528	1,07	0,2289	0,68	1,676	0,7675
9	rs7864619	31438964	T	226	1,051	0,3374	0,5427	2,037	0,8817	9	rs7864619	31438964	T	528	0,9828	0,2425	0,61	1,581	0,9431
9	rs4745058	72950910	C	225	1,245	0,2676	0,7368	2,103	0,4132	9	rs4745058	72950910	C	528	1,393	0,2172	0,91	2,132	0,1269
9	rs1332037	82478031	T	226	0,917	0,31	0,4993	1,683	0,7789	9	rs1332037	82478031	T	528	1,047	0,264	0,62	1,756	0,8632
9	rs11139400	83563029	A	224	0,832	0,2646	0,4955	1,398	0,4876	9	rs11139400	83563029	A	527	0,8875	0,1933	0,61	1,296	0,5372
9	rs7034023	84489147	T	176	NA	NA	NA	NA	NA	9	rs7034023	84489147	T	192	NA	NA	NA	NA	NA
9	rs10868506	88735780	A	226	1,354	0,2499	0,8298	2,21	0,225	9	rs10868506	88735780	A	528	1,007	0,1788	0,71	1,43	0,9683
9	rs10908931	91295097	T	226	1,024	0,3374	0,5283	1,983	0,9451	9	rs10908931	91295097	T	528	0,9097	0,2384	0,57	1,451	0,6914
9	rs10429497	91401682	A	226	1,154	0,2921	0,6511	2,046	0,6232	9	rs10429497	91401682	A	528	1,269	0,2366	0,8	2,018	0,3143
9	rs10821326	96059092	G	220	1,231	0,2708	0,724	2,093	0,443	9	rs10821326	96059092	G	525	0,7991	0,2027	0,54	1,189	0,2687
9	rs10820132	104112737	G	226	0,865	0,3822	0,4088	1,829	0,7035	9	rs10820132	104112737	G	528	0,7265	0,2733	0,43	1,241	0,2424
9	rs4149313	106626574	C	226	0,817	0,3323	0,4261	1,568	0,544	9	rs4149313	106626574	C	528	0,8056	0,2468	0,5	1,307	0,3811
9	rs10980526	112488443	A	226	0,717	0,2836	0,4115	1,251	0,2414	9	rs10980526	112488443	A	526	0,5352	0,2218	0,35	0,8266	0,00482
9	rs523299	112600289	T	226	0,865	0,2697	0,5097	1,467	0,5902	9	rs523299	112600289	T	528	0,6671	0,229	0,43	1,045	0,07712
9	rs4842221	137142739	G	225	1,323	0,3039	0,7295	2,4	0,3566	9	rs4842221	137142739	G	528	1,558	0,2867	0,89	2,732	0,1222
10	rs11251505	2808320	A	226	0,805	0,2366	0,506	1,279	0,3581	10	rs11251505	2808320	A	528	0,8109	0,1886	0,56	1,173	0,2663
10	rs12774861	15734557	A	226	0,461	0,4146	0,2047	1,04	0,06204	10	rs12774861	15734557	A	527	1,096	0,3183	0,59	2,046	0,7731
10	rs7094316	16804700	C	226	0,899	0,2472	0,554	1,46	0,6681	10	rs7094316	16804700	C	528	0,8388	0,1999	0,57	1,241	0,3793
10	rs2448111	27061012	C	226	0,809	0,3289	0,4248	1,542	0,5204	10	rs2448111	27061012	C	528	1,338	0,2686	0,79	2,265	0,2783
10	rs1773883	29224000	G	226	1,304	0,2704	0,7676	2,216	0,3262	10	rs1773883	29224000	G	528	0,9837	0,2029	0,66	1,464	0,9354
10	rs1887531	32616930	C	226	1,185	0,2714	0,6962	2,017	0,5315	10	rs1887531	32616930	C	528	1,174	0,2172	0,77	1,796	0,4611
10	rs6479969	52570009	C	225	0,809	0,2834	0,464	1,409	0,4537	10	rs6479969	52570009	C	528	0,8248	0,2025	0,55	1,227	0,3414
10	rs1149782	53808502	A	226	0,688	0,2431	0,4271	1,108	0,1236	10	rs1149782	53808502	A	528	1,036	0,1831	0,72	1,484	0,8454
10	rs1900455	55266508	G	226	0,954	0,2496	0,585	1,556	0,8506	10	rs1900455	55266508	G	528	0,9684	0,1861	0,67	1,395	0,863
10	rs3902590	56288058	G	224	1,188	0,2745	0,6937	2,035	0,5303	10	rs3902590	56288058	G	518	1,333	0,2438	0,83	2,15	0,2384
10	rs1598178	56365890	C	226	1,808	0,3177	0,97	3,37	0,06232	10	rs1598178	56365890	C	528	1,181	0,3055	0,65	2,149	0,5863
10	rs1664256	61301422	T	226	0,583	0,2555	0,3534	0,9621	0,03476	10	rs1664256	61301422	T	527	1,447	0,1945	0,99	2,118	0,05759
10	rs1911347	67934190	A	226	0,798	0,2968	0,4457	1,427	0,446	10	rs1911347	67934190	A	528	0,6274	0,2375	0,39	0,9994	0,0497

10	rs10999657	72494462	C	226	1,221	0,2723	0,7162	2,083	0,4628	10	rs10999657	72494462	C	528	0,8653	0,2084	0,58	1,302	0,4876
10	rs11001808	77963858	C	226	1,225	0,2662	0,7272	2,065	0,4453	10	rs11001808	77963858	C	528	1,115	0,1953	0,76	1,634	0,5781
10	rs17100087	84203231	G	226	1,112	0,2843	0,6367	1,941	0,7097	10	rs17100087	84203231	G	528	0,79	0,2071	0,53	1,186	0,2552
10	rs11193639	109461372	G	226	0,862	0,2925	0,4857	1,529	0,6107	10	rs11193639	109461372	G	528	0,8537	0,2273	0,55	1,333	0,4864
10	rs2420789	122343706	C	222	1,119	0,2442	0,6934	1,806	0,6451	10	rs2420789	122343706	C	526	1,066	0,1857	0,74	1,535	0,7291
10	rs10444045	122865436	C	226	1,096	0,2894	0,6214	1,932	0,752	10	rs10444045	122865436	C	528	0,8804	0,2667	0,52	1,485	0,6328
10	rs10765099	129132505	A	226	1,152	0,2542	0,6997	1,895	0,5786	10	rs10765099	129132505	A	527	1,006	0,1835	0,7	1,441	0,9748
10	rs2094742	133734748	T	226	0,788	0,2502	0,4824	1,286	0,3403	10	rs2094742	133734748	T	526	0,845	0,1911	0,58	1,229	0,3779
10	rs2474334	134007029	C	225	0,848	0,2694	0,5002	1,438	0,5406	10	rs2474334	134007029	C	526	1,001	0,2045	0,67	1,494	0,997
11	rs10742353	4622748	G	226	0,845	0,2558	0,5119	1,395	0,5107	11	rs10742353	4622748	A	528	1,025	0,1856	0,71	1,475	0,894
11	rs12273277	4849608	A	226	1,256	0,2434	0,7796	2,024	0,3486	11	rs12273277	4849608	A	528	0,82	0,1846	0,57	1,177	0,2823
11	rs17330155	4868350	G	226	1,221	0,2425	0,7593	1,964	0,4097	11	rs17330155	4868350	G	528	0,8324	0,1862	0,58	1,199	0,3246
11	rs897109	8325868	A	226	0,663	0,2772	0,385	1,141	0,1381	11	rs897109	8325868	A	527	0,9457	0,2069	0,63	1,419	0,7872
11	rs10766393	17361228	A	226	1,248	0,2557	0,7558	2,059	0,3871	11	rs10766393	17361228	A	528	1,296	0,2141	0,85	1,971	0,2264
11	rs7129522	20514111	T	226	1,383	0,281	0,7975	2,4	0,2481	11	rs7129522	20514111	T	526	0,8741	0,2168	0,57	1,337	0,5347
11	rs10766702	20573525	C	225	0,955	0,2656	0,5676	1,608	0,8634	11	rs10766702	20573525	C	528	0,9267	0,2041	0,62	1,383	0,7091
11	rs10833902	22991769	T	226	0,909	0,2837	0,521	1,584	0,7352	11	rs10833902	22991769	T	528	0,7428	0,21	0,49	1,121	0,1567
11	rs11026959	23045351	G	226	0,809	0,2917	0,4566	1,433	0,4668	11	rs11026959	23045351	G	528	0,7338	0,2102	0,49	1,108	0,141
11	rs273568	30873633	G	226	1,595	0,42	0,7004	3,633	0,2662	11	rs273568	30873633	G	528	0,7553	0,2772	0,44	1,3	0,3114
11	rs1508535	42370100	T	226	1,453	0,2497	0,891	2,371	0,1342	11	rs1508535	42370100	T	528	0,8144	0,1946	0,56	1,193	0,2914
11	rs12274522	59421239	G	226	0,528	0,297	0,2952	0,9456	0,03168	11	rs12274522	59421239	G	528	0,8636	0,2132	0,57	1,312	0,4917
11	rs7928792	61455064	G	226	0,746	0,2458	0,461	1,208	0,234	11	rs7928792	61455064	G	528	0,7202	0,1951	0,49	1,056	0,0925
11	rs553664	74682857	A	226	1,176	0,2147	0,7721	1,792	0,4499	11	rs553664	74682857	A	527	1,501	0,1966	1,02	2,207	0,03885
11	rs664961	81387538	T	226	0,908	0,2412	0,566	1,457	0,6894	11	rs664961	81387538	T	528	1,003	0,1857	0,7	1,443	0,9872
11	rs1399618	83629933	G	226	0,71	0,3108	0,3862	1,306	0,2708	11	rs1399618	83629933	G	528	1,063	0,2289	0,68	1,665	0,7899
11	rs10501846	95592312	G	226	0,857	0,2888	0,4864	1,509	0,5927	11	rs10501846	95592312	G	528	1,233	0,2757	0,72	2,117	0,4472
11	rs10501898	98413115	A	226	0,723	0,299	0,4021	1,298	0,2773	11	rs10501898	98413115	A	528	1,043	0,219	0,68	1,602	0,8488
11	rs770572	99388908	C	226	1,176	0,2631	0,702	1,969	0,5385	11	rs770572	99388908	C	528	1,069	0,2103	0,71	1,615	0,75
11	rs10895974	105895806	T	226	1,025	0,2533	0,6241	1,685	0,9213	11	rs10895974	105895806	T	528	1,425	0,1877	0,99	2,059	0,05898
11	rs10790800	125767848	G	226	0,982	0,2528	0,5982	1,612	0,9422	11	rs10790800	125767848	G	528	1,12	0,2043	0,75	1,672	0,5789
11	rs4616048	128648441	C	226	0,898	0,2413	0,5594	1,44	0,6545	11	rs4616048	128648441	C	528	0,9131	0,1803	0,64	1,3	0,6139
11	rs11221659	128687936	G	226	0,792	0,343	0,4042	1,55	0,4956	11	rs11221659	128687936	G	528	1,081	0,2969	0,6	1,934	0,7934
11	rs11606886	133962355	T	226	1,144	0,2592	0,6886	1,902	0,6027	11	rs11606886	133962355	T	527	0,9281	0,2118	0,61	1,406	0,7245
12	rs10842447	25070791	C	226	1,487	0,2717	0,8728	2,532	0,1444	12	rs10842447	25070791	C	528	0,9954	0,194	0,68	1,456	0,9812
12	rs33151	30873245	G	226	0,756	0,2737	0,442	1,292	0,3062	12	rs33151	30873245	G	528	0,954	0,1994	0,65	1,41	0,8134
12	rs1461567	42450956	A	226	0,976	0,2726	0,5719	1,665	0,9284	12	rs1461567	42450956	A	528	1,092	0,2194	0,71	1,679	0,6868
12	rs7958336	44287191	A	225	0,903	0,2492	0,5539	1,471	0,6812	12	rs7958336	44287191	A	528	0,8356	0,1983	0,57	1,233	0,3652
12	rs4761933	51235142	T	225	1,156	0,2353	0,729	1,834	0,5374	12	rs4761933	51235142	T	517	1,302	0,1954	0,89	1,91	0,1765
12	rs924070	53321175	A	226	1,038	0,2718	0,6092	1,768	0,8914	12	rs924070	53321175	A	528	0,9786	0,2017	0,66	1,453	0,9146
12	rs2870953	66830897	A	226	1,362	0,2678	0,8057	2,302	0,2488	12	rs2870953	66830897	A	528	0,7354	0,1864	0,51	1,06	0,09926
12	rs7962276	74310581	G	195	0,812	0,3628	0,399	1,654	0,567	12	rs7962276	74310581	G	492	1,19	0,2278	0,76	1,859	0,4462
12	rs11114402	79242057	C	226	1,211	0,2965	0,677	2,165	0,5194	12	rs11114402	79242057	C	528	1,199	0,2439	0,74	1,934	0,4567
12	rs7312569	79271340	G	226	1,211	0,2965	0,677	2,165	0,5194	12	rs7312569	79271340	G	528	1,199	0,2439	0,74	1,934	0,4567
12	rs4762519	94409721	C	223	1,347	0,2944	0,7562	2,398	0,3121	12	rs4762519	94409721	C	528	0,8538	0,2005	0,58	1,265	0,4304
12	rs4762359	96031673	T	226	0,609	0,2305	0,3874	0,9562	0,03123	12	rs4762359	96031673	T	528	1,082	0,1845	0,75	1,554	0,668
12	rs10860323	97240126	G	226	1,032	0,27	0,6082	1,753	0,9058	12	rs10860323	97240126	G	528	0,9583	0,2104	0,63	1,448	0,8397
12	rs1607688	102111864	G	225	0,855	0,2364	0,5378	1,359	0,5069	12	rs1607688	102111864	G	528	0,868	0,1918	0,6	1,264	0,4603
12	rs7138452	125710244	A	226	0,9	0,2794	0,5205	1,556	0,7061	12	rs7138452	125710244	A	528	1,057	0,2442	0,66	1,706	0,8195
13	rs9506637	20696446	G	226	1,087	0,2507	0,6647	1,776	0,7407	13	rs9506637	20696446	G	528	1,399	0,209	0,93	2,107	0,1082

13	rs12429957	21381744	A	225	1,589	0,3355	0,8235	3,067	0,1673	13	rs12429957	21381744	A	528	0,7413	0,2375	0,47	1,181	0,2076
13	rs4601890	28910185	G	226	0,738	0,2854	0,422	1,291	0,2875	13	rs4601890	28910185	G	528	1,175	0,2078	0,78	1,765	0,4379
13	rs500717	29563459	A	200	0,704	0,2965	0,3939	1,259	0,2369	13	rs500717	29563459	A	341	0,9	0,2471	0,55	1,461	0,6697
13	rs2025238	36188340	A	176	NA	NA	NA	NA	NA	13	rs2025238	36188340	A	191	NA	NA	NA	NA	NA
13	rs9315746	39433136	T	226	1,586	0,279	0,9182	2,741	0,09812	13	rs9315746	39433136	T	528	1,218	0,188	0,84	1,76	0,2948
13	rs4245340	46147861	A	218	1,247	0,2462	0,7697	2,021	0,3697	13	rs4245340	46147861	A	474	1,107	0,1955	0,75	1,624	0,6026
13	rs4883857	69555675	A	226	0,645	0,2908	0,365	1,141	0,1321	13	rs4883857	69555675	A	528	0,9255	0,2201	0,6	1,425	0,725
13	rs12870065	74924284	T	224	0,929	0,3321	0,4846	1,781	0,8243	13	rs12870065	74924284	T	524	1,017	0,2744	0,59	1,741	0,9508
13	rs12427799	75367473	T	226	0,771	0,2667	0,457	1,3	0,3286	13	rs12427799	75367473	T	528	1,133	0,1769	0,8	1,602	0,4817
13	rs2026165	81779410	A	226	1,852	0,3125	1,004	3,416	0,04869	13	rs2026165	81779410	A	528	1,392	0,2405	0,87	2,23	0,1691
13	rs12874183	82191569	A	226	1,067	0,272	0,626	1,818	0,8123	13	rs12874183	82191569	A	528	1,019	0,2273	0,65	1,591	0,9327
13	rs2497410	84746002	T	226	1,32	0,2706	0,7768	2,244	0,3045	13	rs2497410	84746002	T	528	0,9315	0,2015	0,63	1,383	0,7247
13	rs9522473	88689149	G	226	0,95	0,3036	0,5238	1,722	0,8646	13	rs9522473	88689149	G	527	2,061	0,2746	1,2	3,53	0,00846
13	rs11841652	93767797	C	226	0,578	0,2534	0,3517	0,9497	0,03049	13	rs11841652	93767797	C	527	0,8171	0,194	0,56	1,195	0,2978
13	rs2183093	98295761	T	226	0,689	0,2861	0,393	1,206	0,1922	13	rs2183093	98295761	T	528	1,371	0,2168	0,9	2,097	0,1453
13	rs4238226	100372469	A	223	1,226	0,2721	0,7193	2,09	0,4537	13	rs4238226	100372469	A	497	1,129	0,2054	0,75	1,688	0,5548
13	rs584269	102157899	G	226	1,346	0,2858	0,7687	2,357	0,2985	13	rs584269	102157899	G	528	0,9382	0,2128	0,62	1,424	0,7645
13	rs1856983	103176349	C	226	0,795	0,2457	0,4913	1,287	0,3511	13	rs1856983	103176349	C	528	0,9594	0,1969	0,65	1,411	0,8333
13	rs2769877	106580716	G	226	1,216	0,3153	0,6558	2,257	0,5342	13	rs2769877	106580716	G	528	0,9685	0,2429	0,6	1,559	0,8953
13	rs9301328	108300666	A	226	1,143	0,2432	0,7097	1,841	0,5822	13	rs9301328	108300666	A	528	0,9379	0,2032	0,63	1,397	0,7525
13	rs9555714	109949960	G	226	1,207	0,253	0,7351	1,982	0,4572	13	rs9555714	109949960	G	528	0,7486	0,1934	0,51	1,094	0,1343
14	rs10498269	20087258	T	226	1,155	0,2391	0,723	1,846	0,5462	14	rs10498269	20087258	T	528	1,056	0,1825	0,74	1,511	0,7636
14	rs970014	20292766	C	225	0,837	0,2569	0,5058	1,385	0,4884	14	rs970014	20292766	C	527	0,6595	0,2061	0,44	0,9878	0,04343
14	rs227003	22069902	T	226	0,592	0,2508	0,3624	0,9686	0,03687	14	rs227003	22069902	T	527	0,9737	0,1922	0,67	1,419	0,8897
14	rs10132674	31442247	A	224	1,786	0,297	0,9976	3,196	0,05096	14	rs10132674	31442247	A	526	0,9135	0,2202	0,59	1,407	0,6813
14	rs2341883	55054765	G	226	0,655	0,2542	0,3982	1,078	0,09637	14	rs2341883	55054765	G	527	0,7217	0,1964	0,49	1,061	0,09678
14	rs860324	56418675	G	226	1,058	0,2511	0,6467	1,73	0,8228	14	rs860324	56418675	G	527	0,8639	0,197	0,59	1,271	0,4577
14	rs390316	77666640	A	226	0,917	0,2241	0,5911	1,423	0,6992	14	rs390316	77666640	A	527	1,091	0,1895	0,75	1,581	0,6471
14	rs12435170	83525308	C	226	1,553	0,3138	0,8393	2,872	0,161	14	rs12435170	83525308	C	528	1,196	0,2207	0,78	1,843	0,4174
14	rs2819820	84291919	A	226	0,78	0,2764	0,4536	1,34	0,3682	14	rs2819820	84291919	A	528	1,34	0,235	0,85	2,124	0,2133
14	rs1294526	89992253	A	226	0,814	0,2726	0,4771	1,389	0,4504	14	rs1294526	89992253	A	528	1,449	0,2351	0,91	2,297	0,1148
14	rs1704644	91145530	G	226	1,035	0,2684	0,6114	1,751	0,8988	14	rs1704644	91145530	G	528	0,8514	0,2035	0,57	1,269	0,4294
14	rs1269096	98672872	T	226	0,768	0,2651	0,4569	1,292	0,3199	14	rs1269096	98672872	T	528	0,9086	0,1919	0,62	1,324	0,6176
15	rs12442570	23328350	C	226	0,788	0,3242	0,4176	1,488	0,4634	15	rs12442570	23328350	C	528	0,8511	0,2505	0,52	1,391	0,5198
15	rs3930739	25713937	T	226	1,753	0,2596	1,054	2,916	0,03053	15	rs3930739	25713937	T	528	1,032	0,1939	0,71	1,509	0,8704
15	rs6493215	28748073	C	226	1,194	0,2448	0,7389	1,929	0,4692	15	rs6493215	28748073	C	527	0,8251	0,1849	0,57	1,186	0,2985
15	rs17692507	37376538	G	226	0,913	0,2521	0,5569	1,496	0,7174	15	rs17692507	37376538	A	528	0,9263	0,196	0,63	1,36	0,6962
15	rs1554521	43451481	A	226	1,032	0,2681	0,6103	1,746	0,9061	15	rs1554521	43451481	A	528	0,8058	0,1996	0,54	1,192	0,2795
15	rs1995620	46753655	G	226	1,003	0,2633	0,5988	1,681	0,99	15	rs1995620	46753655	G	526	0,9777	0,2207	0,63	1,507	0,9185
15	rs558290	53714990	T	226	0,917	0,2401	0,573	1,468	0,719	15	rs558290	53714990	T	528	0,6831	0,1949	0,47	1,001	0,05049
15	rs7174474	57481797	A	226	1,424	0,2904	0,8063	2,517	0,2231	15	rs7174474	57481797	A	528	0,6446	0,1994	0,44	0,9527	0,0276
15	rs4374136	82436011	C	226	0,897	0,2985	0,4996	1,61	0,7153	15	rs4374136	82436011	C	528	1,028	0,2118	0,68	1,557	0,8963
15	rs10520583	83639906	A	226	0,775	0,2515	0,4735	1,269	0,3114	15	rs10520583	83639906	A	528	0,9475	0,1917	0,65	1,38	0,7784
15	rs896615	85113725	A	226	1,439	0,2536	0,8756	2,366	0,151	15	rs896615	85113725	A	528	1,072	0,186	0,74	1,543	0,71
15	rs4965895	96728865	T	226	1,054	0,2456	0,6515	1,706	0,8293	15	rs4965895	96728865	T	528	0,9111	0,1842	0,64	1,307	0,613
15	rs1670262	97414876	A	226	0,942	0,2822	0,542	1,638	0,8333	15	rs1670262	97414876	A	525	0,9477	0,2071	0,63	1,422	0,7952
16	rs8051751	7128324	G	226	0,907	0,2345	0,5726	1,436	0,6763	16	rs8051751	7128324	G	527	0,9654	0,1908	0,66	1,403	0,8537
16	rs17546809	9552925	A	226	0,802	0,245	0,4963	1,297	0,3684	16	rs17546809	9552925	A	527	0,9273	0,1873	0,64	1,339	0,6871
16	rs9931937	9579599	A	226	1,65	0,2942	0,927	2,937	0,08871	16	rs9931937	9579599	A	527	1,268	0,251	0,78	2,074	0,3435

16	rs889811	12412970	T	225	1,883	0,2705	1,108	3,2	0,01933	16	rs889811	12412970	T	528	0,7212	0,1909	0,5	1,048	0,08685
16	rs174828	24035866	A	226	0,933	0,2351	0,5884	1,479	0,7679	16	rs174828	24035866	A	528	0,8297	0,1904	0,57	1,205	0,3268
16	rs1423076	26435032	C	226	0,885	0,3146	0,4776	1,64	0,6976	16	rs1423076	26435032	C	527	1,107	0,2392	0,69	1,769	0,6714
16	rs11649294	48648836	C	226	1,451	0,2955	0,8128	2,589	0,2081	16	rs11649294	48648836	C	528	0,9122	0,2158	0,6	1,392	0,6703
16	rs2647979	50180936	G	226	0,657	0,2689	0,3876	1,112	0,1176	16	rs2647979	50180936	G	528	0,7793	0,2117	0,51	1,18	0,2388
16	rs7189322	50699839	T	226	0,784	0,2794	0,4536	1,356	0,3842	16	rs7189322	50699839	T	526	1,398	0,2344	0,88	2,213	0,1531
16	rs8045224	53593189	T	226	1,281	0,3593	0,6334	2,59	0,4909	16	rs8045224	53593189	T	528	1,053	0,2587	0,63	1,749	0,8405
16	rs7195655	78506849	C	226	0,591	0,2545	0,3588	0,9729	0,03864	16	rs7195655	78506849	C	528	1,488	0,1982	1,01	2,194	0,04511
16	rs13333159	80125565	G	226	1,638	0,2747	0,9562	2,807	0,07232	16	rs13333159	80125565	G	528	0,9142	0,2148	0,6	1,393	0,6762
17	rs1549333	9183884	C	226	1,208	0,3229	0,6416	2,275	0,5583	17	rs1549333	9183884	C	528	0,8	0,2528	0,49	1,313	0,3773
17	rs7221396	12756048	A	226	1,529	0,2603	0,9179	2,546	0,1029	17	rs7221396	12756048	A	527	0,9503	0,1912	0,65	1,382	0,7898
17	rs17707404	14568034	C	226	1,049	0,2328	0,6649	1,656	0,8361	17	rs17707404	14568034	C	528	1,015	0,1846	0,71	1,457	0,9367
17	rs9897794	25320453	T	226	0,999	0,2381	0,6265	1,594	0,9974	17	rs9897794	25320453	G	528	1,024	0,1859	0,71	1,474	0,8973
17	rs16967818	28341811	G	226	1,117	0,2864	0,6371	1,958	0,6998	17	rs16967818	28341811	G	527	1,265	0,2316	0,8	1,992	0,3099
17	rs17628255	40304977	A	226	0,578	0,3868	0,271	1,234	0,1569	17	rs17628255	40304977	A	528	0,887	0,2775	0,51	1,528	0,6657
17	rs16947438	59500230	T	226	1,554	0,3211	0,8283	2,916	0,1697	17	rs16947438	59500230	T	528	1,28	0,2632	0,76	2,144	0,3483
17	rs2024272	61299577	C	226	1,381	0,2687	0,8158	2,339	0,2293	17	rs2024272	61299577	C	528	1,168	0,2114	0,77	1,767	0,4638
17	rs8080460	66980486	C	226	0,987	0,3118	0,5354	1,818	0,9654	17	rs8080460	66980486	C	527	1,37	0,2531	0,83	2,25	0,2133
18	rs7240747	2292770	C	226	1,002	0,2393	0,627	1,602	0,9929	18	rs7240747	2292770	T	527	1,031	0,1943	0,7	1,508	0,8765
18	rs9303974	5208470	C	226	0,562	0,3049	0,3091	1,021	0,05857	18	rs9303974	5208470	C	528	1,208	0,2541	0,73	1,988	0,4571
18	rs11664013	12572788	T	176	NA	NA	NA	NA	NA	18	rs11664013	12572788	T	192	NA	NA	NA	NA	NA
18	rs178003	18338754	A	226	1,2	0,2585	0,7229	1,991	0,4811	18	rs178003	18338754	A	528	1,007	0,1811	0,71	1,436	0,9692
18	rs6508337	20714038	G	226	0,61	0,3234	0,3234	1,149	0,1259	18	rs6508337	20714038	G	528	1,029	0,2407	0,64	1,65	0,9043
18	rs323299	32922145	T	226	0,953	0,247	0,5871	1,546	0,8442	18	rs323299	32922145	T	528	0,805	0,1895	0,56	1,167	0,2525
18	rs1144077	48334489	T	226	0,862	0,2725	0,5053	1,47	0,5859	18	rs1144077	48334489	T	528	1,036	0,2269	0,66	1,616	0,8757
18	rs1787479	52814203	C	226	1,096	0,2519	0,6687	1,795	0,7166	18	rs1787479	52814203	C	528	1,172	0,1972	0,8	1,725	0,4218
18	rs7228239	53591757	C	226	1,406	0,2607	0,8436	2,344	0,1909	18	rs7228239	53591757	C	528	0,9174	0,1888	0,63	1,328	0,6478
18	rs8092640	59204857	A	225	0,639	0,2855	0,365	1,118	0,1163	18	rs8092640	59204857	A	527	1,137	0,2194	0,74	1,747	0,5598
18	rs8092443	66293394	A	226	1,254	0,3049	0,6898	2,279	0,4582	18	rs8092443	66293394	A	528	1,096	0,2836	0,63	1,911	0,7457
20	rs6117745	7213069	G	226	1,056	0,2657	0,6274	1,778	0,8371	20	rs6117745	7213069	G	528	0,9346	0,1913	0,64	1,36	0,7236
20	rs4299396	8863315	T	226	1,155	0,2548	0,7012	1,903	0,5711	20	rs4299396	8863315	T	528	0,5815	0,2151	0,38	0,8865	0,01174
20	rs221667	10341145	G	226	1,074	0,2679	0,6354	1,816	0,7891	20	rs221667	10341145	G	527	1,418	0,2333	0,9	2,241	0,1341
20	rs1076052	13235505	T	226	0,98	0,2423	0,6096	1,576	0,9342	20	rs1076052	13235505	T	528	1,407	0,1938	0,96	2,057	0,07813
20	rs432017	37695069	A	226	0,755	0,2475	0,4646	1,226	0,2556	20	rs432017	37695069	A	528	1,125	0,2162	0,74	1,719	0,5857
20	rs4558646	49896477	G	225	0,953	0,2661	0,5658	1,606	0,857	20	rs4558646	49896477	G	528	0,8853	0,1934	0,61	1,293	0,5286
20	rs6068144	50391997	G	226	0,873	0,2691	0,5153	1,479	0,6139	20	rs6068144	50391997	G	528	0,9074	0,2107	0,6	1,372	0,6449
21	rs9979231	21399144	G	226	1,092	0,2874	0,6219	1,919	0,7584	21	rs9979231	21399144	G	528	0,7803	0,2213	0,51	1,204	0,2622
21	rs2830050	26386141	A	226	2,287	0,3059	1,256	4,165	0,00686	21	rs2830050	26386141	A	528	0,9544	0,2044	0,64	1,425	0,8192
21	rs2837573	40631724	A	226	0,703	0,4359	0,2993	1,652	0,4193	21	rs2837573	40631724	A	528	1,055	0,3149	0,57	1,955	0,8651
21	rs9974272	41443581	G	226	0,824	0,3047	0,4532	1,496	0,5239	21	rs9974272	41443581	G	524	0,8325	0,2279	0,53	1,301	0,4214
21	rs6586246	41960777	G	226	1,339	0,3664	0,653	2,746	0,4254	21	rs6586246	41960777	G	528	1,2	0,3199	0,64	2,246	0,5693
21	rs9637287	42028232	C	226	1,522	0,245	0,9418	2,46	0,08634	21	rs9637287	42028232	C	527	1,43	0,2018	0,96	2,124	0,07638
21	rs2839489	42662595	G	226	0,817	0,2489	0,5018	1,331	0,4179	21	rs2839489	42662595	G	528	1,488	0,2059	0,99	2,227	0,05365
21	rs4818794	45918575	T	223	1,203	0,2537	0,7318	1,978	0,4662	21	rs4818794	45918575	T	521	0,9867	0,2069	0,66	1,48	0,9485
22	rs13056862	19480012	A	226	1,4	0,25	0,8579	2,286	0,178	22	rs13056862	19480012	A	528	0,8663	0,1912	0,6	1,26	0,4526
22	rs133252	24137004	T	221	0,917	0,2853	0,5243	1,604	0,7618	22	rs133252	24137004	T	517	1,455	0,2646	0,87	2,443	0,1565
22	rs17334288	25673439	T	226	0,961	0,3442	0,4896	1,887	0,9084	22	rs17334288	25673439	T	528	1,38	0,2789	0,8	2,384	0,248
22	rs9609297	30223731	A	226	1,115	0,2939	0,627	1,984	0,7101	22	rs9609297	30223731	A	528	1,589	0,2473	0,98	2,579	0,06128
22	rs6008329	46479668	C	226	1,132	0,3613	0,5577	2,298	0,7312	22	rs6008329	46479668	C	528	1,171	0,2703	0,69	1,988	0,5599

8) AGRADECIMIENTOS.

Quiero acabar este trabajo dedicando unas palabras de agradecimiento a todas las personas sin las cuales no habría sido posible su realización.

En primer lugar a mis directores Antonio Grilo Reina y a María Eugenia Sáez Goñi; a Antonio por haberme animado a hacer esta tesis y haberme estimulado continuamente a seguir avanzando. Sus conocimientos y experiencia me han aportado grandes valores para la realización de este trabajo. A María Eugenia por adentrarme en el mundo de la genética, por el tiempo que con paciencia me ha dedicado y por sus consejos y explicaciones para que fuera posible esta tesis doctoral.

A todo el personal: médicos y enfermeros del servicio de medicina interna del hospital de Valme por su ayuda desinteresada haciendo posible este trabajo.

A las personas del servicio de Medicina interna del hospital Infanta Elena, con las que trabajo actualmente, por haber estado a mi lado durante la realización de este trabajo.

A los pacientes e investigadores de los estudios Segovia y VIVA y en particular al profesor Manuel Serrano-Ríos, así como a los de los estudios Framingham, ARIC, MESA y al Instituto de Salud Americano (NIH) a través de cuyo repositorio internacional dbGAP hemos tenido acceso a los datos genéticos y fenotípicos de estos tres estudios internacionales.

Al laboratorio de Biología molecular Neocodex de Sevilla que nos ha proporcionado los medios necesarios para la realización de este proyecto.

A todas las personas que me han dado aliento en los momentos duros.

A mi familia por haberme apoyado cuando lo necesitaba.

