

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE

---

INCONTRO DI STUDIO N. 79

PATOLOGIE LEGATE ALL'ALIMENTAZIONE

*A cura di Francesco Cavagnini e Adele Robbiati Bianchi*

Milano, 12 febbraio 2015



Istituto Lombardo di Scienze e Lettere

---

MILANO  
2020

 ISTITUTO LOMBARDO  
ACCADEMIA  
DI SCIENZE E LETTERE

---

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE

---

INCONTRO DI STUDIO N. 79

PATOLOGIE LEGATE ALL'ALIMENTAZIONE

*A cura di Francesco Cavagnini e Adele Robbiati Bianchi*

Milano, 12 febbraio 2015



Istituto Lombardo di Scienze e Lettere

---

MILANO  
2020

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA DI SCIENZE E LETTERE

INCONTRI DI STUDIO

---

ISSN 2279-5251

ONLINE ISSN 2384-9878

ISBN 978-88-98634-26-2

*Comitato Scientifico*

Francesco Cavagnini

Luciano Martini

Paolo Mazzarello

Marcella Motta

Gianpiero Sironi

*Pubblicato con il contributo di*

Politecnico di Milano

Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

Università Commerciale L. Bocconi, Milano

Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Università degli Studi di Milano

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Università degli Studi di Pavia



Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

---

Pubblicazione a cura di

**pagepress**

PAGEPress Publications  
Via A. Cavagna Sangiuliani, 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.464340  
F: +39.0382.34872

# OBESITÀ: PANDEMIA DEL XXI SECOLO. TRA AMBIENTE E GENETICA

GIOVANNA SCARTABELLI, FERRUCCIO SANTINI (\*)

SUNTO. – La lotta contro l'obesità rappresenta un'importante sfida di salute pubblica a livello mondiale per l'importanza che riveste nella prevenzione di molte malattie croniche. L'elevata prevalenza dell'obesità è alimentata dalla rapida crescita economica che ha condotto a drammatici cambiamenti dello stile di vita responsabili di un bilancio energetico cronicamente positivo. Su scala mondiale, tra il 1980 e il 2013, la prevalenza cumulativa di sovrappeso e obesità negli adulti è variata dal 29% al 37%. Anche durante l'età evolutiva si è verificato un aumento importante della prevalenza cumulativa di sovrappeso e obesità, che ha raggiunto il 23% nei paesi sviluppati e il 13% in quelli in via di sviluppo. In Italia è presente un sistema di sorveglianza nazionale promosso e finanziato dal Ministero della Salute/CCM (Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie), che dal 2007 fornisce il quadro epidemiologico aggiornato della distribuzione dell'eccesso ponderale e dei comportamenti a rischio nei bambini della scuola primaria. Al momento in cui è stato preparato questo manoscritto, i bambini in sovrappeso risultavano pari al 20,9%, mentre quelli obesi erano il 9,8%. La pandemia obesità può essere considerata una risposta maladattativa nei confronti di un ambiente particolarmente favorevole in termini di disponibilità energetiche e che difficilmente va incontro a periodi di carestie. La suscettibilità individuale nei confronti dell'obesità dipende in larga misura dall'assetto genetico sul quale l'ambiente può esercitare una pressione variabile. L'obesità umana, in più del 95% dei casi, è una condizione a patogenesi multifattoriale e può essere considerata l'"archetipo" di quello che viene definito "un fenotipo complesso". A differenza dei disordini a trasmissione di tipo mendeliano, nei quali generalmente esiste una correlazione diretta tra genotipo e fenotipo, l'obesità rappresenta il risultato di una interazione tra molteplici fattori genetici, ambientali e socio-culturali. Secondo l'ipotesi del "genotipo risparmiatore" il nostro patrimonio genetico si è evoluto in condizioni di scarse disponibilità alimentari, selezionando "geni parsimoniosi" favorevoli la deposizione di tessuto adiposo. Negli ultimi decenni la disponibilità di cibo è aumentata rapidamente e il genotipo "risparmiatore" è divenuto un promotore dello sviluppo di obesità. Nonostante siano stati identificate numerose varianti geniche che possono favorire l'accumulo di peso, una larga parte dell'ereditarietà alla base

---

(\*) Centro Obesità e Lipodistrofie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia. E-mail: gscartabelli@yahoo.it

dell'obesità rimane ad oggi non spiegata. Verosimilmente, accanto a varianti alleliche abbastanza comuni nella popolazione generale, che tendono ad esercitare piccoli effetti sul rischio di obesità, influiscono modificazioni epigenetiche e fattori ambientali tali da rendere un soggetto più predisposto ad un bilancio energetico cronicamente positivo.

\*\*\*

ABSTRACT. – The increasing prevalence of overweight and obesity represents an important challenge, worldwide, for the various health systems. The obesity pandemic is associated with the rapid economic growth which has led to relevant lifestyle changes most of them favoring a chronically positive energy balance. On a global scale, between 1980 and 2013, the cumulative prevalence of overweight and obesity in adults has increased from 29% to 37%. This increase concerns also early youth and childhood: the prevalence of overweight and obesity has reached 23% in developed countries and 13% in developing countries. In Italy, a national surveillance program established in 2007 and financed by the Ministry of Health / CCM (Center for Disease Control and Prevention), provides the updated epidemiological framework for the analysis of the prevalence of weight excess and risky behaviors in primary school children. At the time of the last assessment, overweight children, were 20.9%, while obese children were 9.8%. The obesity pandemic is a maladaptive response to an environment enriched in energy availability and which is not exposed anymore to famine episodes. Individual susceptibility to obesity largely depends on the genetic background on which the environment exerts variable pressure. Obesity, in more than 95% of cases, has a multifactorial pathogenesis and can be considered the prototype of what is generally called "a complex phenotype". In fact, unlike diseases with Mendelian transmission, in which there is substantially a direct correlation between genotype and phenotype, obesity represents the result of an interaction between multiple genetic traits, environmental factor and socio-cultural habits. According to the "thrifty genotype" hypothesis, our genetic heritage has evolved in conditions of reduced food availability, selecting "thrifty genes" favoring the deposition of adipose tissue. In recent decades, the wide availability of high energy food has increased rapidly and the "thrifty" genotype has become a promoter for the development of obesity. Although many gene variants that can favor weight accumulation have been identified, a relevant portion of the genetic makeup underlying obesity remains unexplained until today. Beside allelic variants, quite common in the general population, probably exerting small effects on the risk of obesity, an additional contribution may derive from epigenetic modifications developed by living in an obesogenic environment.

La prevalenza dell'obesità nel mondo ha raggiunto un'espansione tale da renderla definibile come una "pandemia". La crescita economica di molti paesi avvenuta negli ultimi 30 anni, con la liberalizzazione dei commerci, l'industrializzazione, la meccanizzazione dei trasporti, l'urbanizzazione, la sedentarietà e l'aumentata disponibilità alimentare, ha radicalmente modificato lo stile di vita della popolazioni, rendendole più suscettibili all'aumento di peso, sia nella vita adulta che durante l'età

evolutiva. Secondo l'Organizzazione delle Nazioni Unite, l'obesità costituisce oggi uno dei problemi di salute pubblica più rilevanti nell'ambito della prevenzione delle malattie croniche e tuttavia ancora trascurato.

L'obesità costituisce un "paradosso alimentare": mentre nelle nazioni più povere si combatte ancora la denutrizione, nei paesi ad elevato tenore economico o in via di sviluppo è presente un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente inappropriata che favorisce l'accumulo di riserve energetiche sotto forma di grasso. Il trasferimento delle abitudini alimentari occidentali dai paesi ricchi a quelli poveri ha determinato un aumento della prevalenza dell'obesità in questi ultimi ma con un'importante differenza: mentre nei paesi in via di sviluppo le classi a rischio di obesità sono quelle economicamente privilegiate, in cui ricchezza e prestigio si traducono in maggiori disponibilità alimentari, nei paesi ricchi e con larga disponibilità di cibo le classi sociali più esposte sono quelle a ridotto tenore economico e culturale, meno consapevoli delle problematiche derivanti dall'obesità.

## EPIDEMIOLOGIA DELL'OBESITÀ

Su scala mondiale, tra il 1980 e il 2013 la prevalenza cumulativa di sovrappeso e obesità negli adulti è passata dal 29% al 37%. Questi numeri fanno sì che nel 2010 il sovrappeso e l'obesità siano state causa di morte per oltre 3 milioni di persone. Anche durante l'età evolutiva si è verificato un aumento importante della prevalenza di sovrappeso e obesità, che ha raggiunto il 23% nei paesi sviluppati e il 13% in quelli in via di sviluppo.

Negli Stati Uniti d'America, a partire dal 1960, sono stati condotti una serie di studi in cui venivano selezionati campioni rappresentativi della popolazione adulta. Dal 1960 al 1980 la prevalenza cumulativa di sovrappeso e obesità, seppur elevata, si è mantenuta su livelli abbastanza stabili (dal 44,9% - al 47,2%), mentre a partire dal 1980 al 2010 si è verificato un rapido aumento (dal 47,2% al 69,2%), stabilizzandosi intorno al 68% tra il 2011 e il 2012. E' interessante osservare che la prevalenza delle forme di obesità grave (Indice di Massa Corporea > 40) è aumentata dallo 0,9% degli anni '60 al 6,4% del 2012, a indicare come l'obesità sia aumentata non solo in termini di prevalenza ma anche di gravità. Per quanto riguarda l'età evolutiva, negli Stati Uniti oltre un terzo dei bambini e degli adolescenti è sovrappeso o obeso.

In Europa i dati riferiti al 2010 indicano la presenza di circa 150 milioni di adulti obesi, con una prevalenza che varia dal 10 al 30% nelle diverse nazioni.

In Italia il quadro epidemiologico può essere tracciato utilizzando i dati raccolti dal Rapporto Nazionale Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) riferiti al periodo 2010 - 2013, su un vasto campione rappresentativo della popolazione italiana. Il 42% della popolazione italiana ha un peso superiore alla norma: in particolare il 31% è in sovrappeso e l'11% è obesa. La prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è superiore nel sesso maschile (sovrappeso 40% - obesità 11%) rispetto a quello femminile (sovrappeso 23% - obesità 10%) e nella fascia di età compresa tra i 50 e i 69 anni (40% sovrappeso e 16% obesità). Dall'analisi di questi dati è emersa inoltre un'associazione inversa tra eccesso di peso e livello di istruzione o condizioni economiche, soprattutto nelle fasce di età più avanzate. La distribuzione geografica disegna un chiaro gradiente Nord-Sud con una maggiore diffusione nelle regioni meridionali: la Basilicata e la Campania (obesità + sovrappeso = 49% e 48%, rispettivamente), mentre nella provincia autonoma di Bolzano si osserva il valore più basso (33%). Nel periodo di osservazione 2010-2013 sembrerebbe peraltro che i dati si siano stabilizzati.

Nel gennaio 2015 a Roma presso il Ministero della Salute sono stati presentati i risultati della raccolta dati OKkio alla Salute, il sistema di sorveglianza nazionale promosso e finanziato dal Ministero della Salute/CCM (Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie), coordinato dall'Istituto superiore di sanità e condotto in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca, le Regioni e le Aziende Sanitarie Locali, che fornisce dal 2007 il quadro epidemiologico aggiornato della distribuzione dell'eccesso ponderale e dei comportamenti a rischio nei bambini della scuola primaria. Il sistema di sorveglianza nazionale raccoglie informazioni sulla variabilità geografica e l'evoluzione nel tempo dello stato ponderale dei bambini delle scuole primarie, sugli stili alimentari, l'abitudine all'esercizio fisico e le eventuali iniziative scolastiche favorevoli la sana alimentazione e l'attività fisica. Nella rilevazione del 2014 hanno partecipato 2672 classi, 48426 bambini e 50683 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane. I bambini in sovrappeso sono risultati il 20,9%, mentre quelli obesi erano il 9,8% (compresi i bambini gravemente obesi che da soli rappresentano il 2,2%). Prevalenze più alte sono state registrate nelle Regioni del Sud e del Centro Italia. Questi dati pongono l'Italia ai primi posti



in Europa seppure dal 2008 sembra di assistere ad una leggera diminuzione della prevalenza di obesità e sovrappeso nell'età infantile. La sedentarietà rappresenta un fattore causale determinante, se si considera che solo 1 bambino si reca a scuola a piedi o in bicicletta. I genitori non sempre hanno una visione corretta dello stato ponderale del proprio figlio: dai dati del 2014, come nel passato, emerge che tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio non abbia un peso sovrabbondante e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga una insufficiente attività motoria.

## LE CAUSE DELLA PANDEMIA DI OBESITÀ

La pandemia obesità può essere considerata una risposta mal adattativa nei confronti di un ambiente particolarmente favorevole in termini di disponibilità energetiche e che difficilmente va incontro a periodi di carestie.

La suscettibilità individuale nei confronti dell'obesità dipende in larga misura dall'assetto genetico su cui l'ambiente può esercitare una pressione variabile, con risultati che dipendono dalla combinazione delle due forze patogenetiche. Il ruolo della genetica è stato chiaramente dimostrato da studi condotti su coppie di gemelli dove i cambiamenti ambientali sono risultati meno importanti dei fattori ereditabili nel determinare il peso corporeo.

Per interpretare l'importanza dei fattori genetici due teorie hanno ricevuto un'ampia credibilità tra i genetisti e i biologi studiosi dell'evoluzione umana: quella del genotipo risparmiatore (*thrifty genotype*) e quella della deriva genetica (*drifty genotype*). Secondo l'ipotesi del genotipo risparmiatore gli antenati della specie umana sono stati sottoposti ad una selezione positiva da parte di geni favorevoli al risparmio energetico. Il nostro patrimonio genetico è evoluto in condizioni di scarse disponibilità alimentari, poiché il cibo era reperibile in modo discontinuo e il rischio di carestia era sempre presente; veniva inoltre richiesto un elevato dispendio energetico per procurarsi i nutrienti e per difendere le sorgenti alimentari. Nel corso della storia l'umanità è andata incontro a numerosi episodi di carestia alternati a periodi di abbondanza di cibo. La sopravvivenza della specie umana ha quindi portato alla

selezione di geni parsimoniosi, favorenti la deposizione di tessuto adiposo nei periodi di abbondanza, per utilizzarle durante i periodi difficili. I geni “risparmiatori”, favorendo l’accumulo delle riserve energetiche, avrebbero inoltre consentito di mantenere un adeguato livello di fertilità durante le fasi di carestia. Tuttavia, poiché durante i periodi di intervallo tra le carestie la disponibilità di cibo era comunque limitata, i livelli di opulenza raggiunti dagli individui portatori degli alleli “risparmiatori” erano sempre modesti ed i soggetti non diventavano mai abbastanza obesi per sperimentare gli effetti negativi dell’obesità sulla salute. Dopo la seconda guerra mondiale, la disponibilità di cibo è aumentata rapidamente, dapprima in Europa e in Nord America e poi in tutto il resto del mondo, grazie allo sviluppo dell’agricoltura intensiva e dei pesticidi. In tali condizioni, il genotipo “risparmiatore” che nel passato rappresentava una condizione di vantaggio e di adattamento a condizioni sfavorevoli, è risultato superfluo ed è divenuto un fattore favorente lo sviluppo di obesità. Secondo la teoria del genotipo risparmiatore il nostro organismo sarebbe quindi dotato di eccellenti difese in condizioni di ridotta disponibilità di cibo ma non è predisposto per contrastarne un introito eccessivo. Inizialmente è stata ipotizzata l’esistenza di mutazioni a carico di un numero relativamente piccolo di geni alla base della suscettibilità all’obesità. Questa ipotesi è decaduta con l’avvento degli studi sull’intero genoma umano che hanno consentito di individuare le regioni cromosomiche che si associano con determinati fenotipi senza conoscere a priori la localizzazione, la funzione o il numero di geni suscettibili. Questi studi hanno identificato numerosi polimorfismi associati ad un aumentato rischio di obesità, ognuno dei quali peraltro spiega solo una piccola quota dell’accumulo ponderale. Gli effetti dei polimorfismi di questi singoli nucleotidi appaiono indipendenti e “additivi”. Su questa base si ipotizza che l’architettura genetica dell’obesità coinvolga un numero ancora imprecisato di varianti comuni, ognuna delle quali spiegherebbe solo una piccola proporzione di rischio, con molteplici possibili combinazioni variamente diffuse nella popolazione. Tuttavia, se la deprivazione calorica rappresenta una forza selettiva così importante per la diffusione degli alleli risparmiatori, è pertinente chiedersi perché esista una fascia di popolazione che appare resistente all’obesità. Come è possibile che alcuni individui siano riusciti a sopravvivere senza questi geni?

Per dare risposta a questa domanda è stata avanzata l’ipotesi del *drifty genotype*. Molti animali, in natura, sono in grado di regolare accu-

ratamente il proprio peso corporeo. Se si verifica un calo al di sotto di un ipotetico limite inferiore, meccanismi fisiologici di compenso intervengono per ripristinare il peso ideale poiché l'animale è a rischio di morire di fame; il contrario accade quando il peso corporeo aumenta al di sopra di un ipotetico limite superiore poiché l'animale rischia di essere predato. In questo modo il peso è mantenuto relativamente costante rispetto alle variazioni ambientali. E' possibile che in origine anche negli antenati dell'uomo esistesse questo duplice meccanismo di controllo. Quando nella storia dell'evoluzione furono acquisite la capacità di usare il fuoco, le pietre e le armi e l'uomo si pose per la prima volta all'apice della catena alimentare la pressione selettiva esercitata dall'essere oggetto di predazione perse l'iniziale importanza. Come risultato, i geni responsabili della fuga, che regolano la velocità, l'agilità, la resistenza, l'abilità atletica e la magrezza, non avevano più ragione di esistere. Il viaggio genetico dell'evoluzione umana sarebbe andato dunque incontro ad una deriva a favore dei geni "risparmiatori" che favoriscono l'obesità mentre i geni della magrezza sarebbero sopravvissuti solo in una parte sempre più ristretta della popolazione umana.

L'ipotesi del genotipo risparmiatore e quella della deriva sostengono che la suscettibilità all'obesità è dovuta a fattori ereditabili che sono il risultato della presenza di una pressione selettiva positiva o della sua assenza nel corso dell'evoluzione. Entrambe le ipotesi tuttavia non considerano che l'uomo, nel momento in cui ha abbandonato l'Africa popolandosi l'Australia, l'Europa e le Americhe ha dovuto sviluppare meccanismi di adattamento a condizioni climatiche ed alimentari molto diverse nelle varie aree del globo raggiunte. In effetti, la suscettibilità genetica all'obesità non è uguale per tutti i gruppi etnici i cui antenati sperimentarono differenti pressioni selettive in funzione del bioma che andarono ad abitare. La capacità di termoregolazione in climi estremi ha offerto potenti vantaggi per la sopravvivenza e quindi ha guidato i popoli con un coefficiente di selezione forse ancor più elevato rispetto a quello dei "geni risparmiatori". I discendenti dei primi uomini che rimasero in Africa e di coloro che migrarono nelle zone tropicali o subtropicali (come gli Americani di razza nera e gli abitanti delle isole del Pacifico) conservarono i geni di adattamento al caldo. I discendenti di coloro che migrarono in regioni più fredde, come l'Europa o la Siberia (i caucasici e i cinesi), acquisirono geni di adattamento all'ambiente freddo. Un gruppo di Siberiani che migrarono verso le Americhe e si stabilirono nelle regioni subtropicali del Nord e Centro America perse-

ro i loro geni di adattamento al freddo e riacquisirono quelli di adattamento al caldo. Gli individui che si sono adattati al freddo hanno dovuto sviluppare meccanismi per aumentare il dispendio energetico al fine di produrre calore, hanno consumi più elevati e sono quindi più resistenti all'accumulo energetico. Al contrario, coloro che sono sopravvissuti ne climi più caldi hanno dovuto minimizzare la produzione di calore, hanno esigenze energetiche relativamente inferiori e sono più predisposti a immagazzinare energia in condizioni di abbondanza. Queste considerazioni spiegano perché alcune etnie (indiani del centro America, aborigeni delle isole del Pacifico, alcune minoranze dell'Europa e dell'America) avrebbero una maggiore propensione all'accumulo ponderale. In questi casi la recente acquisizione di uno stile di vita occidentale avrebbe fatto da catalizzatore nell'innescare lo sviluppo dell'obesità su un terreno geneticamente modellato dalle influenze climatiche.

Nonostante i progressi nel campo della genetica dell'obesità derivati dalla combinazione dei risultati degli studi dei geni candidati e degli studi di associazione, una larga quota dell'ereditarietà alla base dell'obesità rimane ad oggi inspiegata. L'ereditarietà nascosta potrebbe essere spiegata da varianti molto rare non ancora scoperte, da duplicazioni o arrangiamenti di geni normali. Si ritiene inoltre che possano essere coinvolti meccanismi *epigenetici*. Questi ultimi rappresentano modificazioni delle strutture chimiche adiacenti ai geni, che ne modificano l'espressione senza alterare la sequenza del DNA, pur essendo anch'esse trasmissibili. In risposta a stimolazioni ambientali, i processi epigenetici possono plasmare i fenotipi nell'ambito dei processi metabolici e nutrizionali. Questi meccanismi possono intervenire durante la vita intrauterina, durante la fase precoce dello sviluppo post natale, così come durante la vita adulta e rendere un soggetto più predisposto allo sviluppo di obesità in risposta a pressioni esercitate dall'ambiente, di tipo alimentare, climatico, chimico o microbiologico.

In conclusione, l'aumento della prevalenza dell'obesità a livello globale è in gran parte attribuibile al rapido progresso economico e ai cambiamenti di stile di vita che hanno caratterizzato gli ultimi decenni dello scorso secolo. Purtroppo il fenomeno non sembra ancora attenuarsi e si stima che nel 2030 più di metà della popolazione adulta sarà sovrappeso o obesa, con importanti conseguenze in termini di politica economica e sanitaria. Gli organismi deputati al controllo della salute pubblica sono sensibili a questo problema e notevoli sono gli sforzi fatti

e quelli in corso ma ancora siamo lontani dal raggiungimento di risultati visibili e concreti. La patogenesi dell'obesità è complessa e coinvolge multiple interazioni tra fattori genetici, ambientali e comportamentali. Lo studio e la comprensione di questi meccanismi è essenziale per lo sviluppo di strategie di successo nella cura del soggetto obeso e nella prevenzione del fenomeno.

#### BIBLIOGRAFIA

- Day FR, Loos RJJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide associations studies. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 2011;4:222-238.
- Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Shap SJ, Wareham NJ, Loos RJ and Ong KK. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Frontiers in Endocrinology* 2012;3:1-16.
- Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Molecular and cellular Endocrinology* 2014;382:740-757.
- Hruby A, Hu FB. The epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 2015;33:673-689.
- Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K and He J. Global burden obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity* 2008;32:1431-1437.
- Loos RJJ. Genetics determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism* 2012;26:211-226.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-781.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-814.
- OKKIO alla salute. [www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/](http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/)
- Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). [www.epicentro.iss.it/passi/](http://www.epicentro.iss.it/passi/)
- Schwenk RW, Vogel H, Schurmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Molecular biology* 2013;2:337-347.
- Sellayah D, Cagampang FR, and Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: A new Hypothesis. *Endocrinology* 2014;155:1573-1588.
- Speakman JR. Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoint. *Annu. Rev. Nutr.* 2013;33:289-317.
- van Vliet-Ostapchouk JV, Snieder H, Lagou V. Gene-Lifestyle interactions in obesity. *Curr Nutr Rep* 2012;1:184-196.

