

GENOTIPO PARSIMONIOSO, OBESITÀ, DIABETE E LA SOCIETÀ DELLO SPRECO

A. LEV-RAN

Diabetic Clinic, Maccabi Health Services, Petah-Tikva, Israel

riassunto

Il genotipo parsimonioso o dell'accaparramento è universale in biologia. Poiché esisteva un grande vantaggio nel possedere la capacità di immagazzinare energia, gli organismi hanno acquisito meccanismi genetici diversi con lo stesso potenziale fenotipico. Questo fenotipo è stato utile all'umanità attraverso l'evoluzione. Una vita longeva e una disponibilità illimitata di cibo sono condizioni nuove e anche oggi lontane dall'essere universali. I nostri geni non riconoscono questa variazione e noi stiamo ora combattendo contro il nostro stesso istinto. Di conseguenza, la prevenzione dell'obesità dovrebbe iniziare nell'infanzia e nell'adolescenza, con l'educazione alimentare, evitando di associare i pasti al divertimento e così via. È eccessivamente ottimistico sperare che qualche farmaco in futuro potrà rivelarsi allo stesso tempo innocuo ed efficace nel lungo termine. Il diabete è una sindrome molto eterogenea, con una lunga durata in una forma che precede l'iperglicemia. Molti suoi geni presenti nella maggior parte, ma non tutte, le popolazioni codificano per difetti di base differenti, avendo l'iperglicemia come risultato fenotipico comune. Come i geni di qualsiasi altra malattia cronica ad insorgenza in età tardiva, per esempio l'ipertensione e la cardiopatia ischemica, entrambe con forti componenti genetiche, essi non sono necessari per la sopravvivenza. Questi geni sono rimasti nel nostro genoma in quanto non dannosi durante la maggior parte della storia umana, quando le persone non avevano cibo sufficiente e non vivevano abbastanza a lungo per sviluppare il diabete. Poiché nella grande maggioranza dei pazienti l'iperinsulinemia precede l'iperglicemia, la maggior parte delle forme di diabete possono essere espressione di una sindrome metabolica (sindrome X). Se questa ipotesi è corretta neppure un perfetto controllo dell'iperglicemia sarà in grado di risolvere i problemi causati non tanto dall'alta concentrazione ematica di glucosio quanto da difetti di base ancora sconosciuti. A causa della molteplicità dei difetti primari, più eterogeneo è il background genetico di una popolazione e meno frequente sarà il diabete clinico. Questo spiega il paradosso europeo. L'obesità, sebbene non sia un fattore causale, rimane un fattore favorente per il diabete ed è probabile che la sua prevenzione sia importante per controllare l'iperglicemia nelle persone con predisposizione genetica. Parole chiave. Diabete mellito, insulino-resistenza, obesità, ipertensione, genotipo parsimonioso.

summary

Thrifty genotype, obesity, diabetes and contemporary society. Thrifty, or stockpiling genotype is universal. Since there was a high premium on the ability to store energy, organisms acquired different genetic mechanisms, with the same phenotypic potential. This phenotype has served humanity well throughout its history. Long life and unlimited availability of food are a novelty and even now far from universal. Our genes do not recognize this change, and we are fighting the instinct. Therefore prevention of obesity should start in childhood and adolescence, with the training of appetite, avoiding combining entertainment with meals etc. It is overoptimistic to hope that any future drugs will be both innocuous and effective in the long run.

Diabetes is a very heterogeneous syndrome, long lasting in a prehyperglycemic form. Its many genes are found in most but not all populations, they code for different basic defects, with hyperglycemia as a common phenotypic outcome. They are not more necessary for survival than genes for any other late-onset chronic disease (e.g., hypertension or coronary disease, both of which have strong genetic component). These genes remain in our genome because they were harmless during most of human history, when people did not have enough food and did not live long enough to develop diabetes. Since in the great majority of patients hyperinsulinemia precedes hyperglycemia, most forms of diabetes may be expressions of the metabolic syndrome (syndrome X). If this view is correct, even perfect control of hyperglycemia will not be able to solve problems caused not by high blood glucose but by the basic and still unknown defects. Because of multiplicity of primary defects, the more heterogeneous is genetic background of a

population, the less frequent is clinical diabetes. This explains the European paradox. Obesity is a provoking though not a causal factor of diabetes, and its prevention is likely to go a long way to check hyperglycemia in the persons with diabetic genetic background.

Key words. Diabetes mellitus, insulin resistance, obesity hypertension, thrifty genotype.

Approccio evoluzionistico a obesità e diabete

Com'è possibile che il nostro genoma includa geni a rischio per patologie che esordiscono in età avanzata? Ciò sembra in contraddizione con l'opinione comune, peraltro eccessivamente ottimistica, secondo cui la natura è razionale e la selezione naturale quasi esente da errori. Affrontando questo argomento per quanto concerne il diabete, Neel (1) aveva ipotizzato che i geni del diabete codifichino per un'efficace capacità di depositare energia; tali geni sarebbero stati vantaggiosi per la maggior parte della storia umana ma ora, con l'attuale abbondanza di cibo, essi causerebbero il diabete. Più tardi, Neel e coll. (2) hanno modificato l'ipotesi originale e interpretato diabete, obesità e ipertensione come le conseguenze di genotipi che, pur avendo in passato favorito l'adattamento, sono ora resi nocivi dalla variazione delle condizioni di vita, in quanto gli antichi sistemi di controllo hanno superato i limiti della loro stessa utilità. Sentendosi a disagio con il termine "genotipo parsimonioso", gli Autori ne hanno perciò suggeriti altri, come "sindrome della alterazione della omeostasi genetica", "sindrome da civilizzazione" o "sindrome da alterazione dello stile di vita". In altre parole, "un genotipo vulnerabile incontra una modificazione ambientale" (3), e "i nostri geni e le nostre vite non riescono a tenere il passo". "L'evoluzione ti aiuta quando sei giovane e ti abbandona quando sei vecchio" (5). Di solito, purtroppo, viene citato al riguardo l'articolo del 1962 (1), sebbene nella sua versione originale l'ipotesi non fosse riferita in modo specifico al diabete.

Le problematiche geneticamente determinate possono essere comprese soltanto alla luce dell'evoluzione. La natura presenta i problemi e la vita offre molte soluzioni casuali, pochissime delle quali risultano però efficaci e vengono selezionate. In questa rassegna sosterrò la tesi che, sotto questo aspetto, l'ipotesi del genotipo parsimonioso sia importante come teoria generale sull'accumulo di energia e sull'obesità, ma non sia applicabile al diabete tipo 2 (6).

Le patologie che insorgono in età avanzata possono avere rilevanza dal punto di vista evolutivo soltanto se la popolazione vive abbastanza a lungo da svilupparle.

Per la maggior parte della storia umana, "età avanzata" significava un'età compresa tra i 35 e i 45 anni, per cui pochissime persone erano affette da diabete tipo 2. Il diabete è diventato un problema soltanto in un'epoca recente. I problemi alimentari erano rappresentati da come ottenere quantità sufficienti di cibo e non da come mangiare meno e quindi, anche sotto questo aspetto, il problema si è posto di recente. In una società primitiva, inoltre, la sopravvivenza dipendeva molto più strettamente dall'ambiente rispetto a quanto accade nelle attuali condizioni di vita occidentali (7).

L'obesità: una nuova sfida

Nella maggior parte dei casi il successo economico degli Stati moderni può essere valutato in base al peso e alla durata di vita dei suoi cittadini. Tanto per cominciare, *Homo sapiens sapiens*, se nutrito in modo adeguato, non è un animale magro. L'organismo di un uomo di peso corporeo medio con BMI di 27 è costituito per il 22% di adipe. Nelle donne l'adipe è rappresentato in quota ancora superiore e anche con un BMI di 22 il loro organismo è costituito per il 28% di tessuto adiposo. La definizione di peso normale è soggetta a mutamenti di opinione. Il Dipartimento dell'Agricoltura degli USA (8) stabilisce come limite superiore della norma un valore di BMI pari a 25, considera sovrappeso un BMI compreso tra 25 e 30 e obesità un BMI >30. Questo significa che per un soggetto di sesso maschile alto 170 cm il limite superiore della norma per il peso è 72 kg ed il limite inferiore per l'obesità è 86,7 kg. Sulla base di questi criteri, il 50-60% degli Americani risulta sovrappeso e il 20-23% obeso (BMI >30), con maggiore numerosità fra i soggetti di colore ed alcuni gruppi di Indiani Americani ed in modo non uniforme nelle diverse aree geografiche (9-12). L'obesità, considerata come BMI >30, risulta in aumento (13). Negli USA è aumentata del 50% in 20 anni (14), in Norvegia in 6 anni è aumentata dal 7,5% al 14% nei soggetti di sesso maschile e dal 13% al 18% nei soggetti di sesso femminile (15). Meno frequente in Scandinavia e in Inghilterra, l'obesità interessa circa il 20% della popolazione di Finlandia, Francia e Germania e il 28% di quella Russa (16). Nelle isole del Pacifico del Sud essa ha raggiunto il 44-

79% e in Brasile più di un terzo dei soggetti di sesso femminile sono obesi. Nel Bahrein il 28% dei soggetti di età superiore ai 40 anni è obeso (17) e in Kuwait il 36%; la prevalenza è simile nelle prospere società degli Emirati Arabi Uniti e a Samoa (18) ed è addirittura superiore tra gli Aborigeni australiani (13). Secondo le stime, la prevalenza dell'obesità continuerà ad aumentare e negli USA raggiungerà il 40% in un quarto di secolo (18). Ovviamente, l'obesità, come la bellezza, sta negli occhi di chi guarda: nel Bahrein soltanto il 37% delle donne con BMI >30 si considera sovrappeso (17), mentre in Europa la maggior parte delle donne si considererebbe tale.

Il BMI, peraltro, non è che una misura approssimativa del grasso corporeo e la sua estrapolazione a etnie diverse può non essere giustificata (19): a parità di valori di grasso corporeo, sesso ed età, il BMI è superiore nei Caucasi rispetto a Cinesi (1,9), Etiopi (4,6) e Polinesiani (4,5). In altre parole, a parità di BMI, i Caucasi hanno una quota di adiposità inferiore agli Asiatici.

Su base intuitiva, viene dato per assodato che "i soggetti che sono per natura molto obesi sono predisposti a morire prima rispetto a quelli più snelli" (Ippocrate, *Aphorismi* II.44). Tuttavia, chi è "molto obeso"? La definizione usuale è BMI >40. Se così formulata, l'affermazione è indiscutibile. Tuttavia nessuno è mai riuscito a dimostrare che il solo sovrappeso riduca la durata della vita e che la sua importanza non risieda piuttosto nell'associazione con altre patologie, come ipertensione, diabete (tipo 2), cardiopatia ischemica e così via (20-22). Negli USA l'obesità è causa sottostante al 19% dei decessi dovuti a cardiopatia ischemica e al 62% di quelli dovuti a diabete (22).

Ora, immaginiamo che a un visitatore proveniente da Marte venga spiegato che la popolazione delle nazioni occidentali sta diventando sempre più obesa e che l'obesità incrementa bruscamente il rischio di malattie croniche gravi. Il marziano concluderebbe, secondo logica, che la popolazione della Terra stia morendo in età sempre più giovane ma sarebbe del tutto in errore. L'umanità sta superando ogni record di longevità. Nel lunghissimo periodo compreso tra l'Età della Pietra e la fine del XVIII secolo l'aspettativa di vita era soltanto 25-35 anni. Un contadino francese alla vigilia della Rivoluzione aveva la stessa speranza di vita di un bambino nato nell'antica Roma (23). Nel 1900 sia negli USA che in Russia la sopravvivenza media era 45-50 anni. All'inizio del XX secolo essa ha raggiunto i 55 anni (24, 25) e da allora è in deciso aumento. L'attuale aspettativa per i bambini che nascono nelle nazioni ricche è di 77-80 anni di vita (26) e, ovviamente, le cause di morte a 75 anni sono

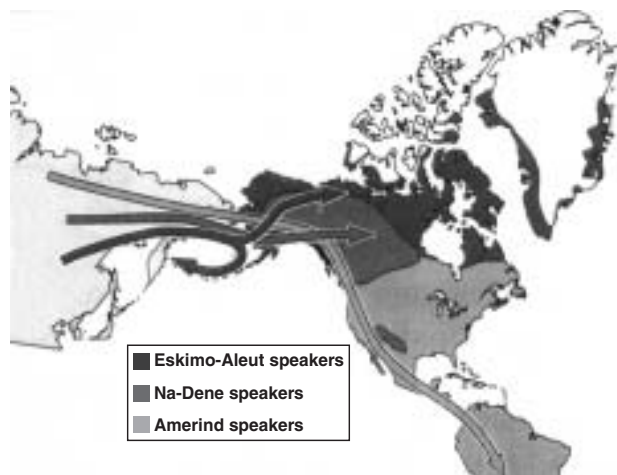


Fig. 1. Rappresentazione schematica delle tre successive ondate di migrazione nel Continente Americano, secondo la largamente accettata ipotesi di Greenberg (da: Science, 274, 1996).

diverse da quelle a 45 anni.

Come spiegare questo paradosso, vita più lunga in popolazioni più obese? Abbiamo a disposizione dati attendibili soltanto sulle popolazioni occidentali e non sappiamo quanto sia possibile estrapolarli ad altre realtà. Inoltre, i dati non sono così ben definibili come sarebbe desiderabile in base all'ipotesi di partenza. L'indicatore più importante, la mortalità, è in contraddizione con la morbilità: una persona che sopravviva ad un attacco cardiaco non modifica le statistiche di mortalità, ma incrementa la prevalenza di cardiopatia ischemica. Quindi, l'aumentata prevalenza di una patologia può significare sia un aumento della sua incidenza che una più lunga sopravvivenza in chi ne è affetto. Per esempio, in Svezia la prevalenza del diabete (3%) è in costante aumento, ma questo può essere spiegato semplicemente dalla sopravvivenza più lunga della popolazione (27).

I dati più recenti riguardo gli effetti del peso corporeo sulla mortalità sono frammentari e contrari alle attese in quanto tali effetti o non vengono osservati oppure sono piuttosto modesti. Maschi obesi (BMI >30) confrontati con soggetti magri (BMI <25) perdono 1 anno di vita nel gruppo di età compresa tra il 50 e i 69 anni e soltanto 0,7 anni nel gruppo di età superiore a 70; nelle donne gli stessi valori sono 0,75 anni e 0,4 anni (28) (è necessario osservare che combinare insieme tutti i gradi di obesità è una grossolana semplificazione). Tra i professionisti americani di sesso maschile sani e senza storia precedente di patologie importanti, la mortalità durante 10 anni di follow-up

è risultata minima per un BMI compreso tra 23 e 25 e aumentava del 50% soltanto per un BMI >30 (29). Tra i soggetti di sesso maschile, per qualsiasi incremento di 1.0 del BMI, la mortalità per patologia cardiovascolare aumenta del 10% all'età di 30-44 anni, ma soltanto del 3% a 70-74 anni (30). La mortalità aumenta del 20% entro l'intervallo di 9 unità di BMI che comprende il 70% dell'intera popolazione (31). Nello studio di Framingham la probabilità di un soggetto di 50 anni di vivere fino all'età di 75 anni non correlava con il BMI (32). Nello Iowa, in un gruppo comprendente più di 30.000 soggetti di sesso femminile fra 55 e 69 anni, la mortalità per tutte le cause non risultava correlata con il BMI (33). Negli adulti statunitensi il valore più basso della mortalità era, per il sesso maschile, nei soggetti con BMI di 23,5-24,9 e, per il sesso femminile, in quelli con BMI di 22,0-23,4.

Tuttavia, fino a un valore di BMI pari a 28 il rischio relativo aumentava molto poco (la significatività statistica non è riportata dagli Autori) mentre nei soggetti con BMI >40 il rischio era 2,0-2,6 (34). Nei soggetti di sesso maschile di 7 nazioni europee, un valore di BMI di 25-30 non era correlato a un aumento di mortalità; per un valore di BMI >30 il rischio relativo di mortalità risultava 1,4 e non variava durante un follow-up superiore a 15 anni (35). Il nadir della mortalità può non essere uguale in popolazioni differenti. Negli USA i soggetti di colore con valori maggiori di peso corporeo non rischiano di morire precocemente (34). Nei Paesi Bassi la mortalità totale era inferiore nella popolazione con BMI di 25-27 (36) e in Italia il valore più basso di mortalità a 6 anni era per i soggetti di sesso femminile con BMI di 27-29 a 20-44 anni di età e con BMI di 32 a 45-69 anni di età; per i soggetti di sesso maschile in età adulta matura la mortalità più bassa risultava corrispondere a un BMI di 29,3 (37). In Germania non è stato trovato alcun eccesso di mortalità fino a un BMI di 32 (170 cm, 92 kg) e, anche nei soggetti obesi con BMI 32-40, l'eccesso di mortalità risultava molto inferiore a quello atteso (38). In Gran Bretagna, dove soggetti di 45-59 anni, dei quali era noto il peso a 18 anni di età, furono dapprima sottoposti a uno screening trasversale e poi seguiti longitudinalmente per 14 anni, la cardiopatia ischemica grave e la mortalità totale sono risultate più alte per quelli che erano già obesi (BMI >30) all'età di 18 anni, mentre l'aumento di peso in un periodo successivo della vita, fino ai 45-59 anni, aveva un effetto modesto. È importante sottolineare che l'aumento di peso a 59-73 anni non era associato a una maggiore mortalità, nonostante l'incremento dei fattori di rischio classici, quali insulinemia, trigliceridi, glucosio o pressione arteriosa (39). In generale, nei maschi, le differenze di mortalità cardiovascolare non possono essere spiegate dal BMI (40), benché la mortalità risulti inferiore quando il peso è stabile (41). L'obesità di per sé non influenza la mortalità neanche tra i Nauru della Micronesia, i Malesi e gli Indiani delle isole Fiji (42). Neppure tra i soggetti diabetici la mortalità cardiovascolare e totale risulta correlata all'obesità (43). Inoltre, tra gli Aborigeni australiani nei quali il BMI è aumentato in 7 anni da 22,8 a 24,2, la prevalenza del diabete non è cambiata (44). Lo studio condotto sulle infermiere americane, nel quale si è riscontrata la mortalità più bassa per un BMI <21 (45), va considerato a parte poiché sembrava dimostrare che più del 90% degli Americani, la cui aspettativa di vita è in costante aumento, sono pericolosamente in sovrappeso. Tuttavia, nei 12 anni successivi, la cardiopatia ischemica si è ridotta del 31% mentre il sovrappeso

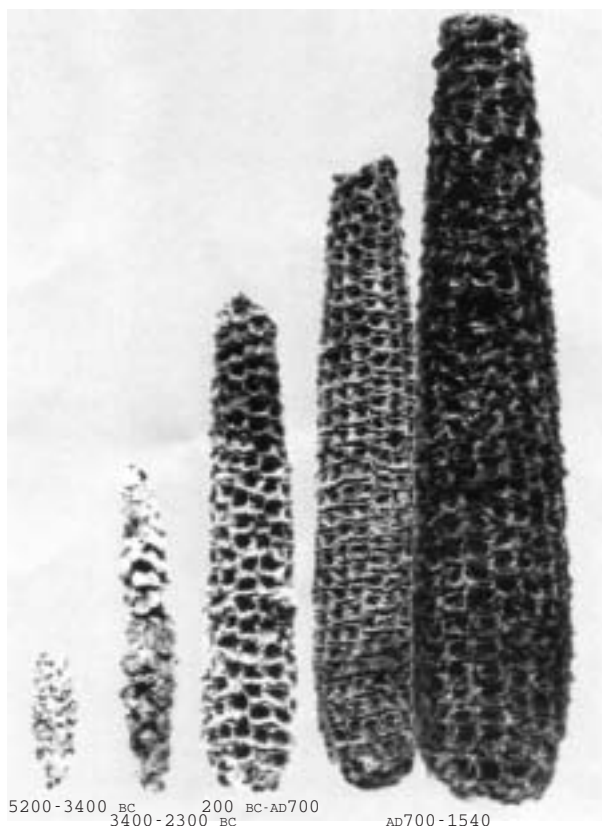


Fig. 2. L'estendersi dell'agricoltura cambiò radicalmente l'aspetto, sia nelle dimensioni sia nel colore, e la qualità dei cibi consumati dall'uomo. La fotografia raffigura, in dimensioni reali, come l'ingegno umano sia riuscito a selezionare pannocchie sempre più voluminose e di miglior qualità nel Continente Americano nel periodo fra il 5000 a.C. e l'arrivo degli Europei.

so (BMI >25) è aumentato del 38%; la riduzione di altri fattori di rischio (fumo, miglioramento della dieta) sembra avere un'importanza di gran lunga maggiore rispetto ai modesti effetti del sovrappeso, stimati pari all'8% (46). Quindi i rischi di un moderato sovrappeso isolato rimangono quanto meno opinabili.

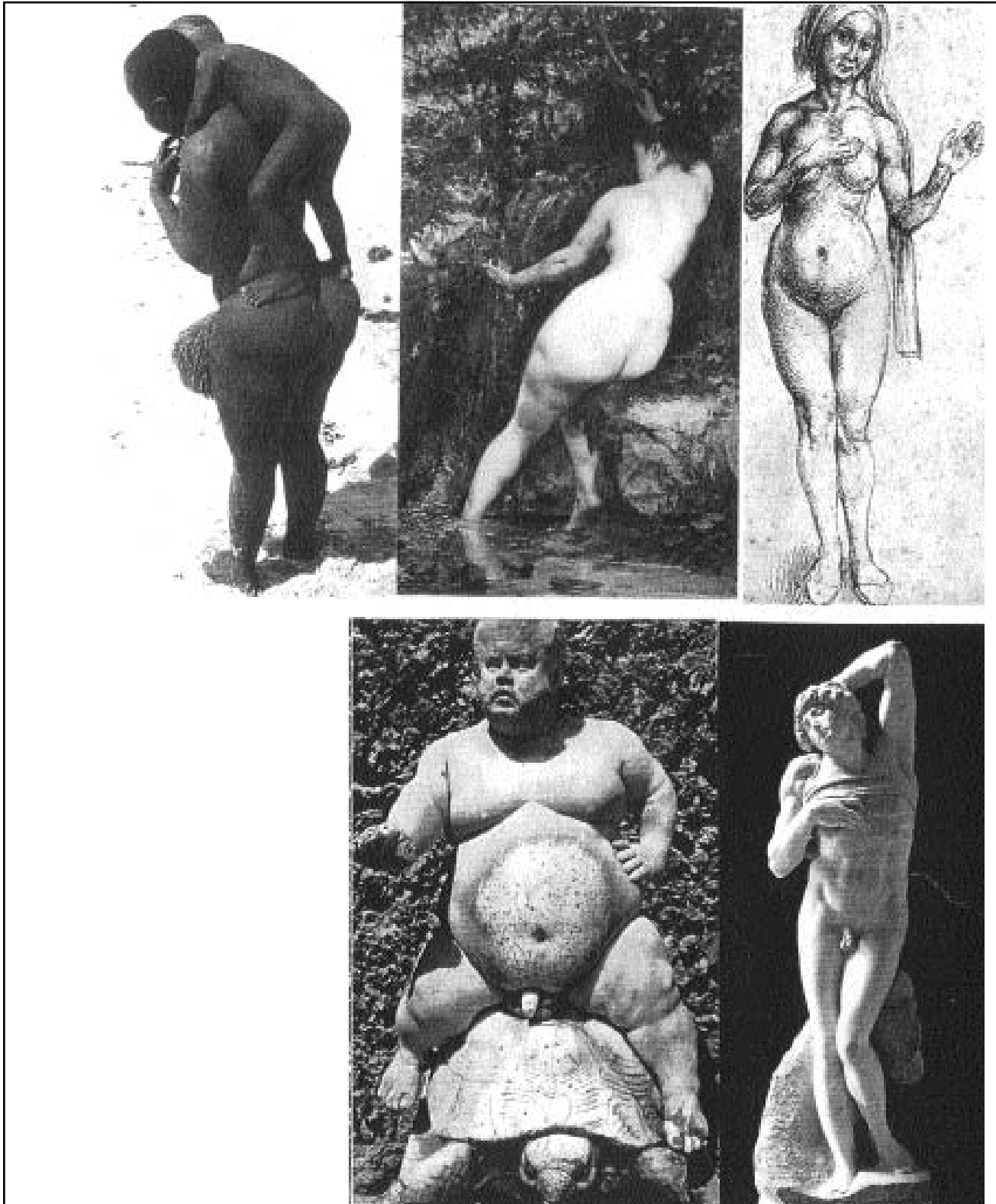
Esistono inoltre alcuni fattori confondenti. Più un soggetto è anziano, maggiore è il BMI associato alla più bassa mortalità (28, 30, 47, 48) e, nei soggetti Americani di sesso maschile, non esiste alcun effetto del BMI sulla mortalità dopo l'età di 65 anni (29). Un aumento ponderale di 4,5-6,8 kg all'età di 35 anni è addirittura desiderabile (49). Un altro aspetto interessante è che, nelle diverse popolazioni, l'obesità presenta una correlazione più stretta con differenti patologie (50): l'ipertensione tra gli Afroamericani, il diabete tra gli Indiani Americani, le dislipidemie tra i Caucasiche e diversi fattori combinati tra gli asiatici. Gli Americani obesi di razza bianca sono maggiormente predisposti alla cardiopatia ischemica rispetto ai loro vicini Messicani, ugualmente obesi, nonostante la comune combinazione di geni europei (51). Tuttavia, la stretta correlazione tra peso e diabete nelle varie popolazioni sarà discusso più avanti.

Riassumendo, la diffusione ubiquitaria dell'obesità non si è tradotta in un aumento generale della mortalità; al contrario, la mortalità totale e cardiovascolare si va stabilmente riducendo (52, 53). Inoltre, contrariamente alla opinione prevalente, "non esistono dati conclusivi che dimostrino che il calo ponderale intenzionale a lungo termine riduca il tasso di mortalità. La resistenza dell'ospite è anche limitata. L'incidenza delle patologie correlate all'obesità nei soggetti moderatamente obesi" (ovvero con BMI 25-30) (54). Ovviamente, "lo scopo di un calo ponderale dovrebbe essere la riduzione della morbilità piuttosto che la ricerca di un modello estetico di magrezza" (55). Noi non sappiamo se il calo ponderale possa correggere le alterazioni metaboliche sottostanti o lasci il soggetto "metabolicamente obeso, sebbene di peso normale" (56). Per esempio, nei soggetti di sesso femminile con BMI medio di 32,6, il calo ponderale del 15% non influenza l'ipersecrezione di insulina, il deposito di glucosio o la spesa energetica a riposo, sebbene migliori la sensibilità all'insulina (57). Nei soggetti precedentemente obesi, l'effetto antilipolitico dell'insulina è aumentato e questo favorisce il ripristino dei depositi di grassi (58). Nei soggetti di sesso maschile il calo ponderale coincideva con un incremento del rischio di cardiopatia ischemica e diabete (59). In una metanalisi condotta su 13 studi di ampie dimensioni, il valore inferiore di mortalità risultava associato a un modesto aumento ponderale e

non è stato osservato alcun beneficio del calo ponderale (60). In un altro studio, nei soggetti sovrappeso, un calo ponderale intenzionale >9 kg durante la vita non si accompagnava ad alcuna riduzione di mortalità totale o cardiovascolare. Nei soggetti di sesso femminile di razza bianca senza patologie preesistenti, il calo ponderale intenzionale non presentava alcuna chiara associazione con i trend di mortalità (62). Nei soggetti di sesso maschile il calo ponderale non era associato a una riduzione della mortalità totale o cardiovascolare e aumentava (!) i decessi correlati al diabete (63). Quindi, "i dati che dimostrano gli effetti favorevoli del calo ponderale sono limitati, frammentari e spesso ambigui... (e noi non dovremmo) peccare di pregiudizio e altruismo sovrastimando i pericoli dell'obesità e i poteri redentivi del calo ponderale" (64). Questi risultati virtualmente universali sollevano numerosi quesiti. Tutti sappiamo che è molto più semplice aumentare che calare di peso. Può accadere che l'aumento ponderale causi alcune variazioni (metaboliche?) irreversibili? Risolvere questo problema è di fondamentale importanza, prima di continuare ad investire tempo e sforzi per rendere magri i nostri pazienti, dal momento che i benefici di un calo ponderale, che generalmente è mantenuto solo temporaneamente, non sono mai stati dimostrati. Noi non sappiamo ancora quale sia il peso ottimale per la sopravvivenza. Mentre una review raccomandava fortemente di mantenere un BMI 25 quale limite superiore della norma (65), un editoriale della medesima rivista proponeva un BMI di 28 (64). "Se la nostra attuale idea di bellezza considera le persone che hanno un peso ideale per ottenere la massima longevità meno che belli, allora forse dovremmo rivedere i nostri canoni di bellezza" (66). Per essere realistici, in ogni caso, la dieta ha raramente successo nel lungo termine e questo perché l'evoluzione ha selezionato una regolazione asimmetrica del peso: la natura favorisce il deposito di grassi, non il loro spreco. "L'abitudine al cibo aumenta con la sua appetibilità e la sua facile disponibilità. Anche la resistenza di fronte all'offerta è limitata" (67). Quando si contrappone al nostro desiderio di potere, la natura quasi sempre vince. Infine, non esiste alcuna dimostrazione che le modalità con cui la natura preserva lo *status quo* siano inappropriate.

Tipologie umane di distribuzione dell'adipe

Tutti gli organismi compiono due atti basilari: procurarsi energia e riprodursi; l'evoluzione procede dagli



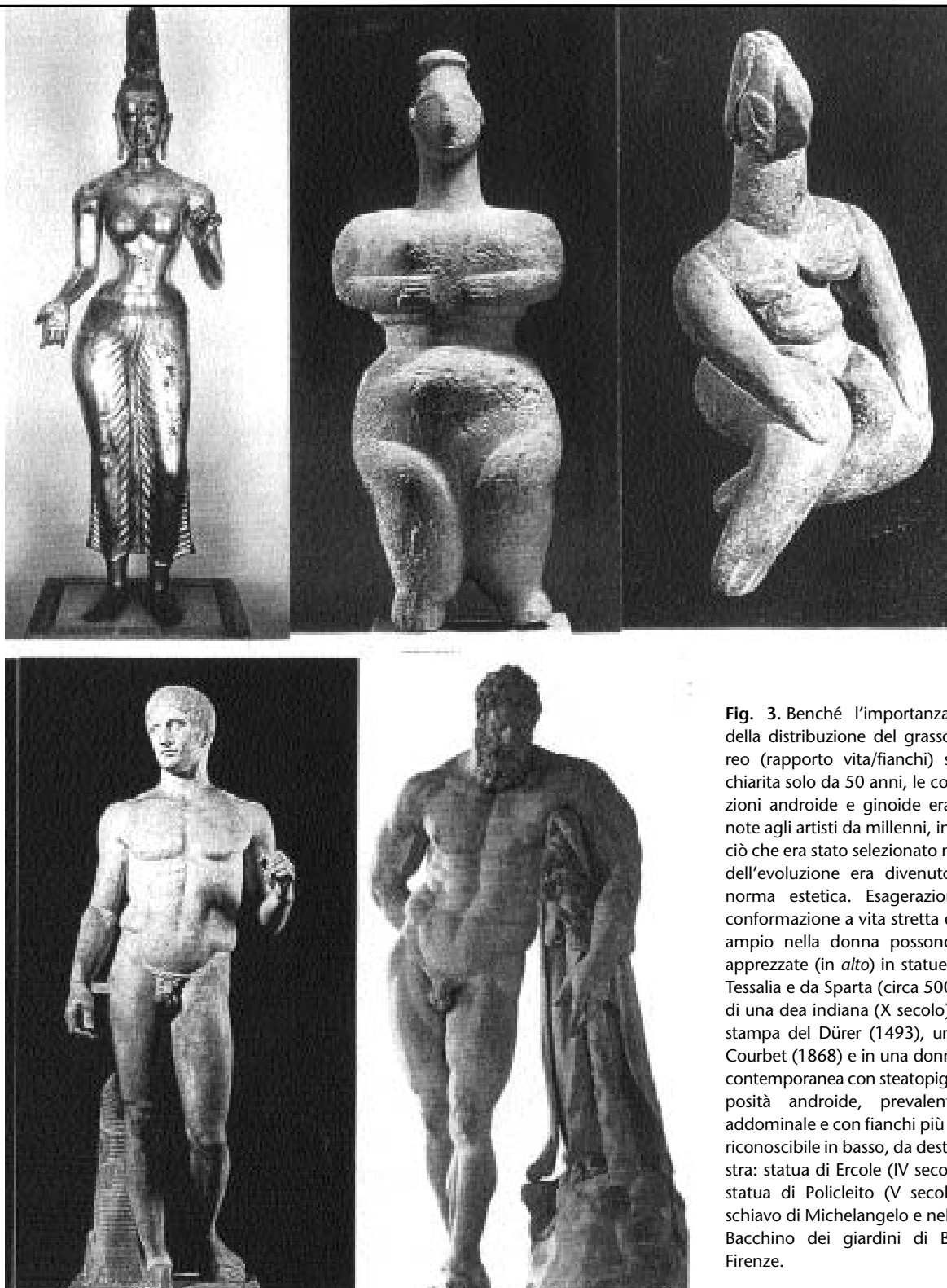


Fig. 3. Benché l'importanza clinica della distribuzione del grasso corporeo (rapporto vita/fianchi) sia stata chiarita solo da 50 anni, le conformazioni androide e ginoide erano ben note agli artisti da millenni, in quanto ciò che era stato selezionato nel corso dell'evoluzione era divenuto anche norma estetica. Esagerazioni della conformazione a vita stretta e bacino ampio nella donna possono essere apprezzate (in *alto*) in statuette dalla Tessalia e da Sparta (circa 5000 a.C.), di una dea indiana (X secolo), in una stampa del Dürer (1493), un olio di Courbet (1868) e in una donna negra contemporanea con steatopigia. L'adipeosità androide, prevalentemente addominale e con fianchi più stretti, è riconoscibile in basso, da destra a sinistra: statua di Ercole (IV secolo a.C.), statua di Policleito (V secolo a.C.), schiavo di Michelangelo e nel famoso Bacchino dei giardini di Bòboli a Firenze.

effetti di una sfera, l'economia corporea, verso l'altra, la riproduzione (68). La capacità di immagazzinare energia è universale ma il suo effetto sulla riproduzione presenta un aspetto peculiare negli esseri umani. Le donne depositano l'adipe nelle mammelle e nella parte inferiore del corpo, assumendo una conformazione a pera. La semplice misura del rapporto tra adipe distribuito nella parte superiore ed inferiore del corpo costituisce il rapporto vita-fianchi (valori normali inferiore a 1,0) o semplicemente il giro vita (valori normali: 102 cm per i soggetti di sesso maschile e 89 cm per i soggetti di sesso femminile) (65). La misura della vita riflette in gran parte il deposito viscerale di adipe. Gli adipociti viscerali presentano una maggiore attività lipolitica rispetto a quelli sottocutanei, un programma anti-lipolitico meno attivo, una prevalenza di recettori a bassa affinità per l'insulina e producono più cortisolo e meno leptina. Quest'ultimo può essere uno dei meccanismi della loro ridotta sensibilità all'insulina (69). Non sorprende perciò che sia stato dimostrato come diversi geni (che codificano per i recettori adrenergici $\beta 2$ e $\beta 3$, per il TNF- α e per le LDL) siano maggiormente attivi nelle donne, le quali presentano una quota minore di grasso addominale (70).

Questo aspetto può essere interpretato alla luce dell'evoluzione. Quando i nostri antenati divennero bipedi, si trasformarono nell'unica specie (eccetto i bonobi fra i primati) in grado di avere rapporti sessuali in posizione frontale. Questa caratteristica, insieme all'assenza di segni manifesti di ovulazione nel sesso femminile, hanno determinato una pressione selettiva a favore delle donne con mammelle di dimensioni superiori, come segno sessuale indice di fertilità e capacità di allattare (71-73). L'encefalo aumentò straordinariamente di dimensioni e si prolungò molto la durata dello sviluppo intrauterino, in modo che la spesa energetica della gravidanza raggiungesse almeno 80.000 cal o circa 9 kg di grasso. Ma il cranio è diventato così grande che il parto ad un grado di maturità analogo a quello dei primati avrebbe richiesto una pelvi irrealisticamente grande e così gli esseri umani nascono in epoca molto immatura. Per portarli in braccio le donne necessitavano di arti superiori liberi e quindi non potevano coprire il fabbisogno di energia richiesto per l'allattamento incrementando la ricerca di cibo. L'allattamento, che richiede 500-1000 kcal/die, nelle società primitive durava 3-4 anni, cioè finché il bambino era in grado di seguire a piedi la tribù. L'unica soluzione possibile a questa richiesta di energia è stata lo sviluppo di adipe nella parte inferiore del corpo, iperplastico, metabolicamente molto refrattario e mobilizzabile

soprattutto nel periodo della gravidanza e dell'allattamento. Questo spiega perché sia così difficile eliminarlo anche dopo aver raggiunto il peso corporeo totale ideale (74). Questa è biologia dell'evoluzione per eccellenza: ancora oggi un modesto sovrappeso è correlato positivamente alla fertilità (72, 75, 76). Gli esseri umani lo sanno da sempre. Le raffigurazioni primitive della fertilità ci mostrano donne con abbondante adipe nella parte inferiore del corpo; nella maggior parte delle società umane una sposa opulenta era istintivamente favorita e per molte di esse si trattava quasi di un prerequisito per il matrimonio (un esempio è il ritiro delle spose beduine nelle tende per aumentare di peso).

L'obesità viscerale è diversa, comprende il 20% del grasso corporeo totale degli uomini, ma soltanto il 6% delle donne. Gli adipociti viscerali accumulano grassi dopo i pasti e possono essere l'obiettivo metabolico primario dell'insulina (77) e dell'insulino-resistenza (78, 79). L'aumento dei depositi di grasso viscerale incrementa il loro utilizzo e l'insulinemia periferica con una soppressione compensatoria dell'appetito (80) e può essere un sistema di adattamento per prevenire un ulteriore aumento ponderale (81); al contrario, bassi livelli di insulina (o l'insulino-resistenza di alcuni centri nervosi) può ridurre il senso di sazietà (82). È soprattutto l'obesità viscerale ad essere correlata al genotipo parsimonioso (83) e alle patologie umane (84, 85). Testimoniano cioè l'incremento di mortalità nelle donne con un basso BMI e un alto rapporto vita/fianchi (33). Nei soggetti di sesso femminile sia il BMI che la distribuzione del grasso corporeo presentano effetti importanti ed indipendenti nei confronti del diabete, cosicché al quintile superiore di entrambi il rischio relativo diventa quasi 30 (33).

La definizione appropriata di valori ponderali normali, quindi, dovrebbe essere quella di un BMI e una distribuzione del grasso corporeo ottimali per la sopravvivenza in uno specifico gruppo etnico. Tali valori normali non sono ancora disponibili.

Fattori genetici e nutrizionali nell'obesità

Mayr (86) ha sottolineato che se una caratteristica è molto vantaggiosa per una specie, essa viene acquisita ripetutamente nel corso della selezione naturale. Ciò per esempio è successo per almeno 40 meccanismi differenti di fotosensibilità (per esempio, gli occhi). Sotto questa prospettiva, l'attitudine universale ad accumulare grasso significa che da questa

caratteristica deriva un alto guadagno. Perché i geni rendano possibile l'obesità deve essere disponibile cibo sufficiente. L'ereditarietà gioca un ruolo importante sia nel peso corporeo che nella distribuzione dell'adipe. L'esemplificazione visivamente più chiara è l'accumulo di adipe alle natiche nelle donne africane Khoisan. Nelle società occidentali, all'età di 40 anni, il BMI di soggetti adottati correlava strettamente con quello dei loro genitori e gemelli biologici, ma non con quello dei genitori e fratelli adottivi (87, 88). Nello studio Belga-Lussemburghese, il BMI dei figli correlava strettamente con quello dei genitori e dei nonni (89). L'adipe totale e della parte superiore del corpo, nelle donne in post-menopausa, è più strettamente correlato nelle coppie di gemelle monozigoti che in quelle eterozigoti (90). In tutte le popolazioni studiate il contributo dell'ereditarietà per l'adipe totale e la sua distribuzione corporea è circa la metà (90-97), con la possibilità che esista un gene maggiore ereditato per via mendeliana che codifica per il rapporto vita-fianchi (98).

La vita è da sempre caratterizzata da occasionali banchetti e digiuni di durata imprevedibile. Per compensare queste fluttuazioni, l'energia doveva essere immagazzinata quando disponibile per essere utilizzata quando necessaria (99). Le espressioni fenotipiche sono molto più limitate rispetto alle possibili associazioni di geni regolatori; di conseguenza, geni differenti possono essere selezionati con lo stesso risultato fenotipico. Il nostro genoma ha molti marcatori associati all'obesità: già nel 1998 il numero dei candidati identificati si avvicinava a 200; loci sono stati identificati su tutti i cromosomi (eccetto il cromosoma Y) e su 12 di essi esistevano almeno 3 loci che si ipotizza siano coinvolti (100). È probabile che quasi tutti i casi di obesità siano correlati a più di un sito, ciascuno dei quali sia responsabile di una piccola parte delle varianti fenotipiche (101).

Sebbene sia stato ipotizzato che il genotipo parsimonioso sia comparso negli Indiani Americani 11.000-12.000 anni fa (102), la realtà non sembra essere tale. Per comprendere le basi biologiche dell'obesità dobbiamo tornare indietro centinaia di milioni di anni, prima della comparsa di uomini e mammiferi. Gli organismi unicellulari possiedono i nostri stessi meccanismi di ereditarietà e metabolismo energetico. Dal momento che non è possibile l'accumulo di adipe senza insulina, è significativo che il primitivo *Caenorhabditis elegans* possieda un gene (daf-2) che codifica per un membro della famiglia dei recettori dell'insulina (103). Molecole altamente omologhe all'insulina e al suo recettore sono presenti nella *Drosophila* e una di queste, che si lega

in modo specifico agli anticorpi anti-insulina, fu trovata nelle api mellifere. L'insulina dello storione differisce dalla nostra per soli 6 aminoacidi e sequenze del recettore dell'insulina altamente omologhe alle nostre sono espresse nella cartilagine e nel fegato dei grilli (104).

Una larva di bruco è una macchina per mangiare che immagazzina grasso cibandosi voracemente (99). Un pesce che abbia mangiato a sazietà accumula una grande quantità di grasso. Gli uccelli migratori devono essere "parsimoniosi" ed accumulare grasso prima della migrazione autunnale e tutti gli animali che vanno in letargo devono essere parsimoniosi prima del sonno invernale. Il gerbil, o *Psammomys obesus*, un topolino piuttosto magro nel suo ambiente naturale sul Delta del Nilo e nel deserto del Mar Morto, diventa obeso (e spesso diabetico) se assume una dieta da tavola calda (105). I delfini, se difesi dagli squali e alimentati abbondantemente, possono raddoppiare il loro peso. Le scimmie alimentate con quantità illimitate di cibo aumentano molto di peso (106). In sintesi, negli animali, come negli esseri umani, la biologia dell'accumulo di adipe è asimmetrica e non esiste alcun vantaggio ad essere magri. L'adipe non è accumulato a svantaggio dei muscoli: al contrario, gli animali più obesi possiedono anche una massa muscolare aumentata.

La biologia umana è fondamentalmente la stessa. Le proteine non possono essere immagazzinate. I depositi di glicogeno sono sufficienti soltanto per 1-2 giorni e non sono vantaggiosi dal punto di vista della resa per unità di volume: la loro densità è soltanto di 1 cal per g (1 g di glicogeno per 4 cal, addizionato a 3 g di acqua a 0 cal). Questo fa sì che solo il tessuto adiposo, che contiene un 10% di acqua, possa essere accumulato e sia sufficientemente denso di energia (circa 8 cal per g). In altre parole i geni dell'obesità sono in pratica gli stessi che codificano per l'accumulo di adipe e la sua conservazione.

Gli uomini hanno mantenuto molte caratteristiche dei primati, non tutte vantaggiose (l'assenza di sintesi dell'acido ascorbico, un colon troppo lungo e i movimenti digestivi lenti sono la memoria della sopravvivenza affidata ai cibi tropicali). Tuttavia l'adattamento a cibi più densi continua: ora gli esseri umani hanno non solo un colon più corto e un intestino tenue più lungo (>53% vs <30%) rispetto ai grandi primati, ma anche un cieco molto più corto di quello delle mummie egiziane di diverse migliaia di anni fa (107,108).

Nella storia della nostra specie non è mai esistito alcun periodo di prosperità generale in cui il gene

parsimonioso potesse subire una selezione contraria o essere perso. Probabilmente fu nel lontano Paleolitico, 35-15.000 anni fa, che il nostro pool genetico ha interagito per l'ultima volta con la dieta alla quale esso si era adattato (4, 109, 110). La maggior parte dell'evoluzione dell'uomo si è sviluppata in condizioni di caccia e ricerca di viveri. I genitori della Eva africana (circa 140.000 anni fa) erano differenti da noi soltanto per lo 0,003% del patrimonio genetico e vivevano soprattutto delle battute di caccia di animali selvatici. Se gli esseri umani si fossero cibati soltanto di vegetali, avrebbero dovuto consumarne più di 10 kg/die. Il grasso animale e il colesterolo hanno aiutato gli uomini primitivi ad acquisire un cervello di grandi dimensioni (111). La migrazione dall'Africa, iniziata circa 40-50.000 anni fa, fu straordinaria per perseveranza e capacità di adattamento ma non per la sua velocità: in media 1 km via terra e 2 km via mare per anno. La lentezza tuttavia lasciò ampio tempo per l'adattamento. Benché nel periodo Paleolitico la dieta non fosse universalmente omogenea, essa in media conteneva un'alta quota di proteine, la maggior parte delle quali provenienti dalla carne rossa (il pesce e il pollame divennero comuni soltanto 20.000 anni fa) con soltanto il 4% di grasso rispetto al 7-19% presente oggi nella carne. I grassi e gli oli vegetali fornivano il 20-25% dell'energia totale e il 28% di tutti gli acidi grassi erano polinsaturi con un rapporto tra polinsaturi e saturi di 1,41 rispetto allo 0,44 presente attualmente negli USA (112, 113). Come oggi, la metà dell'energia era fornita dai carboidrati ma, mentre nella nostra dieta soltanto il 20-25% di questi deriva da frutta e vegetali crudi, nell'alimentazione degli uomini in epoca precedente a quella dell'agricoltura tale quota era tre volte più alta. La gente lavorava molto duramente e, a parità di peso, possedeva una quota superiore di muscoli rispetto a noi. Quando aveva successo, la caccia era molto vantaggiosa dal punto di vista energetico: in un ambiente con grande possibilità di cacciagione si ottenevano fino a 10-15.000 cal di cibo per ora di lavoro e 2.500-6.000 in un ambiente più povero. I cacciatori-allevatori erano alti come noi e non erano affetti da molte delle malattie che colpiscono noi oggi (114): morivano troppo presto, soprattutto di infezioni. Sebbene la vita fosse breve e difficile, l'alimentazione rimase adeguata finché fu possibile la caccia grossa. Successivamente, 10-15.000 anni fa, la cacciagione si impoverì molto e gli esseri umani impararono ad allevare i piccoli animali che erano però molto meno vantaggiosi, dando soltanto 1000-1500 cal per ora di lavoro. Ciò segnò l'inizio della rivoluzione agricola del Mesolitico con la coltivazione di piante (spe-

cialmente cereali, legumi, piante che producono oli) che erano piuttosto diverse da quelle che ci sono oggi familiari. Esse avevano un indice glicemico molto più basso (113) e non erano quasi sottoposte a trattamenti fertilizzanti e/o antiparassitari. Il miele selvatico era una rara leccornia. Gli animali domestici fornivano carne, latte, pelli, lana (115) e alcuni venivano anche utilizzati per il trasporto. Esistevano enormi differenze tra aree geografiche e continenti. Nel Nuovo Mondo non esistevano bestiame e animali da trasporto. Uno scheletro recentemente scoperto dimostra l'esistenza di periodiche carestie (116). Nell'area geografica che corrisponde al Nuovo Messico, in un periodo recente compreso tra i 700 e i 1400 anni fa, ogni due anni arrivava la siccità e ogni quarto di secolo si avevano almeno due anni successivi in cui andava perso il raccolto con carestie di massa. Nel cosiddetto periodo del Mississippi (XIII secolo d.C.), la malnutrizione e le infezioni crebbero bruscamente. A Teotihuacan, una enorme metropoli del Messico, la malnutrizione e l'arresto della crescita erano molto più diffusi che in ogni altro gruppo umano conosciuto in precedenza. Durante quasi due millenni, dal 400 a.C. al 1450 d.C., gli scheletri mostrano l'evidenza di una crescente quota di frumento nella dieta con un grande aumento delle carie dentarie. Lo stesso accadeva nelle città Inca.

La situazione non era di molto migliore nel Vecchio Mondo. Anche qui l'agricoltura non era un lavoro vantaggioso: soltanto 700-1300 cal per ora di lavoro. Cereali e tuberi fornivano molta più energia, ma erano una risorsa povera di proteine, vitamine e minerali. Anche il prospero Egitto soffriva per le carestie quando le inondazioni del Nilo erano poco abbondanti. I Greci antichi attraversarono il Mediterraneo perché bisognosi di terre per la loro popolazione in crescita. In generale la rivoluzione agricola condusse realmente a una maggiore produttività, ma fu superata dalla crescita della popolazione, così che la dieta media risultò più povera (117). Il raffinamento del cibo fu un progresso, ma con risvolti negativi: diede inizio alla separazione delle calorie dagli altri nutrienti, l'alimentazione divenne biologicamente più povera che nel Paleolitico e la popolazione perse in media 5-6 cm di altezza; ci fu anche una riduzione nell'altezza della base cranica e del diametro dell'apertura superiore della pelvi (109, 118). Uno dei problemi più gravi era il fatto che l'agricoltura nella maggior parte dei luoghi si basava su un'unica specie vegetale e pochissimi prodotti erano nutrienti quanto il grano e l'orzo. Il Neolitico fu seguito dall'Età del Bronzo 6.000-5.000 anni fa e, successivamente,

dall'Età del Ferro, 3.000 anni fa, e la popolazione crebbe rapidamente: nel 10.000 a.C. sulla Terra vivevano soltanto 3 milioni di uomini, ma intorno al 3.000 a.C. erano già 100 milioni; la loro storia genetica e la loro distribuzione geografica possono essere considerate simili ai loro linguaggi (119, 120).

L'Europa, nel Medioevo e all'inizio dell'epoca moderna non soffrì meno la fame e le rivolte per il pane erano frequenti. L'armatura dei cavalieri medievali sarebbe troppo piccola per un Europeo medio di oggi. La dieta abituale del Rinascimento era ricca di amidi: grano, segala, avena. La carne fresca era disponibile una volta al mese, il pesce era disponibile sulle rive del mare, ma lungo i fiumi soltanto i ricchi se lo potevano permettere. Il sale era prezioso e quindi nella maggior parte dei casi non era possibile conservare pesce e carne (un aspetto positivo doveva essere l'assenza di ipertensione!). Lo zucchero veniva considerato una medicina e aveva un costo notevole. "Il piatto più comune era rappresentato dal grano che galleggiava in una zuppa vegetale poco densa" (121). La Francia, relativamente prospera, era soggetta in media a 11 carestie ogni secolo e le carestie locali talvolta raddoppiavano e triplicavano il tasso di mortalità; gli scarsi raccolti del 1708-09 trasformarono il Paese in "un grande ospedale" (23) e, alla vigilia della Rivoluzione, un Francese medio sopravviveva con 2.000 cal, sebbene un adulto su tre dovesse accontentarsi di sole 1.800 cal. Le carestie colpivano regolarmente la Germania e in Prussia, nel 1847, un terzo della popolazione rimase senza pane. Firenze era in stato di carestia un quarto del tempo (117) e nel 1813 in Lombardia si usarono foglie e fagioli al posto della farina. La carestia delle patate in Irlanda a metà del XIX secolo fu una delle peggiori mai ricordate. Per un periodo di 1.000 anni, dal 971 al 1970, in Russia vi furono 125 anni di carestia e 100 anni di fame, un raccolto su 3-5 andava a male e le carestie del XX secolo uccisero milioni di persone. Se a tutto ciò aggiungiamo le ipovitaminosi, la raffigurazione di una Europa prospera, la cui popolazione non aveva alcun bisogno dei geni parsimoniosi, diventa evidentemente falsa. Anche i pregiudizi peggioravano i danni: nell'Europa medievale, per esempio, ortaggi freschi ed alcuni frutti venivano considerati cibo per animali. Le difficoltà nei trasporti resero difficile sopperire alla carenza di cibo, soprattutto nelle grandi regioni con strade insufficienti. Gli anni della guerra furono particolarmente duri. Gli altri continenti non si trovavano in condizioni migliori: durante i 130 anni di dominio britannico vi furono 22 carestie in India. Ancora oggi, purtroppo, più della metà della popolazione mondiale vive ogni giorno con 2.200 cal o

meno.

Di conseguenza tutti dovevano essere parsimoniosi e, se il cibo era disponibile e la popolazione ricca, tutti mangiavano di più. Le abitudini alimentari dipendevano dalla classe sociale. Nel Medioevo molti ordini monastici iniziarono come ascetici, ma diventarono ricchi e le diete quotidiane dei loro monaci era di 6.000 cal/die con razioni nei giorni di festa (60 all'anno) fino a 8.000 cal. Non sorprende che monaci e suore opulenti fossero considerati una buona pubblicità della prosperità dei loro monasteri. "La tortura della fame è finita nel calvario dell'obesità" (122). A distanze di mezzo mondo e migliaia di secoli, le abitudini restano simili: in Polinesia le corporature robuste sono tenute in alta considerazione e le persone di classe sociale elevata diventano obese sulle isole dove in passato il cibo era scarso, come Nauru (123). Quando le grandi dimensioni corporee riflettono la ricchezza, abbuffarsi in periodo di abbondanza è incoraggiato dalla società (76). Soltanto nelle società occidentali, e solo abbastanza di recente, l'obesità ha smesso di essere un segno di ricchezza ed è diventata in qualche modo una stimate sociale.

Riassumendo, i geni parsimoniosi non sono di origine recente né limitate all'uomo o ai mammiferi. Essi sono ubiquitari e sono utili per le necessità basilari di tutti gli organismi.

Esistono soltanto due modi per accumulare energia: mangiare di più e consumare di meno. In un anno noi introduciamo circa 1 milione di cal e, per evitare variazioni di peso, l'introito alimentare deve bilanciare la spesa energetica entro lo 0,17%. Il tasso metabolico basale non è ridotto negli obesi. Il tessuto adiposo non è metabolicamente inerte, sebbene il suo costo energetico sia trascurabile. Il nostro organismo si oppone ad ogni tentativo di variare il suo peso abituale. Se un soggetto obeso perde il 10% del peso corporeo, la spesa energetica si riduce il circa 8 kcal per kg di massa corporea magra al giorno. Al contrario, un aumento ponderale pari al 10% del peso incrementa la spesa energetica della stessa misura o del 16% (124). Esiste anche un adattamento specifico sopra e oltre a quello causato dall'aumento ponderale, ma è molto modesto: soltanto 33 kcal per un aumento di peso di 15 kg, equivalente a mezza mela (125). Ancora una volta osserviamo lo strano fenomeno di un meccanismo che cerca di preservare il peso corporeo abituale, ma non quello ideale.

La regolazione del peso ha una chiara componente genetica (126) e presenta ampie variazioni individuali: soggetti che si alimentano con una quota di 1.000 kcal/die superiore al normale per 8 settimane accumulavano quote molto differenti di 58-687 g di gras-

so e di 15-78 g di massa non grassa. Il consumo energetico variava da -100 a +360 kcal e i due terzi dell'incremento potevano essere attribuiti a movimenti di irrequietudine e al mantenimento della postura (127). In breve, la riduzione del consumo energetico non è un fattore dipendente dall'obesità. Colpevole è l'eccessiva alimentazione. Non sorprende che gli Americani stiano diventando sempre più obesi, dal momento che dal 1977-78 al 1994-96 l'introito energetico negli uomini è aumentato da 2.239 a 2.455 kcal e nelle donne da 1.534 a 1.646 (10). La parola "obeso" derivata dal termine latino *obesus*, participio passato di *obedere*, "mangiare in eccesso". Gli antichi ne erano a conoscenza.

Dal momento che la variabile più importante è la variazione longitudinale nel bilancio energetico e la capacità di regolare i depositi corporei di energia (128), l'obesità non dovrebbe nella grande maggioranza dei casi essere predeterminata, sebbene la distribuzione del grasso corporeo in gran parte lo sia. Secondo l'ipotesi del gene di suscettibilità, i geni aumentano il rischio di possedere una caratteristica, ma non sono sufficienti da soli a spiegare lo sviluppo di una patologia. "I nostri geni ci permettono di diventare obesi; l'ambiente decide se diventeremo obesi" (129). All'interno dello stesso gruppo etnico l'obesità si sviluppa soltanto se il consumo di cibo è alto. Il BMI dei Giapponesi alle Hawaii è superiore che in Giappone. Gli Indiani Tarahumara aumentano di peso quando si alimentano secondo la dieta americana. Nel ramo dell'Arizona degli Indiani Pima il BMI medio è 34,2, mentre nel ramo di Sonora (Messico), che si è separato soltanto 700-1.000 anni fa, esso è 24,9 (130, 131). Aggiungendo alla dieta il ruolo della sedentarietà, della pressione sociale e della televisione, l'obesità apparirà come un problema ambientale (132). Quando le condizioni sono nuove la nostra capacità di variare l'introito rispetto al consumo è imperfetta e noi utilizziamo porzioni superiori di cibo saporito ad alta densità energetica (133).

Tutto questo spiega il motivo per cui il termine "parsimonioso" non è preciso, e Neel stesso lo considerava non ottimale (2). Dal momento che il metabolismo degli obesi non è parsimonioso, i geni dovrebbero essere chiamati più propriamente "di accumulolo" (134) o addirittura "golosi" o "avidii".

L'epidemiologia non conferma la parsimonia del diabete

Il diabete non è una malattia ma una sindrome molto eterogenea (135): "soltanto un generico termine

descrittivo e la manifestazione di un disordine sottostante molto più ampio" (136). Esso ha come caratteristica l'insulino-resistenza, una condizione di ridotta reazione di alcuni tessuti a determinati effetti metabolici dell'insulina ma a nessuno dei suoi effetti mitogeni. Sebbene questo fenomeno, forse esso stesso un'espressione di adattamento alla dieta povera di carboidrati del passato, sia molto spesso evocato come spiegazione del diabete, è necessario ricordare che esso è anche osservato nell'obesità, nell'ovaio policistico e in alcune altre sindromi non accompagnate da iperglicemia. Quindi, l'iperinsulinemia caratteristica sia dell'obesità che della prima fase del diabete può essere un fattore che accelera la comparsa di patologie ad insorgenza tardiva (137) ma che non discrimina tra obesità e diabete (138). Contrariamente all'ipotesi originaria sul genotipo parsimonioso, non è mai stato dimostrato che il diabete abbia qualche influenza sulla sopravvivenza e sulla riproduzione. Se l'obesità e il diabete fossero parsimoniosi, la loro prevalenza in popolazioni diverse dovrebbe correlare. Secondo questa logica, dal momento che tutti i gruppi etnici sono predisposti all'obesità, tutti dovrebbero anche essere inclini a sviluppare diabete. Tuttavia nelle diverse popolazioni la prevalenza del diabete varia da <1% a >40%; è poco probabile che differenze così grandi siano puri sofismi statistici (139, 140).

La migliore verifica dell'ipotesi secondo cui obesità e diabete presentano diversi meccanismi genetici consiste nel confronto tra tribù americane dative negli USA e in Canada, attualmente piuttosto simili nel consumo calorico e decisamente non sottoalimentate. La storia delle migrazioni verso l'America attraverso la Bering Land Bridge è controversa ma può essere grossolanamente divisa in tre ondate e la distanza genetica tra queste ondate corrisponde alle attuali differenze linguistiche (119) dei popoli che ne sono originati. I dati statistici disponibili (141-158) dimostrano differenze significative nella prevalenza del diabete tra le tribù che arrivarono in America in ondate differenti e anche fra tribù della stessa ondata.

La prima ondata arrivò non meno di 12.000 anni fa, forse molto prima. Ne sono discendenti la maggior parte di tribù ancora esistenti (Cherokee, Pima, Sioux, Winnebago, Cheyenne e altre) nella maggior parte delle quali la prevalenza del diabete è del 17,5-32%. Negli Indiani Pima la frequenza è eccezionalmente alta, circa il 40% (nell'età compresa tra 55 e 64 anni anche 70%). Il loro diabete è differente dalla forma usuale, in quanto caratterizzata da maggiore insulino-resistenza e maggior grado di iperinsulinemia con inferiore rilascio di glucosio (159). In alcu-

ni Indiani del Canada che parlano il linguaggio Algonquin la prevalenza del diabete è del 24-28%, mentre in altri è del 9-19% (146, 160). Esistono anche alcune eccezioni: il diabete è stato osservato soltanto nello 0-3% degli Indiani Messicani Durango sebbene il 7% di questi sia obeso (161). Quindi, esistono grandi differenze tra tribù che condividono antenati comuni.

La seconda ondata, chiamata Na-Dene, avvenne 6-12.000 anni fa. La maggior parte delle tribù si stabilì nella parte a Nord del continente (famiglia degli Athabaskan, Chippewa); la prevalenza del diabete in queste è 14-33%. Le tribù del Sud migrarono nell'attuale Arizona (Navajos, Apaches); in esse la prevalenza di diabete nei soggetti di età >20 anni è del 23% e nei soggetti di età >45 arriva al 40% (156).

La terza ondata arrivò migliaia di anni più tardi e si stabilì in quelli che sono ora il Canada e l'Alaska (Eskimo, Inuit, Aleut). Le tribù possono essere etnicamente differenti dalle altre, ma non per quanto riguarda il peso: sebbene non molti siano enormemente obesi, il 55% dei soggetti di sesso femminile e il 32% dei soggetti di sesso maschile hanno un BMI >25 (162). La frequenza del diabete è soltanto 0,4-3%.

Come si può osservare, in generale, la prevalenza del diabete negli Indiani delle prime due ondate è 3-8 volte superiore che nei Caucasici (145, 150) e può essere molto più alta in alcuni (Pima) e molto più bassa in altri (Durango). Gli Indiani dell'ultima ondata presentano la stessa prevalenza di diabete che negli Europei. Una caratteristica inusuale è che fra gli Americani Nativi il diabete è attualmente frequente anche all'età di 10 anni, un aspetto che non è stato finora osservato nelle popolazioni caucasiche (163, 164).

Anche in altre parti del mondo sono state osservate differenze nella prevalenza del diabete tra tribù imparentate che vivono quasi nelle stesse condizioni. La frequenza del diabete è bassa, pari al 4%, nei Kirabati è alta, pari a 40% nei Nauru. Fra le tribù rurali del Papua Nuova Guinea, è affetto da diabete il 12-17% dei Wanigela ma nessuno dei Kalo (165). In Nuova Caledonia la prevalenza del diabete tra i Polinesiani (15,3%) è molto più alta che tra i Malesi o gli Europei (8,4%). Probabilmente queste differenze possono essere spiegate dalla storia degli insediamenti in Oceania, che hanno stabilito una barriera meno superabile tra i primi Malesi e quelli arrivati successivamente (167). Nel Medio Oriente esistono importanti differenze nella frequenza del diabete tra Paesi arabi. Anche nello stesso Paese, il Bahrain, ad un'età >40, la prevalenza nella comunità dei Sunni è il doppio che nelle popolazioni antropologicamente simili

dei Jafaari (48% vs 25%) (17). Non soltanto il diabete, ma anche la tolleranza al glucosio nelle popolazioni può essere diversa: in Amazzonia, nella tribù Yanomamo, la curva glicemica dopo carico rimane piatta e l'insulina aumenta di 5 volte, mentre nella tribù Maruba a parità di peso corporeo il glucosio sale e l'insulina aumenta di 9 volte (168).

La migliore rappresentazione della natura genetica del diabete consiste nella sua dipendenza dalla combinazione con i geni Caucasici: nei Cherokee puri la prevalenza del diabete è pari al 16% ma fra coloro che hanno un patrimonio genetico misto, con una quota Cherokee <50%, essa scende al 3,7% (147). Il matrimonio misto con i Caucasici riduce drammaticamente la frequenza del diabete nella discendenza dei Pima (169-171), dei Cherokee dell'Est (147), dei Dakota (172) e in 13 altre diverse tribù e comunità, in entrambi i sessi e per tutti i gruppi di età (173). Attraverso il Pacifico, l'effetto favorevole dell'unione con i Caucasici è stata osservata nei Nauru (174). La probabile spiegazione è che se il gene, o uno dei geni importanti, è recessivo, le probabilità di omozigosi sono superiori nelle società con maggiore endogamia. In questo caso, la progenie di matrimoni misti tra persone con origini molto distanti, probabilmente portatrice di geni differenti, dovrebbe risultare in una frequenza inferiore di diabete. Ciò resterebbe vero anche se fossero necessari due o più geni per determinare il diabete: è poco probabile che lo stesso gene dannoso sia stato fissato in diverse linee di consanguineità e la loro probabilità di incontrarsi nello stesso individuo sono molto più basse nei matrimoni tra soggetti di gruppi genetici diversi. Incrociandosi tra loro, ciascuno può in qualche modo sopperire alla carenza dell'altro (175).

La conclusione di massima è che alcune mutazioni causa di diabete siano comparse piuttosto recentemente e possano essere abbastanza frequenti oppure piuttosto rare nei diversi gruppi etnici. Poiché esistono molti geni correlati al diabete, è poco probabile che essi siano presenti nello stesso individuo se i genitori provengono da due gruppi etnici differenti. Ciò è diverso da quanto accade nel caso dell'obesità, per la quale è probabile che i geni abbiano origine antichissima e siano virtualmente universali. È interessante valutare se le epoche storiche e linguistiche della separazione tra le diverse tribù possano indicare il momento approssimativo della comparsa di queste mutazioni. Il genotipo del diabete non è universale e richiede fattori ambientali per manifestarsi. Sotto questo aspetto gli esseri umani non sono molto diversi dallo *Psammomys*, che diventa obeso e spesso diabetico quando assume cibo di laboratorio ma miglio-

ra con una dieta adeguata (105, 176). Negli esseri umani l'urbanizzazione può determinare un effetto simile: a Wanigelas (Papua Nuova Guinea) gli abitanti abusivi delle aree urbane sono affetti da diabete con una frequenza doppia rispetto ai loro parenti che vivono nelle aree rurali. In Malesia la prevalenza del diabete nelle aree urbane di Malay è 3 volte superiore che nelle aree rurali (177). L'effetto dell'urbanizzazione è stato osservato con prevalenza di diabete piuttosto alta nei Sindh del Pakistan (178), nei Tamil Nadu (179), in Egitto e in India e con una prevalenza più bassa in Tunisia, Tanzania e Bangladesh (180). Esiste quasi un gradiente nelle differenze di frequenza del diabete tra i Cinesi che vivono in aree rurali e quelli che vivono alle Mauritius o a Taiwan (181). Il migliore esempio degli effetti dell'alimentazione sta nel confronto tra i Pima dell'Arizona, BMI 33,4 e prevalenza di diabete del 34% nelle donne e del 54% nei maschi, e i loro compatrioti Messicani, molto meno obesi (BMI 24,9) e con diabete presente soltanto nell'1% delle donne e nel 6% degli uomini (130, 131). Non sorprende che una prevalenza diversa sia stata trovata nei Messicani che vivono in Arizona rispetto a quelli che vivono a Città di Messico (182). La diaspora africana fornisce ancora un altro esempio: tra gli emigranti che vivono in Gran Bretagna o negli USA con un BMI medio di 27,1 la prevalenza di diabete è dell'11-12%, e aumenta al 25% dopo i 65 anni, mentre nelle popolazioni molto più magre che restano a casa (BMI 21,7) essa è solo dello 0,5-2,3% (183, 184).

Tuttavia, se i geni per il diabete non sono presenti né l'urbanizzazione né l'obesità ne aumentano la frequenza: ne sono un esempio gli Orange Ali della Malesia e gli abitanti del Cameroon (185), nei quali l'obesità non influenza le probabilità di sviluppare il diabete se questo non è presente nei due genitori (186).

La conclusione è che la frequenza attuale del diabete dipende dall'alimentazione soltanto se la popolazione ne possiede il gene o i geni. Gruppi con storia e condizioni alimentari simili possono differire ampiamente nella frequenza di tale carico genetico e l'ipotesi del genotipo parsimonioso non spiega perché le stesse condizioni abbiano favorito la selezione di geni per il diabete in alcune popolazioni ma non in altre.

Fattori genetici nella eterogeneità del diabete

L'elenco dei geni associati al diabete è lungo e in continuo aumento. La glicemia è regolata da molti mec-

canismi differenti e perciò, se i difetti rimangono compatibili con la vita e la riproduzione, la lista delle potenziali mutazioni che coinvolgono svariati ormoni, recettori ed enzimi è lunga almeno quanto il numero di possibili associazioni lungo la catena di regolazione dell'omeostasi glicemica. Tutte le mutazioni conosciute finora possono spiegare al massimo l'1% dei casi di diabete. Un aspetto più importante è che non è stata trovata alcuna mutazione nella forma comune della malattia che colpisca qualche proteina della catena di eventi post-recettoriali innescati dall'insulina (187). Il diabete è associato a numerosi marcatori (138, 188-190) localizzati sui cromosomi 2, 6, 10 e 11 negli Americani Messicani; sui cromosomi 1, 7 e 11 nei Pima; sui cromosomi 1, 4, 7, 11 e 12 nei Caucasici; sui 12 e 20 nei Finlandesi; e sull'11% nelle coppie di gemelli in Francia, ma soltanto per le forme ad insorgenza prima dei 45 anni di età (191). Nei Francesi sono già stati trovati almeno 3 loci e anche nei Giapponesi, molto più omogenei fra loro, ne sono noti tre. Negli Indiani Canadesi Oji-Cree, sono stati identificati 4 loci sui cromosomi 6, 8, 16 e 22, nessuno dei quali è stato trovato in altre popolazioni (192). Rivelatrice è la storia del gene localizzato su 2q37 negli Americani Messicani (193). Questo gene non è stato segnalato nei diabetici Giapponesi, Americani, Tedeschi, Britannici, Sardi o nell'ampia popolazione di gemelli europei (194, 195) e non è, d'altra parte, l'unico marcatore trovato nei Messicani. Ancor più importante, il gene non codifica per alcun ormone, recettore o enzima noto che possa essere correlato al diabete. In altre parole, nella stessa popolazione come in popolazioni diverse, esistono geni differenti ma noi non sappiamo per cosa essi codifichino. Non soltanto il diabete, ma anche il periodo della sua insorgenza è geneticamente determinato ed è diverso in famiglie diverse (196).

Come nel caso dell'obesità, la predisposizione genetica non è sufficiente: per esempio in Finlandia il tasso di concordanza era soltanto 34% per i gemelli mono- zigoti e 16% per i dizigoti (197). Ovviamente altri fattori oltre all'ereditarietà hanno giocato un ruolo maggiore e l'alimentazione può essere uno dei più importanti.

Noi non sappiamo a quale valore di BMI il rischio di diabete diventi reale ed esso potrebbe iniziare già a un valore pari a 23-24 (198). Tra i professionisti Americani di sesso maschile sani la prevalenza di diabete è risultata di circa il 2,2% nel gruppo con BMI <27, cresceva leggermente a 2,5% per un BMI di 27-29 e aumentava a 4,3% a un BMI >30 (29). Il BMI tra i 20 e i 49 anni correlava strettamente con il rischio di diabete e il peso all'età di 25 era predittivo del rischio

di diabete (199). Nei soggetti lievemente sovrappeso (BMI >27) un calo ponderale mantenuto di 3,7-6,8 kg riduceva il rischio di diabete del 33% e un calo ponderale >7 kg lo riduceva del 51% (200). In un altro studio, un calo ponderale >5 kg riduceva il rischio del 50% (201). Nelle donne che dopo i 18 anni di età aumentavano di peso di 5-7,9 kg, il rischio relativo di diabete era 1,9 e con un aumento ponderale di 8-10,9 kg saliva addirittura a 2,7 (201). Non sorprende che circa la metà dei pazienti diabetici siano stati obesi prima di diventare diabetici. Quindi, l'obesità influenza il rischio di diabete molto più fortemente di quanto influenzi altre patologie. Noi non conosciamo quale stimolo causi l'iperglicemia nei soggetti obesi o sovrappeso che hanno mantenuto peso stabile e iperinsulinemia per un lungo periodo.

Il paradosso europeo (più obesità, meno diabete) è il risultato di una combinazione di geni?

L'esempio degli Europei supera qualsiasi tentativo di proporre il genotipo parsimonioso come applicabile contemporaneamente all'obesità e al diabete. La popolazione europea (comprendendo le sue multiple espansioni su tutto il globo terrestre) è predisposta all'obesità, ma la prevalenza del diabete è inferiore rispetto a quella di qualsiasi altro grande gruppo: 3-5%. Il paradosso sta nel fatto che sono gli Europei a essere diversi, sebbene in passato sia accaduto che proprio loro, attraverso paraocchi eurocentrici, vedessero il resto del mondo come strano (123). Una stima recente prevede per gli anni 1995-2025 un aumento del diabete inferiore al 50% in Europa contro un incremento vicino al 100% nelle Americhe e nel Pacifico Occidentale, di quasi il 200% nel Sudest asiatico, di circa il 250% nel Mediterraneo Orientale e del 300% in Africa [(WHO The World Health Report 1997 citato in (212)]. In altre parole, il paradosso europeo è qui per rimanere. Ci sono stati periodi in cui la maggior parte della popolazione del Terzo Mondo era sotto-alimentata e il diabete in quelle popolazioni era raro. Le ultime decadi hanno capovolto questo problema: i soggetti non europei che emigrano in regioni europeizzate sviluppano diabete molto più frequentemente che a casa loro, cosicché tra loro la prevalenza del diabete è molto più alta che nelle circostanti popolazioni caucasiche (202). Proprio queste osservazioni ci permettono di intuire quanto siano diffusi e diversi i geni del diabete.

Mentre il genotipo parsimonioso non può spiegare il diabete, l'ipotesi della "pattumiera genetica" (203-

205) rappresenta una spiegazione più plausibile. Tale ipotesi prevede che mutazioni che rimangono neutre per la maggior parte del tempo possano accumularsi e diventare dannose soltanto nel tardo periodo post-riproduttivo. In altri termini, se anche una patologia riduce la vita di circa un quarto, il decesso avverrà a 60 invece che 80 anni (un esempio esagerato nel caso del diabete) ma i geni non se ne preoccupano. Più le mutazioni genetiche sono neutre dal punto di vista selettivo e maggiori diventano le probabilità di un loro accumulo casuale (206). Il diabete è una delle molte patologie a insorgenza tardiva ed è nel complesso molto meno dannoso di tante altre. Non dovremmo sottostimare la frequenza delle mutazioni, calcolata in circa 4 sostituzioni capaci di alterare un aminoacido per ogni generazione; circa la metà di queste mutazioni è eliminata dalla selezione naturale. Il grado di costrizione selettiva negli uomini è atipicamente basso e quindi molte mutazioni solo modestamente deleterie possono rimanere fissate nel nostro genoma (207). Per capire con quale frequenza le mutazioni possano insorgere e mantenersi, quando non vengono eliminate, immaginatevi lo stupore del nostro visitatore di Marte nell'apprendere che il Danese, il Bulldog e il Chihuahua appartengono tutti alla stessa specie e sono discendenti del grigio e selvaggio lupo.

La spiegazione della "pattumiera genetica" solleva due questioni. Una è la grandezza della popolazione e l'altra il grado di endogamia. Geni rari o unici possono accumularsi in tribù piccole e isolate (208). "Ciascuna popolazione locale di una specie spintasi lontano vivrà in ecosistemi con ambienti fisici in qualche modo diversi... Essa avrà anche una storia diversa di accumulo genetico e di selezione naturale rispetto a quelli sperimentati da popolazioni... che vivono in ecosistemi differenti. In breve è poco probabile che la selezione naturale possa mai 'spingere' tutte le popolazioni di una specie in una singola direzione evolutiva per un periodo di tempo significativo" (68). Un esempio è il gene, sopra menzionato, trovato solo negli Indiani diabetici Oji-Cree (192).

Un'altra questione è quale ruolo giochi la combinazione genetica nello strutturare una popolazione. Anche solo con il 3% di unioni miste per generazione, dopo 100 anni rimarrà soltanto il 30% del pool originale e, dopo 2.000 anni, appena il 9% (119). In questa luce la storia dell'Europa fornisce una spiegazione plausibile del paradosso europeo. L'Europa è una penisola dell'Asia dove l'espansione umana è stata costante, a cominciare dall'Età della Pietra. È stato ipotizzato (209, 210) che durante il lungo periodo delle cacce e, in misura molto inferiore, dell'alleva-

mento l'insulino-resistenza facesse parte del "genotipo carnivoro": una dieta ricca di proteine e povera di carboidrati richiedeva infatti insulino-resistenza per mantenere l'omeostasi glucidica. Tuttavia, quando l'agricoltura cominciò a fornire regolarmente più carboidrati, la pressione selettiva per la parsimonia si sarebbe ridotta fino a scomparire progressivamente. In effetti gli Europei sono il risultato di una combinazione genetica che iniziò con l'espansione dell'agricoltura dal Medio Oriente (206) ma la seconda parte di questa spiegazione non è storicamente corretta. Che l'agricoltura europea fosse efficiente e stabile è un mito e il fatto gli Europei stiano diventando sempre più obesi dimostra che anch'essi possiedono i geni parsimoniosi; tuttavia tra loro la prevalenza del diabete è molto più bassa che tra i Cinesi, la cui agricoltura era molto più sviluppata e da un periodo più lungo di tempo.

La bassa frequenza del diabete tra gli Europei può essere il risultato di una diluizione dei geni diabetogeni presenti in piccole tribù isolate. Zimmet (136) ha ipotizzato che il miscuglio genetico (come in Europa e nel Vicino Oriente) possa aver annullato gli effetti della carestia e di altri disastri naturali diluendo il genotipo parsimonioso. In questa frase io sostituirei "parsimonioso" con "diabetico". "Le migrazioni in Europa sono state sufficienti a creare una omogeneità genetica superiore che altrove" (206). Le probabilità di concentrazione per il gene di una sindrome rara è diventata più bassa. In Europa diverse classi di marcatori genetici presentano un gradiente dei diversi loci rispetto alle origini iniziali, rendendo conto del 26% della varianza complessiva (119). La prima ondata fu lo spostamento degli agricoltori dal Medio Oriente 10-6.000 anni fa e i nuovi arrivati incalzarono la popolazione originaria, probabilmente gli antenati dei Baschi. Quindi le popolazioni degli Urali migrarono nel Nordeuropa; il terzo contributo venne dal gruppo nomade a Sud degli Urali che portò i linguaggi Indoeuropei; soltanto molto tempo dopo seguì la colonizzazione del Mediterraneo da parte dei Greci.

Generalmente le guerre sono seguite da un violento rimescolamento del pool genetico. "Marte e Venere arrivano insieme e, con lo stupro o con misure meno brutali, i soldati provenienti da regioni lontane rendono gravide donne che portano bambini che possono essere chiamati bastardi, ma che sono tuttavia geneticamente vigorosi" (211). L'Europa e alcune parti del Medio Oriente videro moltissime guerre grandi e piccole e furono sede di molti incroci genetici. L'Impero Romano era etnicamente eterogeneo. Nel III-V secolo gli Unni Neri si mossero dalla zona del

Volga nella zona centrale del Danubio, spingendo i Vandali Germanici e gli Svevi verso Ovest. Gli Avari Nomadi (una popolazione Turca degli Altai) raggiunsero l'area che è ora l'Ungheria e spinsero i Goti Germanici e i Vandali prima verso la Spagna e poi, attraverso il mare, in Nordafrica e in Italia. Gli Angli e i Sassoni attraversarono la Manica e occuparono la Britannia incalzando i Celti. Nel VI secolo gli Avari e di loro alleati Slavi si spostarono verso Ovest spingendo i Lombardi Germanici verso Sud attraverso le Alpi. Nel secolo VIII gli Arabi attraversarono Gibilterra e occuparono la maggior parte della Spagna e del Sud della Francia. Questa non fu la fine delle grandi migrazioni. Nel IX-X secolo i Vichinghi Scandinavi attraversarono la maggior parte dell'Europa verso Ovest e verso i Paesi Slavi ad Est. Essi portavano potere, ma non donne (23). La grande invasione dei Magiari, una tribù Altaica, arrivò nella terra che ora costituisce Germania, Francia e Italia. I Germani si mossero verso Est, conquistando i Prussiani (Slavi). Gli emergenti Russi successivamente si spinsero fino al Volga occupando le terre di tribù lontanamente imparentate con i Turchi. A sua volta la maggior parte della Russia fu invasa nel XIII secolo dai Tartari; circa due secoli più tardi i Russi si vendicarono assorbendo 2 principati del Volga e sposandosi con molte abitanti locali convertite al Cristianesimo. Dopo la riconquista della penisola spagnola molti Musulmani ed Ebrei locali restarono e si convertirono. A tutto questo si aggiungano le piccole migrazioni, come quelle dei Germani nelle terre Baltiche, dei Finlandesi verso Nord ecc. Per secoli la maggior parte delle popolazioni europee restò in una condizione di frequenti migrazioni. Persino gli Ebrei, che si presume fossero isolati in ghetti e quindi ad alto grado di endogamia, ricevettero sicuramente geni dalle popolazioni circostanti e migrarono frequentemente. In altre parole, è difficile che una qualsivoglia etnia in Europa sia rimasta omogenea. Anche i Finlandesi, che vivono in un'area remota (secondo i modelli passati) presentano geneticamente un'origine doppia.

La maggior parte delle migrazioni non erano costituite da attacchi di cavalleria. Erano lente e questo facilitava soltanto gli incroci. Per quanto riguarda gli stupri, abbiamo purtroppo come esempio la storia recente dei Balcani.

Anche l'antica storia del Medio Oriente fu ricca di migrazioni. In tempi biblici la Mezzaluna Fertile cambiò spesso di mano. In tempi post-biblici, Romani, Greci, Bizantini, Persiani, Arabi, Mongoli, successivamente gli eterogenei crociati Europei e ancora più tardi Arabi e Turchi furono padroni del Levante. Distinte differenze nella prevalenza del diabete tra gli

Arabi, molto più bassa nel Levante che sul Golfo Persico, possono essere spiegate dalla storia di guerre e migrazioni: innumerevoli ondate che si spostarono verso il Levante e una relativa stabilità della popolazione dell'area del Golfo Persico. Quanto sia stato esteso il rimescolamento genetico può essere evinto da due regole religiose ebraiche: 1) la definizione biblica di Ebraismo attraverso la linea paterna fu trasferita a quella materna (soprattutto in quei tempi turbolenti il padre non era sempre certo e il Giudaismo non aveva il concetto di figli illegittimi). 2) secondo il Talmud, scritto in Mesopotamia in quel periodo, ogni donna che viveva in una città occupata veniva considerata stuprata, a meno che non esistesse una testimonianza contraria: questo le impediva di sposare un prete.

Ringraziamenti

L'Autore ringrazia sinceramente i dottori M. Davidson, B. Draznin, C. Finch, D. Hwang, E. Shafir e P. Zimmet per l'incoraggiamento, gli utili consigli e le critiche al manoscritto.

Bibliografia

1. Neel JV: Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* **14**, 353-362, 1962
2. Neel JV, Weder AB, Julius S: Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as "syndromes of impaired genetic homeostasis": the "thrifty genotype" hypothesis enters the 21st century. *Persp Biol Med* **42**, 44-74, 1998
3. Nesse RM, Williams GC: *Why We Get Sick. The New Science of Darwinian Medicine.* Vintage Books NY 1994
4. Eaton SB, Eaton SB III, Konner MJ: Paleolithic nutrition revisited. In: Eds Trevathan WR, Smith EO, JJ McKenna JJ. (Eds). *Evolutionary Medicine.* Oxford U Press 1999, p. 313-332
5. Wachter KW. Between Zeus and the Salmon: Introduction. In: Wachler KW, Finch CE, Eds. *Between Zeus and the Salmon. The Biodemography of Longevity.* National Acad Press Washington 1997, p. 1-16
6. Lev-Ran A: Thrifty genotype: how applicable is it to obesity and type 2 diabetes? *Diab Rev* **7**, 1-22, 1999
7. Riggs JE: Stone-age genes and modern lifestyle: evolutionary mismatch or differential survival bias. *J Clin Epidemiol* **46**, 1289-1291, 1993
8. Department of Agriculture, Department of Health and Human Services: *Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans.* 4th ed. Washington DC, Government Printing Office 1995
9. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. NIH: *Obes Res* **6** (Suppl.2), 51S-209S, 1998
10. Koplan JP, Dietz WH: Caloric imbalance and public health policy. *JAMA* **282**, 1579-1581, 1999
11. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* **282**, 1523-1529, 1999
12. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* **282**, 1519-1522, 1999
13. Björntorp P, Obesity: a chronic disease with alarming prevalence and consequences. *J Intern Med* **244**, 267-269, 1998
14. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL: Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**, 39-47, 1998
15. Midthjell K, Krüger Ø, Holmen J, Tverdal A, Claudi T, Bjørndal A, Magnus P: Rapid changes in the prevalence of obesity and known diabetes in an adult Norwegian population. The Nord-Trøndelag Health Surveys: 1984-1986 and 1995-1997. *Diab Care* **22**, 1813-1820, 1999.
16. Popkin BM, Doak CM: The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* **56** #4, 106-114, 1998.
17. Al-Mahroos F, McKeigue PM: High prevalence of diabetes in Bahrainis: associations with ethnicity and raised plasma cholesterol. *Diab Care* **21**, 936-942, 1998
18. Kopelman PG: Obesity as a medical problem. *Nature* **404**, 635-643, 2000
19. Deurenberg P, Yap N, van Staveren WA: Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord* **22**, 1164-1171, 1998
20. Jung RT: Obesity as a disease. *Br Med Bull* **53**, 307-321, 1997
21. Solomon CG, Manson JE: Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* **66**, Suppl., 1044S-1050S, 1997
22. Bray GA: Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* **352**, 160-161, 1998
23. Roberts JM: *A History of Europe.* NY. Allen Lane 1997
24. Weiss KM: Are known chronic diseases related to the human lifespan and its evolution? *Am J Human Biol* **1**, 307-319, 1989
25. Gerber LM, Crews DE: Evolutionary perspectives on chronic degenerative diseases. In: Trevathan WR, Smith EO, JJ McKenna JJ. (Eds). *Evolutionary Medicine.* Oxford U Press 1999, p. 443-469
26. Tuljaparkar S, Li N, Boe C: A universal pattern of mortality decline in the G7 countries. *Nature* **405**, 789-792, 2000
27. Berger B, Stenström G, Sundkvist G: Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diab Care* **22**, 773-777, 1999
28. Stevens J: Impact of age on association between weight

- and mortality. *Nutr Rev* **58**, 129-137, 2000
29. Baik I, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC: Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* **152**, 264-271, 2000
 30. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL: The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med* **338**, 1-7, 1998
 31. Durazo-Arvizu RA, McGee DL, Cooper RS, Liao Y, Luke A: Mortality and optimal body mass index in a sample of the US population. *Am J Epidemiol* **147**, 739-749, 1998
 32. Goldberg RJ, Larson M, Levy D: Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham study. *Arch Intern Med* **156**, 505-509, 1996
 33. Folsom AR, Kushi LH, Anderson HE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, Sellers TA, Lazovich DA, Prineas RJ: Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women. *Arch Intern Med* **160**, 2117-2128, 2000
 34. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* **341**, 1097-1105, 1999
 35. Visscher TLS, Seidell JC, Menotti A, Blackburn H, Nissinen A, Feskens EJM, Kromhout D: Underweight and overweight in relation to mortality among men aged 40-59 and 50-69 years. *Am J Epidemiol* **151**, 660-666, 2000
 36. Seidell JC, Verschuren M, van Leer EM, Kromhout D: Overweight, underweight, and mortality: a perspective study of 48287 men and women. *Arch Intern Med* **156**, 958-963, 1996
 37. Seccareccia F, Lanti M, Menotti A, Scanga M, and the RIFLE Research Group: Role of body mass index in the prediction of all cause mortality in over 62 000 men and women. The Italian RIFLE Pooling Project. *J Epidemiol Community Health* **52**, 20-26, 1998
 38. Bender R, Trautner C, Spraul M, Berger M: Assessment of excess mortality in obesity. *Am J Epidemiol* **147**, 42-48, 1998
 39. Yarnell JWG, Patterson CC, Thomas HF, Sweetnam PM: Comparison of weight in middle age, weight at 18 years, and weight change between, in predicting subsequent 14 years mortality and coronary events: Caerphilly Prospective Study. *J Epidemiol Community Health* **54**, 344-348, 2000
 40. Seidell LC: Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* **19**, Suppl. **3**, S1-S4, 1995
 41. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L: Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality: a prospective population study. *Eur Heart J* **20**, 269-277, 1999
 42. Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, Zimmet PZ: Mortality in Micronesian Nauruans and Melanesian and Indian Fijians is not associated with obesity. *Am J Epidemiol* **143**, 442-455, 1996
 43. Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L: Diabetes and the long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. *Diab Care* **21**, 539-545, 1998
 44. Rowley KG, Gault A, McDermott R, Knight S, McLeay T, O'Dea K: Reduced prevalence of impaired glucose tolerance and no change in prevalence of diabetes despite increasing BMI among Aboriginal people from a group of remote homeland communities. *Diab Care* **23**, 898-904, 2000
 45. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Weight, weight change, and coronary heart disease in women. *JAMA* **273**, 461-465, 1995
 46. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JAE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC: Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* **343**, 530-537, 2000
 47. Bender R, Jöckel K-H, Trautner C, Spraul M, Berger M: Effect of age on excess mortality in obesity. *JAMA* **281**, 1498-1504, 1999
 48. Allison DB, Saunders SE: Obesity in North America. An overview. *Med Clin N Amer* **84**, 305-332, 2000
 49. Department of Agriculture, Department of Health and Human Services: Nutrition and your health: dietary guidelines for Americans. 3rd ed. Washington DC, Government Printing Office 1990
 50. Grundy SM: Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* **67**, Suppl, 563S-572S, 1998
 51. Stern M: Epidemiology of obesity and its link to heart disease. *Metabolism* **44**, Suppl. **3**, 1-3, 1995
 52. Walker M, Wannamethee G, Whincup PH, Shaper AG: Weight change and risk of heart attack in middle-aged British men. *Int J Epidemiol* **24**, 694-703, 1995
 53. Shaper AG: Obesity and cardiovascular disease. The Origin and Consequences of Obesity. *Ciba Found Symp* **201**, 90-107, 1996
 54. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Overweight, Obesity, and Health risk. *Arch Intern Med* **160**, 898-904, 2000
 55. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J: Obesity. *N Engl J Med* **337**, 396-407, 1997
 56. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S: The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* **47**, 699-713, 1998
 57. Muscelli E, Camastra S, Catalano C, Galvan AQ, Ciociaro D, Balsi S, Ferrannini E: Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: effect of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2937-2943, 1997
 58. Toubro S, Western P, Bülow J, Macdonald I, Raben A, Christensen NJ, Madsen J, Astrup A: Insulin sensitivity in post-obese women. *Clin Sci* **87**, 407-413, 1994
 59. Yaari S, Goldbourt U: Voluntary and involuntary weight loss: associations with long-term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* **148**, 546-555, 1998
 60. Andres R, Muller DC, Sorkin JD: Long-term effects of change in body weight on all-cause mortality. *Ann Intern Med* **119**, 737-743, 1993
 61. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Williamson DF: Prospective study of intentionality of weight loss and mortality in older women: the Iowa Women's Health

- Study. *Am J Epidemiol* **149**, 504-514, 1999
62. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US White women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* **141**, 1128-141, 1995
 63. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight White men aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* **149**, 491-503, 1999
 64. Kassirer JP, Angell M: Losing weight- an ill-fated new year's resolution. *N Engl J Med* **338**, 52-54, 1998. See also their reply in *N Engl J Med* **338**, 158, 1998
 65. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA: Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* **341**, 427-434, 1999
 66. Hayflick L: *How and Why We Age*. Ballantine Books NY 1994, p. 293-295
 67. Bray GA: Overweight is risking fate. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 10-12, 1999
 68. Eldredge N: *The Pattern of Evolution*. WH Freeman & Co. NY 1999, p. 143
 69. Montague CT, O'Rahilly S: The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **49**, 883-888, 2000
 70. Arner P: Obesity – a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* **83**, (Suppl.1), S9-S16, 2000
 71. Diamond J: *Why Is Sex Fun? Evolution of Human Sexuality*. NY Basic 1997
 72. Norgan NG: The beneficial effects of body fat and adipose tissue in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* **21**, 738-746, 1997
 73. Joseph R: The evolution of sex differences in language, sexuality, and visual-spatial skills. *Arch Sex Res* **29**, 35-66, 2000
 74. Hendler RG, Welle SL, Statt MC, Barnard R, Amatruda JM: The effects of weight reduction to ideal body weight on body fat distribution. *Metabolism* **44**, 1413-1416, 1995
 75. Scott EC, Bajema CJ: Height, weight and fertility among participants of the third Harvard growth study. *Hum Biol* **54**, 501-516, 1982
 76. Brown PJ, Konner M. An anthropological perspective of obesity. *Ann NY Ac Sci* **499**, 29-46, 1987
 77. Bergman RN: Non-esterified fatty acids and the liver; why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* **43**, 946-952, 2000
 78. Belfiore F, Iannello S: Insulin resistance in obesity: metabolic mechanisms and measurements methods. *Molec Genet Metab* **65**, 121-128, 1998
 79. Sheehan MT, Jensen MD: Metabolic complications of obesity. Pathophysiologic considerations. *Med Cl N Amer* **84**, 363-385, 2000
 80. Astrup A, Buemann B, Western P, Toubro S, Raben A, Christensen NJ: Obesity as an adaptation to a high-fat diet: evidence from a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* **59**, 350-355, 1994
 81. Eckel RH: Insulin resistance : an adaptation for weight maintenance. *Lancet* **340**, 1452-1453, 1992
 82. Porte D Jr, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG, Faglewicz DP, Schwartz MW: Obesity, diabetes, and the central nervous system. *Diabetologia* **41**, 863-881, 1998
 83. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Leonetti DL, Newell-Morris LL, Wahl PW: Susceptibility to development of central adiposity among populations. *Obes Res* **3**, Suppl. 2, 179S-186S, 1995
 84. Zimmet PZ: Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diab Care* **15**, 232-252, 1992
 85. McKeigue PM: Metabolic consequences of obesity and body fat pattern: lessons from migrant studies. The Origin and Consequences of Obesity. *Ciba Found Symp.* **201**, 54-67, 1996
 86. Mayr E: Does it pay to acquire high intelligence? *Persp Biol Med* **37**, 337-338, 1994
 87. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F: An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* **314**, 193-198, 1986
 88. Sorensen TIA, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F: Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ* **298**, 87-90, 1989
 89. Guillaume M, Lapidus L, Beckers F, Lambert A, Björntorp P: Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg child study. *Int J Obes* **19**, Suppl. 3, S3-S9, 1995
 90. Samaras K, Spector TD, Nguyen TV, Baan K, Campbell LV, Kelly PJ: Independent genetic factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 781-785, 1997
 91. Bouchard C, Després J-P, Mauriége P: Genetic and non-genetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* **34**, 72-93, 1993
 92. Bouchard C, Rice T, Lemieux S, Després J-P, Perusse L, Rao DC Major gene for abdominal visceral fat area in the Quebec Family Study. *Int J Obes* **20**, 420-427, 1996
 93. Rice T, Daw EW, Gagnon J, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC: Familial resemblance for body composition measures: the HERITAGE Family Study. *Obes Res* **5**, 557-562, 1997
 94. Livshits G, Yakovenko K, Ginsburg E, Kobylansky E: Genetics of human body size and shape: pleiotropic and independent genetic determinants of adiposity. *Ann Hum Biol* **25**, 221-236, 1998
 95. Katzmarzyk PT, Malina RM, Pérusse L, Rice T, Province MA, Rao DC, Bouchard C: Familial resemblance in fatness and fat distribution. *Am J Hum Biol* **12**, 395-404, 2000
 96. Ravussin E, Bogardus C: Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Br J Nutr* **83**, Suppl. 1, S17-S20, 2000
 97. An P, Rice T, Borecki IB, Pérusse L, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C, Rao DC: Major gene effect on subcutaneous fat distribution in a sedentary population and its response to exercise training: the HERITAGE Family Study. *Am J Hum Biol* **12**, 600-609, 2000
 98. Feitosa MF, Borecki I, Hunt SC, Arnett DK, Rao DC,

- Province M: Inheritance of the waist-to-hip ratio in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Obes Res* **8**, 294-301, 2000
99. Lewontin R: The Triple Helix. Gene, Organism, and Environment. Harvard U Press 2000
 100. Perusse L, Chagnon EC, Weisnagel J, Bouchard C: The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res* **7**, 11-129, 1999
 101. Comuzzie AG, Allison DB: The search for human obesity genes. *Science* **280**, 1374-1377, 1998
 102. Wendorf M, Goldfine ID: Archeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes* **40**, 161-165, 1991
 103. Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y, Ruvkun G: daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science* **277**, 942-946, 1997
 104. Chan SJ, Plisetskaya EM, Urbinati E, Jin Y, Steiner DF: Expression of multiple insulin and insulin-like growth factor receptor genes in salmon gill cartilage. *PNAS* **94**, 12446-12451, 1997
 105. Shafir E: Diabetes in Animals. In: Porte DJr, Sherwin RS (Eds): *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 5th ed. Appleton & Lange. Stamford. 1997, p. 301-348
 106. Bodkin NL, Ortmeier HK, Hansen BC: Long-term dietary restriction in older-aged Rhesus monkeys: effects on insulin resistance. *J Gerontol Biol Sci* **50A**, B142-B147, 1995
 107. Milton K: A hypothesis to explain the role of meat-eating in human evolution. *Evol Anthropol* **8**, 11-21, 1999
 108. Milton K: Nutritional characteristics of wild primate foods: do the diets of our closest living relatives have lessons to us? *Nutrition* **15**, 488-498, 1999
 109. Eaton SB, Konner M, Shostak M: Stone Agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* **1988**; **84**, 739-749
 110. Eaton SB: Humans, Lipids and evolution. *Lipids* **27**, 814-820, 1992
 111. Mann FD: Animal fat and cholesterol may have helped primitive man evolve a large brain. *Persp Biol Med* **41**, 417-425, 1998.
 112. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med*.1985; **312**, 283-289
 113. Eaton SB, Eaton SB III, Konner NJ: Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications, *Eur J Clin Nutr* **51**, 207-216, 197
 114. Milton K: Hunter-gatherer diets – a different perspective. *Am J Clin Nutr* **71**, 665-667, 2000
 115. Diamond J: *Guns, Germs, and Steel. The fates of human societies*. WW Norton & Co. N.Y. 1997
 116. Wendorf M: Thrifty gene and hunting as a way of life are evident in a Paleoinian burial. *Diab Care* **22**, 176, 1999
 117. Cohen MN: *Health and the Rise of Civilization*. Yale U P New Haven 1989
 118. Bogin B, Keep R: Eight thousand years of economic and political history in Latin America revealed by anthropometry. *Ann Hum Biol* **26**, 333-351, 1999
 119. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A: *The History and Geography of Human Genes*. Princeton U Press 1994
 120. Barbujani G: DNA variation and language affinities. *Am J Hum Genet* **61**, 101-1014, 1997
 121. Hale J: *The Civilization of Europe in the Renaissance*. Atheneum NY 1994, p. 501-503
 122. Rouché M. *The Early Middle Ages in the West*. In: P Veyne P, Ed. *A History of Private Life I*. (translated from French) Harvard UP 1987, p. 444-447
 123. Swinburn BA: The thrifty genotype hypothesis: how does it look after 30 years? *Diab Medicine* **13**, 695-699, 1996
 124. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J: Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* **332**, 621-628, 1995
 125. Weyer C, Pratley RE, Salbe AD, Bogardus C, Ravussin E, Tataranni PA: Energy expenditure, fat oxidation, and body weight regulation: a study of metabolic adaptation to long-term weight change. *JCEM* **85**, 1087-1094, 2000
 126. Toubro S, Sørensen TIA, Rønn B, Christensen NJ, Astrup A: Twenty-four-hour energy expenditure: the role of body composition, thyroid status, sympathetic activity, and family membership. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 2670-2674, 1996
 127. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD: Role of non-exercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* **283**, 212-214, 1999
 128. Goran MI: Energy metabolism and obesity. *Med Clin Amer* **84**, 347-362, 2000
 129. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM: The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* **105**, 145-150, 1998
 130. Ravussin E, Bennett PH, Valencia ME, Schulz LO, Esparza J: Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diab Care* **17**, 1067-1074, 1994
 131. Valencia ME, Bennett PH, Ravussin E, Esparza J, Fox C, Schulz LO: The Pima Indians in Sonora, Mexico. *Nutr Rev* **57**, S55-S58, 1999.
 132. Poston WSC II, Foreyt JP: Obesity is an environmental issue. *Atherosclerosis* **146**, 201-209, 1999
 133. Hill JO, Peters JC: Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* **280**, 1371-1374, 1998
 134. Garrow J: (A letter) *BMJ* **306**, 933-934, 1993
 135. Groop LC, Tuomi T: Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* **29**, 37-53, 1997
 136. Zimmet PZ: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diab Care* **18**, 1050-1064, 1995
 137. Lev-Ran A: Mitogenic factors accelerate later-age diseases: insulin as a paradigm. *Mechan Aging Devel* **102**, 95-113, 1998
 138. DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diab Rev* **5**, 177-269, 1997
 139. King H, Rewers M: WHO Ad Hoc Diabetes Reporting

- Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diab Care* **16**, 157-177, 1993
140. Alberti KGMM: Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetologia* **36**, 978-984, 1993
 141. Young TK, Szathmary EJ, Evers S, Wheatley B: Geographical distribution of diabetes among the native population of Canada: a national survey. *Soc Sci Med* **31**, 129-139, 1990
 142. Sugarman JR, Gilbert TJ, Weiss NS: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance among Navajo Indians. *Diab Care* **15**, 114-120, 1992
 143. Valway S, Freeman W, Kaufman S, Welty T, Helgeson SD, Gohdes D: Prevalence of diagnosed diabetes among American Indians and Alaskan Natives, 1987. *Diab Care* **16**, Suppl. 1, 271-276, 1993
 144. Schraer CD, Bulkow LR, Murphy NJ, Lanier AP: Diabetes prevalence, incidence, and complications among Alaska Natives, 1987. *Diab Care* **16**, Suppl. 1, 257-259, 1993
 145. Johnson LG, Strauss K: Diabetes in Mississippi Choctaw Indians. *Diab Care* **16**, 250-252, 1993
 146. Delisle HF, Ekoe JM: Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in two Algonquin communities in Quebec. *Can Med Assn J* **148**, 41-47, 1993
 147. Farrell MA, Quiggins PA, Eller JD, Owle PA, Miner KM, Walkingstick ES: Prevalence of diabetes and its complications in the Eastern Band of Cherokee Indians. *Diab Care* **16**, 253-256, 1993
 148. Acton K, Rogers B, Campbell G, Johnson C, Gohdes D: Prevalence of diagnosed diabetes and selected related conditions of six reservations in Montana and Wyoming. *Diab Care* **16**, 263-265, 1993
 149. Gohdes D, Kaufman S, Valway S: Diabetes in American Indians. *Diab Care* **16**, Suppl. 1, 239-243, 1993
 150. Stahn RM, Gohdes D, Valway SE: Diabetes and its complications among selected tribes in North Dakota, South Dakota, and Nebraska. *Diab Care* **16**, 244-247, 1993
 151. Gohdes D: Diabetes in North American Indians and Alaska Natives. In: *Diabetes in America*, 2nd ed. NIH Publ No. 95-1468. 1995, pp. 683-701
 152. Murphy NJ, Schraer CD, Thiele MC, Boyko EJ, Bulkow LR, Doty BJ, Lanier AP: Dietary change and obesity associated with glucose intolerance in Alaska Natives. *J Am Diet Assoc* **95**, 676-682, 1995
 153. Casper M, Rith-Najarian S, Groft J, Giles W, Donehoo R: Blood pressure, diabetes, and body mass index among Chippewa and Menominee Indians: the Inter-Tribal Heart Project Preliminary Data. *Public Health Rep* **111** (Suppl. 2), 37-39, 1996
 154. Schraer CD, Adler AI, Mayer AM, Halderson KR, Trimble BA: Diabetes complications and mortality among Alaska natives: 8 years of observation. *Diab Care* **20**, 314-321, 1997
 155. Schraer CD, Risica PM, Ebbesson SO, Go OT, Howard BV, Mayer AM: Low fasting insulin levels in Eskimos compared to American Indians: are Eskimos less insulin resistant? *Int J Circumpolar Health* **58**, 272-280, 1999
 156. Schulz LO, Lalicata M, Carnes D, Rith-Najarian S: Prevalence of diabetes and factors associated with diabetic complications in Oneida Indians. *Life Sci* **60**, 299-306, 1997
 157. Will JC, Strauss KF, Mendlein JM, Ballew C, White LL, Peter DG: Diabetes mellitus among Navajo Indians: findings from the Navajo Health and Nutrition Survey. *J Nutr* **127**, 2106S-2113S, 1997
 158. Ebbesson SOK, Schraer CD, Riisica PM, Adler AI, Ebbesson L, Mayer AM, Shubnikof EV, Yeh J, Go OT, Robbins DC: Diabetes and impaired glucose tolerance in Three Alaskan Eskimo populations. *Diab Care* **21**, 563-569, 1998
 159. Gautier J-F, Milner MR, Elam E, Chen K, Ravussin E, Pratley RE: Visceral adipose tissue is not increased in Pima Indians compared with equally obese Caucasians and is not related to insulin action or secretion. *Diabetologia* **42**, 28-34, 1999
 160. Harris SB, Gittelsohn J, Hanley A, Barnie A, Wolever TMS, Gao J, Logan A, Zinman B: The prevalence of NIDDM and associated risk factors in Native Canadians. *Diab Care* **20**, 185-187, 1997
 161. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moram M, Sandoval-Herrera F: Low prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in indigenous communities of Durango, Mexico. *Arch Med Res* **28**, 137-140, 1997
 162. Risica PM, Schraer C, Ebbesson SO, Nobmann ED, Caballero B: Overweight and obesity among Alaskan Eskimos of the Bering Straits region: the Alaska Siberia Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* **24**, 939-944, 2000.
 163. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ: Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* **41**, 904-910, 1998
 164. Fagot-Campagna A, Burrows NR, Williamson D: The public health epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents: a case study of American Indian adolescents in the Southwestern United States. *Clin Chim Acta* **286**, 81-95, 1999
 165. Dowse GK, Spark RA, Mavo B, Hodge AM, Erasmus RT, Gwalimu M, Knight LT, Koki G, Zimmet PZ: Extraordinary prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and bimodal plasma glucose distribution in the Wanigela people of Papua New Guinea. *Med J Aust* **160**, 767-774, 1994
 166. Papoz L, Barny S, Simon D, and The CALDIA Study Group: Prevalence of diabetes mellitus in New Caledonia: ethnic and urban-rural differences. *Am J Epidemiol* **143**, 1018-1024, 1996
 167. Bindon JR, Baker PT: Bergmann's rule and the thrifty genotype. *Am J Phys Anthropol* **104**, 201-210, 1997.
 168. Spielman RS, Fajans SS, Neel JV, Pek S, Floyd JC, Oliver WJ: Glucose tolerance in two unacculturated Indian tribes of Brazil. *Diabetologia* **23**, 90-93, 1982

169. Bogardus C, Lillioja S, Bennett PH: Pathogenesis of NIDDM in Pima Indians. *Diab Care* **14** (Suppl. 3), 685-690, 1991
170. Knowler WC, Saad MF, Pettitt DJ, Nelson RG, Bennett PH: Determinants of diabetes mellitus in the Pima Indians. *Diab Care* **16**, Suppl. 1, 216-227, 1993
171. Williams RC, Long JC, Hanson RL, Sievers ML, Knowler WC: Individual estimates of European genetic admixture associated with lower body-mass index, plasma glucose, and prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians. *Am J Hum Genet* **66**, 527-538, 2000
172. Brosseau J, Eelkema R, Crawford A, Abe T: Diabetes among the three affiliated tribes: correlation with degree of Indian inheritance. *Am J Public Health* **69**, 1277-1278, 1979
173. Lee ET, Howard BV, Savage PJ, Cowan LD, Fabsitz RR, Oopik AJ, Yeh J, Go O, Robbins DC, Welty TK: Diabetes and impaired glucose tolerance in three American Indian populations aged 45-74 years. *Diab Care* **18**, 599-610, 1995
174. Serjeantson S, Owerbach D, Zimmet P, Nerup J, Thoma K: Genetics of diabetes in Nauru: effects of foreign admixture, HLA antigens, and the insulin-gene linked polymorphism. *Diabetologia* **25**, 13-17, 1983.
175. Medawar P: The Future of Man. In: The Threat and the Glory. NY HarperCollins 1990, p. 110-196
176. Shafirir E, Ben-Sasson R, Ziv E, Bar-On H: Insulin resistance, b-cell survival, and apoptosis in type 2 diabetes: animal models and human implications. *Diab Rev* **7**, 114-123, 1999
177. Ali O, Tan TT, Sakinah O, Khalid BA, Wu LL, Ng ML: Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in aborigines and Malays in Malaysia and their relationship to sociodemographic health, and nutritional factors. *Diab Care* **16**, 68-75, 1993
178. Shera AS, Rafique G, Khwaja IA, Ara J, Baqai S, King H: Pakistan national diabetes survey: prevalence of glucose intolerance and associated factors in Shikarpur, Sindh Province. *Diab Med* **12**, 116-1121, 1995
179. Ramachandran A, Snehalatha C, Shyamala P, Vijay V, Viswanathan M: High prevalence of NIDDM and IGT in an elderly South Indian population with low rates of obesity. *Diab Care* **17**, 1190-1192, 1994
180. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine* **14** (Suppl. 5), 1997
181. Zimmet PZ: Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* **42**, 499-518, 1999
182. Stern MP, Gonzalez C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP: Genetic and environmental determinants of type-II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* **41**, 484-492, 1992
183. Cooper RS, Rotimi CN, Kaufman JS, Owoaje EE, Fraser H, Forrester T, Wilks R, Riste LK, Cruickshank JK: Prevalence of NIDDM among populations of the African diaspora. *Diab Care* **20**, 343-348, 1997
184. Osei K: Metabolic consequences of the West African diaspora: lessons from the thrifty gene. *J Lab Clin Med* **133**, 98-111, 1999
185. Mbanya JCN, Ngogang J, Salah JN, Minkoulou E, Balkau B: Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in a rural and an urban population in Cameroon. *Diabetologia* **40**, 824-829, 1997
186. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage P: Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* **113**, 144-156, 1981
187. Taylor SI. Deconstructing type 2 diabetes. *Cell* **97**, 9-12, 1999
188. Mahtani MM, Widén E, Lehto M, Thomas J, McCarthy M, Brayer J, Bryant B, Chan G, Daly M, Forsblom C, Kanninen T, Kirby A, Kruglyak L, Munnelly K, Parkkonen M, Reeve-Daly MP, Weaver A, Brettin T, Duyk G, Lander ES, Groop LC: Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nat Genet* **14**, 90-94, 1996
189. Raffel LJ, Scheuner MT, Rotter JI. Genetics of diabetes. In: Porte D Jr, Sherwin RS (Eds) *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 5th ed. Stamford CT, Appleton & Lange 1997, p. 401-454
190. Rosenbloom AL, Young RS, Joe JR, Winter WE: Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diab Care* **22**, 345-354, 1999
191. Vionnet N, Hani EH, Lesage S, Philippi A, Hager J, Varret M, Stoffel M, Tanizawa Y, Chiu KC, Glaser B, Permutt MA, Passa P, Demenais F, Froguel P: Genetics of NIDDM in France: studies with 19 candidate genes in affected sib pairs. *Diabetes* **46**, 1062-1068, 1997
192. Hegele RA, Sun F, Harris SB, Anderson C, Hanley AJ, Zinman B: Genome-wide scanning for type 2 diabetes susceptibility in Canadian Oji-Cree, using 190 microsatellite markers. *J Hum Genet* **44**, 10-14, 1999
193. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth D, Concannon P, Stirling B, Morrison V, Wapelhorst B, Spielman R, Gogolin-Ewens K, Shaphard J, Williams R, Risch N, Hindsed D, Iwasaki N, Ogata M, Omori Y, Petzold C, Rietzsch H, Schroder H-E, Schulze J, Cox N, Mendzel S, Boriraj V, Chen X, Lim L, Lindner T, Mereu L, Wang Y-Q, Xiang K, Yamagata K, Yang Y, Bell G: A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* **13**, 161-166, 1996
194. Ciccacese M, Tonolo G, Delin I, Wong FK, Holm P, Atzeni MM, Lichtenstein P, Kocjum I, Maioli M, Luthman H: Preliminary data on a genome search in NIDDM siblings: the NIDDM1 locus on chromosome 2 is not linked to NIDDM in the Sardinian population. *Diabetologia* **40**, 1366-1367, 1997
195. McCarthy M, Cassell P, Saker P, Armstrong M, Turner R, O'Rahilly S, Walker M, Hattersley A, Hitman G: No excess allele-sharing on chromosome 2q (region of NIDDM1) in a large European Sibship Collection (Abstract). *Diabetes* **46**, Suppl.1, 52A, 1997
196. Lev-Ran A, Sprecher E, Yerushalmy Y, Schindel B, Kisch

- ES: Homogeneity of the age at diagnosis in sibs with type 2 diabetes: implications for sib-pair analysis. *Am J Med Genet* **91**, 91-94, 2000
197. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengård J, Kesäniemi YA: Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* **35**, 1060-1067, 1992
198. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diab Care* **17**, 961-969, 1994.
199. Brancati FL, Wang N-Y, Mead LA, Liang K-Y, Klag MJ: Body weight patterns from 20 to 49 years of age and subsequent risk for diabetes mellitus. *Arch Intern Med* **159**, 957-963, 1999
200. Moore LL, VISIONI AJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Fink WD, Ellison RC: Can sustained weight loss in overweight individuals reduce the risk of diabetes mellitus? *Epidemiology* **11**, 269-273, 2000
201. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* **122**, 481-486, 1995.
202. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* **125**, 221-232, 1996
203. Finch CE. Longevity, Senescence, and the Genome. Chicago, UChicago Press 1990
204. Turner RC, Levy JC, Clark A: Complex genetics of type 2 diabetes: thrifty genes and previously neutral polymorphisms. *Quart J Med* **86**, 413-417. 1993
205. Austad SN: Why We Age. What science is discovering about the body's journey through life. John Wiley & Sons. NY 1997, p. 35
206. Cavalli-Sforza LL: Genes, Peoples, and Languages. North Point Press. N.Y. 2000
207. Eyre-Walker A, Keightley PD: High genomic deleterious mutation rates in hominids. *Nature* **397**, 344-347, 1999
208. Owens K, King M-C. Genomic views of human history. *Science* **286**, 451-453, 1999
209. Brand Miller J, Colagiuri S: The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia* **37**, 1280-1286, 1994
210. Colagiuri S, Allen JS, Brand Miller JC, Cheer SM: The thrifty genotype hypothesis. *Diabetic Med* **14**, 504, 1997
211. Van Doren C. A History of Knowledge. Crol Publ Group. NY 1991, p. 286
212. Williams R: The burden of diabetes in the next millennium. *Diab Rev Intern* **7**, no. 3, 21-23, 1998