

Nutrigenética: una nueva oportunidad para la oficina de farmacia

M. Hernández Ruiz de Eguilaz^a, F.I. Milagro^{a,b}, R. San Cristóbal^a,
M. Cuervo^a, A. Ibáñez^a, J.A. Martínez^{a,b}

^aDepartamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Universidad de Navarra
^bCentro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBn).
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

«La nutrigenética es la ciencia que estudia las interacciones entre los genes y los nutrientes, y su objetivo es elaborar medidas preventivas para diversas patologías por medio de la dieta»

La determinación del tipo de alimentación más adecuada para cada individuo en función de su secuencia genética es uno de los campos en los que más se está avanzando en los últimos años en relación con el mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades. La herencia participa en la regulación metabólica y en la respuesta nutricional, así como en la predisposición frente a determinadas enfermedades. De hecho, son numerosos los estudios que investigan las interacciones entre genes y nutrientes, contribuyendo así al desarrollo de la nutrición personalizada. En este sentido, la nutrigenética es la ciencia que estudia las interacciones entre los genes y los nutrientes, y

su objetivo es elaborar medidas preventivas para diversas patologías por medio de la dieta. De esta manera, las pruebas genéticas podrían convertirse en uno de los pilares fundamentales para la elaboración de recomendaciones dietéticas personalizadas.

En nutrición, la pirámide de los alimentos refleja las recomendaciones comunes para toda la sociedad, ideas de salud preventiva que hablan de raciones, de alimentos, etc., pero siempre desde una perspectiva poblacional. Este concepto, sin embargo, está evolucionando y ahora se sabe que la información genética de cada persona condiciona su estado nutricional y metabólico. En este sentido, en el siglo XXI se está evolucionando desde una nutrición exclusivamente comunitaria, que sigue siendo válida para determinados colectivos (niños, ancianos,



©Thinkstock

«Un ambiente adecuado y el respaldo de un profesional de confianza, como los proporcionados por el farmacéutico, pueden ser de gran ayuda para conseguir los objetivos propuestos con la dieta personalizada»

deportistas, embarazadas, etc.), a diseñar una nutrición personalizada, ya que cada individuo posee diferentes rasgos bioquímicos y metabólicos debido a sus características genéticas.

Este campo se encuentra todavía en desarrollo, aunque ya existen empresas que comercializan test genómicos relacionados con la nutrición. Estas pruebas permiten, en función de las variantes genéticas o polimorfismos de cada persona, caracterizar y detectar de manera temprana aquellos individuos con mayor susceptibilidad a sufrir trastornos asociados a la nutrición, y elaborar dietas tanto con fines preventivos como terapéuticos. Sin embargo, hay que ser cauto a la hora de elegir el análisis genético, ya que muchas de estas empresas ofrecen poco más que recomendaciones generales y distan mucho de ser completamente personalizadas, o bien diseñan dietas basadas en variantes genéticas insuficientemente estudiadas y con escasa evidencia científica.

Una dieta personalizada debe basarse en el conocimiento de los requerimientos nutricionales individualizados, a través de medidas antropométricas, bioquímicas y encuestas de estilos de vida y hábitos de consumo. Un análisis genético riguroso complementario puede conseguir un grado muy elevado de personalización de la dieta, que puede ser de gran ayuda a la hora de prevenir, mitigar o tratar muchas enfermedades crónicas. Así, algunos estudios proponen que entre un 40 y un 70% de la variación del fenotipo relacionado con la obesidad (peso corporal, adiposidad) estaría afectado por factores genéticos. De hecho, un elevado número de variantes genéticas pueden influir en el desarrollo de obesidad. En este sentido, uno de los principales genes relacionados con el desarrollo de la obesidad es el *FTO*. Sin embargo, siendo el gen con más evidencia en la obesidad, se estima que por sí mismo sólo influye en un 1% de la variación del peso corporal. Este ejemplo refleja la complejidad que conllevan los estudios nutrigenéticos (de interacción entre nutrición y genes), ya que existen un gran número de variantes genéticas involucradas en el desarrollo de una única patología, como es la obesidad, y se necesitan más estudios para aclarar la importancia de cada una y sus interacciones. Otras variantes genéticas parecen ejercer un

mayor efecto sobre el desarrollo de enfermedad. Por ejemplo, las personas que poseen una combinación particular de dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), la conocida como variante $\epsilon 4/\epsilon 4$, tienen un riesgo bastante mayor que el resto de la población de sufrir hipercolesterolemia (en especial niveles circulantes elevados de colesterol LDL) y enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, es necesario que dicho tratamiento dietético y conductual vaya acompañado de seguimiento. Un servicio nutrigenético de estas características no serviría de nada si no se encontrara respaldado por la figura de un profesional sanitario con conocimientos en nutrición que realizara un seguimiento de la dieta personalizada pautada al cliente y que, en estrecho contacto con él, pudiera modificar o reforzar aquellos aspectos que pudieran generar dudas o problemas.

Nutrigenética y nutrigenómica: nutrición personalizada

El desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la genética y la biología molecular, junto con los avances en el estudio de la nutrición, han permitido introducir el concepto de «genómica nutricional». La genómica nutricional estudia las interacciones entre los alimentos (y sus componentes) y el genoma de cada individuo, y su objetivo es adquirir los conocimientos que permitan valorar la predisposición a sufrir una enfermedad en relación con la alimentación y establecer así un tratamiento o una prevención nutricional basada en el genotipo individual. La genómica nutricional tiene un futuro muy prometedor y su desarrollo supondrá una herramienta de gran utilidad para la elaboración de dietas individualizadas, tanto terapéuticas como preventivas.

Las bases de la genómica nutricional son las siguientes:

- La dieta puede ser un factor de riesgo de diversas enfermedades.
- La dieta puede influir en mayor o menor grado sobre la salud o la enfermedad dependiendo de la constitución genética del individuo.
- Algunos genes regulados por la dieta pueden desempeñar un papel importante en determinadas enfermedades crónicas.

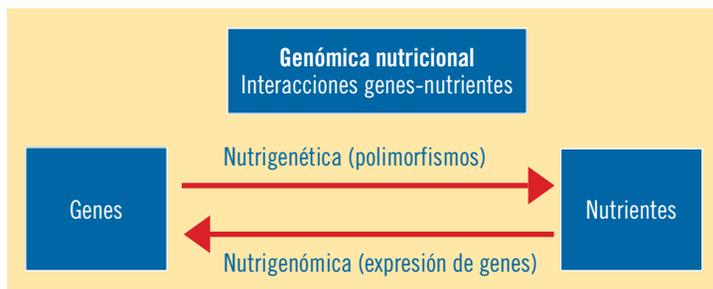


Figura 1. Interacciones entre genes y nutrientes en la nutrigenética (secuencia) y la nutrigenómica (expresión). Modificada de Gillies, 2003

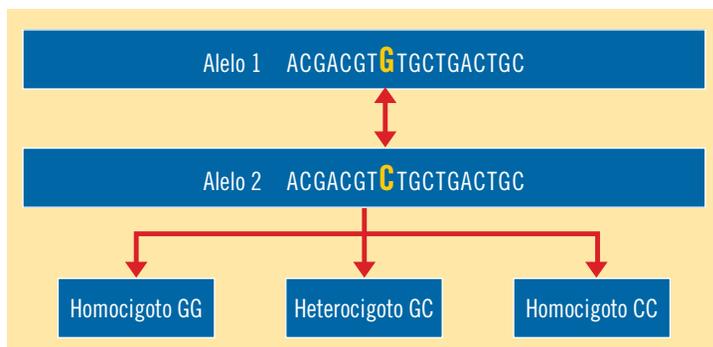


Figura 2. Ejemplo de polimorfismo o SNP con sus variantes homocigotas y heterocigota

- Hay acciones de los componentes de la dieta que pueden alterar la expresión de los genes.

En resumen, podría concluirse que una intervención dietética individualizada basada en las necesidades nutricionales, en la valoración del estado nutricional y en el genotipo es una herramienta muy útil para prevenir o tratar enfermedades crónicas. Dentro del concepto de genómica nutricional pueden utilizarse dos términos: la nutrigenética y la nutrigenómica (figura 1).

La nutrigenética es una ciencia aplicada que estudia el efecto de la presencia de diversas variantes genéticas en la interacción entre dieta y enfermedad. Esta ciencia trata de identificar y caracterizar los SNP asociados a las diferentes respuestas metabólicas frente a los nutrientes, así como generar recomendaciones nutricionales de acuerdo con el acervo genético de los consumidores. De este término nace la idea de «nutrición personalizada».

Por otro lado, la nutrigenómica es la ciencia que estudia el efecto molecular de los componentes de la dieta sobre la expresión de los genes (mRNA), y ayuda a comprender los

procesos fisiológicos que se producen en el organismo a raíz de la ingestión de alimentos y nutrientes concretos. Como consecuencia de la variabilidad genética existente entre los individuos, la respuesta metabólica individual a un determinado compuesto puede depender de la constitución genética.

Avances científicos y genes relacionados con la nutrición

La idea de identificar los patrones genéticos que predisponen o previenen el desarrollo de las enfermedades es muy atractiva. Las variantes genéticas más estudiadas en los seres humanos son los SNP (*single nucleotide polymorphisms*). Muchos de estos SNP afectan a la secuencia aminoacídica de las proteínas que produce nuestro organismo, afectando así a su función, o bien, si se encuentran en la región promotora de un gen, pueden modular su expresión. En cada una de nuestras células hay dos copias de cada cromosoma, una de origen materno y otra de origen paterno y, por lo tanto, hay también dos copias de cada gen y dos posibles formas alternativas de éste, lo que se denominan alelos. Así, por ejemplo, para un SNP caracterizado por el cambio de una C a una G existen tres posibles genotipos: homocigoto CC, homocigoto GG o heterocigoto CG (figura 2).

Como resultado de las diversas informaciones y herramientas desarrolladas en investigación genómica, nace la necesidad de desarrollar estrategias para identificar los genes asociados a enfermedades complejas, como son los estudios de asociación de genoma completo o GWAS (*genome-wide association studies*). Los GWAS analizan millones de SNP a lo largo de todo el genoma en miles de individuos. Gracias a este tipo de estudios, se han logrado identificar factores genéticos que predisponen el desarrollo de diversas enfermedades.

Por ejemplo, en relación con la obesidad, los GWAS han permitido identificar en menos de tres años 15 loci (localización exacta de un gen en un cromosoma), donde se ubican genes que participan en la regulación de la ingesta de alimentos y en la homeostasis energética como *FTO* (proteína asociada a la obesidad y la masa grasa) o *MC4R* (receptor de la melanocortina 4).

Tabla 1. Algunos genes que incluyen SNP cuyo alelo menor (el menos frecuente en la población) puede influir en el desarrollo (signo positivo) o prevención (magnitud negativa) de determinadas dislipemias, según un estudio GWAS

Gen	Magnitud del efecto del alelo menor (en unidades)	Dislipemia asociada
<i>SORT1</i>	-0,23	Niveles circulantes de colesterol LDL
<i>APOB</i>	-0,16	
<i>APOE</i>	0,29	
<i>LDLR</i>	-0,26	
<i>LPL</i>	0,23	Niveles circulantes de colesterol HDL
<i>CETP</i>	0,25	
<i>LIPC</i>	0,10	
<i>LIPG</i>	-0,14	
<i>LPL</i>	-0,25	Niveles circulantes de triglicéridos
<i>GCKR</i>	0,12	
<i>APOA5</i>	0,30	
<i>TRIB1</i>	-0,11	

Basada en Kathiresan et al., 2009.

«El desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la genética y la biología molecular, junto con los avances en el estudio de la nutrición, han permitido introducir el concepto de “genómica nutricional”»

Con respecto al riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, se han identificado genes relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas: apolipoproteínas, receptores de éstas, enzimas y proteínas de transferencia de lípidos. De todos los polimorfismos de las apolipoproteínas, quizá los más relevantes son los localizados en la apolipoproteína E (*APOE*), que han adquirido gran importancia en el estudio de la aterosclerosis dado el importante papel que esta proteína ejerce sobre los niveles de lípidos circulantes y el proceso aterosclerótico. La tabla 1 muestra los efectos, sobre diversos tipos de dislipemias, de algunos SNP identificados en un estudio de tipo GWAS realizado en 20.623 muestras.

Una de las principales aplicaciones de la nutrigenética es la de poder dar recomendaciones nutricionales que tengan en cuenta las interacciones entre SNP y nutrientes concretos. Sin embargo, el conocimiento en este campo no está tan desarrollado como en lo referente al papel predictivo que pueden tener determinados SNP para enfermedades concretas, mostrados en la tabla 1, ya que aún no se han llevado a cabo estudios de tipo GWAS en este sentido o se han hecho con muy pocos individuos. De hecho, muchos

test genéticos comercializados actualmente (tabla 2) incluyen SNP para los que no hay suficiente evidencia, y ése es un punto claramente mejorable.

Aplicaciones de la nutrigenética

Muchos estudios de investigación en nutrigenética se centran en la identificación de componentes bioactivos de la dieta, cuyos efectos en el individuo parecen depender de la secuencia genética. De hecho, cuanto mayor sea la información disponible en relación con los distintos genotipos, mayor será la capacidad de desarrollar alimentos funcionales que puedan ayudar en la prevención de diversas enfermedades. De este modo, las industrias alimentarias y farmacéuticas tienen una gran oportunidad, teniendo en cuenta el perfil genético de los consumidores, de utilizar estos componentes bioactivos para mejorar la salud con lo que se podrían denominar «alimentos nutrigenómicos».

Los análisis genéticos en relación con la nutrición pueden determinar la presencia de polimorfismos que predispongan a sufrir diversas enfermedades. De esta manera, se puede elaborar un informe personalizado que oriente sobre los alimentos más (o menos) indicados en función del perfil genético. Sin embargo, toda esta información debe ser tomada con cierta precaución. Muchos de estos test genéticos pueden crear confusión en el consumidor y originar falsas expectativas, ya que la información resultante en ocasiones no es del todo completa. Algunos de los puntos que todavía están en debate son identificar todos los SNP involucrados en la respuesta a la dieta o a nutrientes determinados, todas las interacciones entre genes y nutrientes, y si éstas son iguales cuando se tienen en cuenta otros factores como el sexo, la edad, el origen étnico, el nivel de actividad física y otros factores ambientales.

Una dieta personalizada pasa por analizar tanto los datos genotípicos (perfil genético) como fenotípicos (características físicas y análisis bioquímicos). Hasta el momento, las recomendaciones dietéticas se pautaban de forma genérica, teniendo en cuenta únicamente aspectos individuales como la edad, el sexo, la talla, el ejercicio físico y algunas variables bioquímicas. La genómica nutricional nace como un complemento para

Tabla 2. Características principales de algunos test nutrigenéticos comercializados en España

Compañía	Kit	Número de genes analizados	Número de SNP analizados	Información acerca de los SNP	Canal de venta/ realización de pruebas
Centro de Análisis Genéticos (CAGT)	Calidad de vida, test genético	10	17	Disponible en el catálogo de la web	Online/a domicilio o farmacias y centros asociados
	Obesidad. Grupo 1	4	5		
	Obesidad. Grupo 2	5	5		
	Obesidad. Grupo 3	4	4		
	Obesidad. Grupo 4	3	3		
	Obesidad. Grupo 5	4	4		
	Obesidad. Test genético completo	18	21		
	Obesidad. Test genético inicial	6	6		
Cinfa (Nature System)	Servicio nutrigenético	23	23	Disponible en farmacias	Farmacia
CircaGen (integrado en CGC Genetics)	Test genético obesidad	5	No disponible	Disponible en web	Clínica
Eugenomic	Nutrigenomic Basic	14	14	Especificados tras registro en web	Online/a domicilio
	Well Being	No disponible	100		
	Weight Gen	No disponible	No disponible		
Ferrer inCode	Nutri inCode	>60	>80	Disponible en web	Solicitud por parte del médico
Genetaq	NutriCHIP: completo	No disponible	40	Consulta de información vía mail	Algunas pruebas requieren toma de muestras de sangre
	NutriCHIP: básico		25		
	NutriCHIP: riesgo respuesta inflamatoria y estrés oxidativo		2		
	NutriCHIP: riesgo alteración ingesta		12		
	NutriCHIP: riesgo alteración metabolismo lípido		9		
	NutriCHIP: riesgo alteración termogénesis		1		
	NutriCHIP: riesgo obesidad y resistencia a la insulina		26		
Genoclinics	Hipercolesterolemia familiar	2	N/A	Disponible en web	No especificado
	CardioTyping	13	13		
Genomic Genetics	Grado de predisposición a la obesidad	30	48	Disponible en web	Clínica
	Control del apetito	9	14		
	Gasto calórico	9	12		
	Síndrome metabólico y diabetes	13	13		
Genyca Innova	Grupo 1: regulación central del balance energético y control de la ingesta alimentaria	3	No disponible	Presentación de póster científico en la web	Solicitud por parte de un facultativo
	Grupo 2: regulación del metabolismo lipídico y termogénico	5			
	Grupo 3: moléculas relacionadas con el proceso inflamatorio en tejido graso	3			
	Grupo 4: insulina-resistencia	3			
	Grupo 5: riesgo de enfermedad cardiovascular en obesidad	4			
	Estudio completo	16			
Genysalud	Genética de la obesidad	11	12	Disponible en web	Requiere toma de muestras de sangre

(continúa)

Tabla 2. Características principales de algunos test nutrigenéticos comercializados en España (continuación)

Compañía	Kit	Número de genes analizados	Número de SNP analizados	Información acerca de los SNP	Canal de venta/ realización de pruebas
Health in Code	Hipercolesterolemia familiar	6	No disponible	No especificada	Mediante correo ordinario
Ibitech	Perfil genético de obesidad	7	No disponible	Disponible en web	Online/a domicilio o en sus centros
Imegen	Obesidad mórbida	2	Secuenciación completa	Disponible en la web un <i>link</i> a una base de datos científicos internacional	Online/a domicilio
	Susceptibilidad a la obesidad	6			
LabGenetics	Análisis de enfermedades metabólicas y endocrinas (obesidad mórbida)	1	Secuenciación completa	Disponible en web	No especificado
LiderDoctor	Perfil genético de obesidad	6	No disponible	No especificada	Online/a domicilio
MyGEN	MyOBESIDAD	No disponible	24	Identifica sólo los genes para dos de los test	Centros asociados
	Mytest Nutrición	4	4		
	Mytest Cardionutrición	6	6		
Policlínica Barcelona	Test de ADN alimenticio	6	6	Disponible en web	En el centro
Progenika	Lipochip	3	250	Genes con bibliografía disponibles en web	Solicitud por parte de un facultativo
Sistemas Genómicos	Obesidad mórbida	2	No disponible	No especificada	Solicitud por parte de un facultativo
	Secuencia masiva NGS	No disponible			
Swiss Diagnosys	Nutrigen	79	No disponible	No especificada	En el centro
	GDiet	44			
TRK Genetics	Nutritest	No disponible	18	Detallada en web	Farmacias y centros asociados
Vitagenes	WellnessAge	No disponible	No disponible	No especificada	Online/a domicilio

adaptar las necesidades nutricionales de cada individuo a su perfil genético y de esta manera mejorar la alimentación y la salud con una nutrición completamente personalizada. El seguimiento de este tipo de servicios genéticos debe ser realizado por un profesional sanitario capaz de interpretar los datos, tanto genéticos como antropométricos y bioquímicos, y pautar una dieta completamente personalizada de forma correcta.

Aspectos ético-legales

La nutrición molecular desencadena importantes cuestiones de carácter ético, legal y social. La principal preocupación se centra en quién tiene acceso a la información de los test nutrigenéticos y a cómo van a ser utilizados esos datos y los consejos nutricionales derivados de ellos. La

actual normativa sobre nutrigenómica se preocupa de los posibles daños que los test no validados puedan causar a los consumidores, así como de las falsas expectativas y los suplementos dietéticos no probados. Otro aspecto a tener en cuenta, y que precisa estar bien regulado, es la privacidad de la información genética para evitar problemas con los seguros de salud y el empleo.

La actividad de toda empresa que se dedique a la genómica nutricional debería ser regulada por ley, o al menos por una asociación profesional. En este sentido, nuestro país carece por el momento de una Asociación Española de Nutrigenómica y Nutrigenética, que sería responsable de asegurar la calidad de los servicios nutrigenéticos y las dietas personalizadas basadas en la nutrige-

©Thinkstock



«Los análisis genéticos en relación con la nutrición pueden determinar la presencia de polimorfismos que predispongan a sufrir diversas enfermedades»

nómica, así como de la participación de profesionales debidamente cualificados. En este sentido, cabe la posibilidad de basarse en la Ley de investigación biomédica aprobada en 2007, donde aparecen aspectos sobre el tratamiento de los análisis y de los datos genéticos de carácter personal.

Como aparece recogido en dicha Ley, en su título V, cualquier persona que se somete a un análisis genético debe ser debidamente informada (y dar su consentimiento por escrito) sobre la finalidad del análisis, el lugar donde va a realizarse y destinarse la muestra y sobre las personas que tendrán acceso a los resultados. También se le debe advertir sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y sobre la implicación que puede tener para ella o sus familiares la información que se llegue a obtener. Es imprescindible incluir el compromiso de suministrar consejo genético apropiado y a través de personal cualificado una vez obtenidos los resultados del análisis.

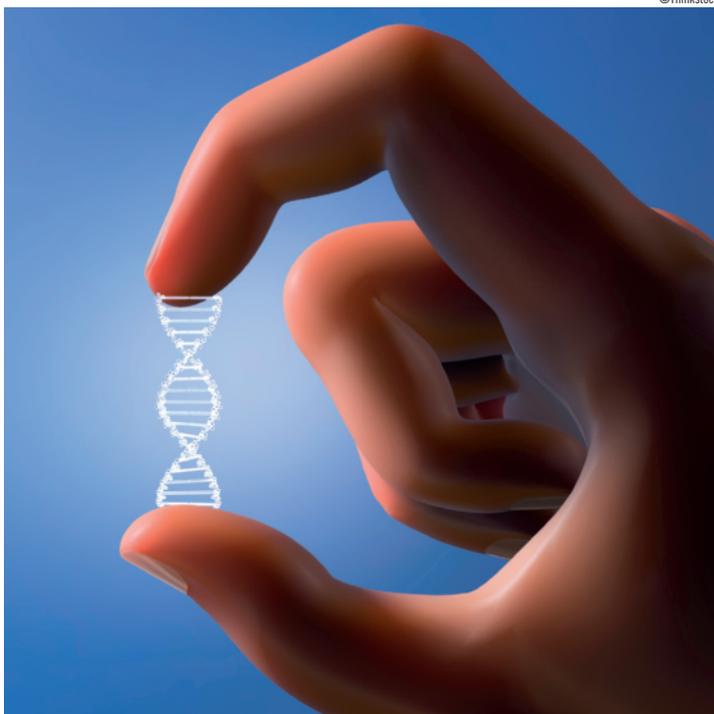
La persona que se somete al análisis tiene derecho a la información, en este caso de los datos genéticos personales que se obtengan,

pero también tiene derecho a no ser informada, en cuyo caso sólo se le suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el profesional.

Los datos genéticos personales sólo pueden ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia, siempre que la persona interesada haya dado su consentimiento. Los profesionales que tengan acceso a estos datos estarán sujetos al deber de secreto de forma permanente.

En cuanto a la conservación de los datos, éstos podrán conservarse durante un periodo mínimo de cinco años desde la fecha que fueron obtenidos y, si no existiera solicitud del interesado, podrán conservarse el tiempo necesario para garantizar la salud de la persona que proceda. Fuera de estos supuestos, los datos sólo podrán guardarse con fines de investigación y de forma anónima.

Según dicha Ley, el proceso de consejo genético deberá ser realizado por personal cualificado, y la práctica de análisis genéticos con fines sanitarios debe llevarse a cabo



en centros acreditados para dicho fin por la autoridad competente.

Conclusión

El mercado de la nutrigenética está dando pasos de gigante y, hoy en día, pueden encontrarse numerosos productos basados en la aplicación de test genéticos que tratan de personalizar los consejos nutricionales en función del genoma (tabla 2). Sin embargo, todavía hay que ser cautos con los test genéticos que se están comercializando, ya que aún no se conocen todos los SNP involucrados en la respuesta a la dieta y se está empezando con el estudio de las principales interacciones entre nutrientes y polimorfismos. Estas interacciones pueden no ser iguales en los diferentes grupos étnicos y pueden estar sujetas a la influencia de numerosos factores ambientales que todavía no están bien definidos. Para que los test nutrigenéticos tengan suficiente fiabilidad científica, los SNP que se incluyen en ellos deberían proceder de meta-análisis de estudios GWAS, cosa poco habitual en los test ya comercializados.

Por otra parte, las recomendaciones dietéticas nunca pueden venir determinadas únicamente por el análisis genético, sino que

éste debería ser un complemento para los datos obtenidos a través de un análisis antropométrico, bioquímico y de historia familiar y dietética.

Por último, muy difícilmente tendrán éxito esas recomendaciones si no existe un buen planteamiento inicial y un adecuado seguimiento posterior por parte de un profesional cercano al paciente (tabla 2). Dicho profesional debe estar correctamente formado, y es el encargado de interpretar los datos antropométricos, bioquímicos y genéticos, y de establecer con ellos una dieta personalizada de manera adecuada. Por otra parte, un ambiente adecuado y el respaldo de un profesional de confianza, como los proporcionados por el farmacéutico, pueden ser de gran ayuda para conseguir los objetivos propuestos con la dieta personalizada. ■

Bibliografía

- Abete I, Navas-Carretero S, Martí A, Martínez JA. Nutrigenetics and nutrigenomics of caloric restriction. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 108: 323-346.
- Asselbergs FW, Guo Y, Van Iperen EP, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 32 studies identifies multiple lipid loci. *J Hum Genet.* 2012; 91: 823-838.
- Costanza MC, Beer-Borst S, James RW, Gaspoz JM, Morabia A. Consistency between cross-sectional and longitudinal SNP: blood lipid associations. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27: 131-138.
- Gillies PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: S50-S55.
- Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet.* 2009; 41: 56-65.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. *BOE*, 2007; 159: 28.826-28.848.
- Manning AK, Hivert MF, Scott RA, et al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. *Nat Genet.* 2012; 44: 659-669.
- Nettleton JA, Hivert MF, Lemaitre RN, et al. Meta-analysis investigating associations between healthy diet and fasting glucose and insulin levels and modification by loci associated with glucose homeostasis in data from 15 cohorts. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 103-115.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010; 42: 937-948.
- Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet.* 2009; 10: 431-442.