

## Stile di vita ancestrale e collisione evolutiva. Parte 1\*: la scimmia cacciatrice



M. Sudano<sup>1</sup>, F. Gregorio<sup>2</sup>  
msudano\_99@yahoo.it

<sup>1</sup> Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche – ASUR Marche AV1 Urbino; <sup>2</sup> UOSD Malattie Metaboliche e Diabetologia Ospedale ASUR Marche, AV2, ZT6 “E. Profili” Fabriano (AN)

**Parole chiave:** Medicina evolutivistica, Cacciatori-raccoglitori, Paleo-dieta, Genotipo parsimonioso, Insulino-resistenza

**Key words:** Evolutionary medicine, Hunter-gatherers, Paleo-diet, Thrifty genotype, Insulin-resistance

Il Giornale di AMD, 2013;16:411-419

### Riassunto

L'evento chiave nell'evoluzione dell'uomo, dopo il raggiungimento della stazione eretta, è stato il notevole incremento del quoziente di encefalizzazione. Questo processo è stato innescato da un radicale cambiamento nelle abitudini alimentari a partire da 2,5 milioni di anni fa, caratterizzato da un maggiore introito di alimenti ad elevata densità energetica e migliore qualità, in buona parte di origine animale. La semplice predazione opportunistica (scavenging) degli albori si trasformò progressivamente nell'esercizio della caccia di gruppo con armi. Questo pattern dietetico-comportamentale ha esercitato una potente pressione evolutiva sul genoma umano per centinaia di migliaia di anni, plasmando vie metaboliche tuttora presenti. Secondo un modello della “medicina darwiniana” l'attuale esplosione di obesità e diabete può essere il risultato della “discordanza evolutiva” fra il genotipo ancestrale dei cacciatori-raccoglitori (hunters-gatherers, HG) del Paleolitico e l'ambiente moderno caratterizzato da eccesso calorico, squilibri nutrizionali e sedentarietà.

### Summary

After full bipedalism, the pivotal point in human evolution was progressive increase of the encephalization quotient. This process was fuelled by a dramatic shift of nutritional habits started 2.5 million years ago, characterized by a greater intake of better quality, energy-dense, animal-derived foods. Over millennia mere primordial scavenging was being turned into tool-assisted group hunting. This nutritional and behavioral pattern exerted a strong evolutionary pressure on human genome over hundreds of thousands of years, shaping metabolic routes which are still present. According to “Darwinian medicine” perspective, possibly the present wide spreading of obesity and diabetes is the result of an “evolutionary mismatch” between the ancestral genotype of Paleolithic hunters-gatherers and modern environment characterized by caloric excess, nutritional unbalance and sedentariness.

### Introduzione

“Nothing in biology makes sense, except in the light of evolution” (T. Dobzhansky)<sup>(1)</sup>.

La necessità di incorporare in medicina i principi base della biologia evolutivistica fu ben chiara già poco dopo la pubblicazione nel 1859 di “Sulle Origini delle Specie” di Charles Darwin. La prima metà del XX secolo vide così fiorire molte teorie che interpretavano la predisposizione alle malattie come espressione di “tipi” patologici determinati da deviazioni o vicoli ciechi evolutivi. La prospettiva darwiniana fu in seguito eclissata dagli orrori dei programmi eugenetici che di essa erano il frutto aberrante, e dai primi successi dell'approccio riduzionista biomolecolare<sup>(2)</sup>. In anni più recenti una maggiore attenzione alla medicina “di sistema” ha contribuito al ritorno alla ribalta di questa prospettiva. L'approccio esclusivamente biochimico ha mostrato la sua insufficienza di fronte al dilagare delle malattie croniche “della civiltà” come l'aterosclerosi, il diabete mellito, l'obesità o l'ipertensione, mentre un nuovo filone di ricerca interdisciplinare che mette insieme campi apparentemente lontani come paleoantropologia, genetica e bioenergetica, dà sostanza a nuove teorie di sistema, al punto che da più parti si richiede l'inserimento dei principi della medicina evolutivistica nel cursus di studi della laurea in medicina<sup>(3)</sup>.

In sintesi, la medicina evolutivistica è una branca della biologia che investiga le cause primordiali di malattia piuttosto che quelle prossime, e si basa su tre punti chiave:

- La selezione naturale agisce sul successo riproduttivo dell'organismo (*evolutionary fitness*) e non sulla sua salute o longevità;

\*La seconda parte sarà pubblicata nel fascicolo 1/2014.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

- La storia evolutiva in sé non causa malattie, ma ha un impatto sul rischio di contrarre malattie in un particolare ambiente;
- L'uomo vive ora in un ambiente diverso da quello nel quale la nostra specie si è evoluta.

Da queste basi deriva il concetto di "discordanza evolutiva" (*evolutionary mismatch*), cioè uno squilibrio legato a un tratto che, dopo essersi evoluto e trasmesso per generazioni in un particolare ambiente, diviene disfunzionale se posto in un altro ambiente<sup>(4)</sup>.

Nel 1962 Neel formulò la teoria del "Gene Parsimonioso", primo modello evuzionista nel campo delle malattie metaboliche, che spiegava l'elevata incidenza di obesità e diabete tipo 2 con la persistenza di un genoma ancestrale risparmiatore evolutosi sotto la pressione selettiva degli innumerevoli cicli di abbondanza/carestia che hanno caratterizzato gran parte della storia umana<sup>(5,6)</sup>. Questa affascinante teoria ha riscosso un grande successo e, sebbene ormai superata come vedremo, ha avuto il merito di spostare la discussione sulla patogenesi del diabete T2 in una prospettiva più ampia e di gettare le basi per modelli più dettagliati. Più recentemente l'attenzione degli studiosi si è spostata sull'effetto che l'ambiente e la dieta dei cacciatori/raccoglitori (*Hunters-gatherers, HG*) hanno avuto nel delineare la nostra biologia. Le teorie nate in questo filone di ricerca partono dal presupposto che l'assetto genetico e il core bioenergetico umani hanno raggiunto il loro assetto pressoché definitivo nelle ultime fasi del Paleolitico Superiore (15.000 anni fa circa), dopo essere stati plasmati per più di un milione di anni dalla pressione evolutiva dello stile di vita HG. L'obesità centrale con tutti i suoi risvolti metabolici negativi può essere il risultato della discordanza evolutiva fra un epigenotipo ancestrale tuttora presente e l'ambiente moderno caratterizzato da sedentarietà, iperalimentazione e squilibri nutrizionali<sup>(7)</sup>.

Nella prima parte di questa review passeremo in rassegna il ruolo giocato dalla nutrizione in alcune fasi cruciali dell'evoluzione umana, ed analizzeremo i dati disponibili sui possibili substrati metabolici alla base di questo maladattamento evolutivo.

## Le origini

L'evoluzione umana non è stata un processo lineare caratterizzato, come a volte si crede, dal regolare avvicinarsi di specie. Il filone evolutivo che ha portato all'*homo sapiens* è stato punteggiato nel corso di milioni di anni dalla comparsa e scomparsa di diversi *taxa*, (raggruppati ora sotto il nome "ominini"), che spesso sono esistiti contemporaneamente, a volte condividendo le stesse aree geografiche<sup>(8)</sup>. Pertanto non può esistere una risposta semplice e univoca alla domanda "come si alimentavano gli ominini?", sia per la frammentarietà dei dati disponibili sia per le peculiarità di questo percorso<sup>(9)</sup>.

I fossili possono comunque fornire molti dati utili sulle abitudini alimentari ancestrali grazie a metodi come lo studio del complesso masticatorio<sup>(10)</sup>, l'osservazione microscopica delle microincisioni sullo smalto dentario<sup>(11)</sup>, e la determinazione, sempre nello smalto, del rapporto isotopico  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ <sup>(12)</sup>. Quest'ultima metodica permette di stabilire se l'apporto alimentare preferenziale nel lungo periodo provenga da una catena alimentare che comprenda vegetali della serie fotosintetica C4 (piante grasse, radici, vegetazione da climi asciutti) o C3 (erbe e vegetali da climi più umidi). Il dato è integrato da studi di paleobotanica che confermano l'effettiva disponibilità di queste fonti alimentari nella nicchia ecologica occupata dalla specie.

La divergenza con l'ultimo antenato comune con gli scimpanzé risale a circa 6-7 milioni di anni fa (MA), e poco ancora si sa sui progenitori più antichi che vivevano per lo più in ambienti boscosi. Qualche dato in più è disponibile sull'*Ardipithecus ramidus*, vissuto fra i 6 e i 4 MA. È probabile che l'*A. ramidus* fosse un onnivoro con un elevato introito di carboidrati in una dieta costituita al 90% di foglie, frutti oleosi e tuberi<sup>(13)</sup>. Allo stato attuale non è possibile sapere in che misura l'*A. ramidus* integrasse questi alimenti con fonti animali come piccoli mammiferi, uccelli ecc. Secondo una documentata linea d'indagine la risposta va cercata nelle analogie con gli scimpanzé. Questo primate condivide con l'uomo il 98,77% del genoma<sup>(14)</sup> e, pur tenendo conto delle diversità legate alla variabilità dell'espressione genica, secondo molti AA. può essere considerato una vera e propria macchina del tempo sul nostro passato più remoto. Buona parte degli attuali primati (inclusi bonobo, orang-utan e gorilla) si ciba episodicamente di carne soprattutto se le fonti nutrizionali abituali scarseggiano, (*fallback foods*)<sup>(15,16)</sup>. Lo scimpanzé è tuttavia l'unico a cacciare con regolarità (persino con l'uso di strumenti!) anche se le fonti alimentari vegetali abbondano, con un'efficienza tale da costituire un fattore limitante la crescita numerica di specie che condividono lo stesso areale<sup>(17)</sup>. Se il "modello scimpanzé" è corretto, è pertanto probabile, come vedremo anche in seguito, che la carne e i cibi animali in generale siano entrati nella dieta dei nostri predecessori già in tempi remotissimi, ben prima della comparsa del genere *Homo*.

## L'avanzata delle savane e la comparsa di homo

Nell'ultima fase del Pliocene (3,5 MA circa) l'inizio di un ciclo di grandi glaciazioni determinò un progressivo inaridimento delle fasce subtropicali, con conseguente ritiro delle grandi foreste ed estensione delle savane. Gli ominini esistenti (appartenenti al genere *Australopithecinae*) erano ben adattati a spazi aperti, e malgrado condizioni ambientali più difficili dimostrarono una discreta versatilità alimentare, potendo sfrut-

tare, secondo le aree occupate, sia le fonti alimentari C4 (savane) che C3 (foresta)<sup>(12)</sup>. Inoltre, a dispetto di un presunto e molto pubblicizzato “vegetarianismo di base” delle nostre lontane origini, è molto probabile che l’opportunità alimentare di queste specie fosse più spiccato. Uno straordinario ritrovamento effettuato in Etiopia<sup>(18)</sup> ha documentato ripetute pratiche di macellazione risalenti a più di 3,39 MA, retrodatando così di almeno 800.000 anni le più antiche procedure finora note, attribuite esclusivamente alla comparsa del genere *Homo*<sup>(19)</sup>. Non sappiamo se il consumo di carni animali fosse abituale, stagionale o episodico, ma certamente la versatilità alimentare e la stazione eretta (conseguita già milioni di anni prima in ambienti boscosi) costituirono la premessa indispensabile per gli sviluppi anatomo-funzionali successivi.

Circa 2,5 MA si differenzia un ominino radicalmente diverso: l’*Homo habilis*, così denominato perché è la prima specie ritenuta capace di fabbricare rozzi strumenti in pietra. Questa capacità si associa a un aumentato volume cerebrale e a una riduzione progressiva sia della superficie dentale triturante sia della potenza dei muscoli masticatori, a dimostrazione di un cambiamento radicale delle abitudini alimentari. Un cambiamento ancora più profondo avviene con l’affermazione, di poco successiva, di *Homo erectus* (*H. ergaster* secondo altre classificazioni). A questa specie sono attribuiti un linguaggio rudimentale, le prime migrazioni, la scoperta del fuoco, nonché la fabbricazione di utensili di pietra più complessi come l’ascia a mano bifacciale, la cui realizzazione simmetrica richiede un’immagine mentale a

priori più complessa. Dall’*erectus* in poi il cervello umano è diventato letteralmente “fuori scala”: il quoziente di encefalizzazione, ovvero il rapporto fra la massa cerebrale effettiva e la massa attesa per un animale di taglia determinata, raggiunge nell’uomo un valore di 7,4-7,8, il più elevato di tutto il mondo animale (nello scimpanzé: 2,2-2,5)<sup>(20)</sup>. *H. erectus* si è rivelata una specie dall’eccezionale successo evolutivo: si ritiene che questo ominino abbia calcato la terra per almeno 1,5 milioni di anni, e che l’*Homo floresiensis*, estintosi appena 15.000 anni fa, sia stata l’ultima specie umana direttamente collegata all’*erectus*<sup>(21)</sup>.

## I costi dell’encefalizzazione

Come si può osservare dalla figura 1, dopo una “stasi” di due milioni di anni, con l’avvento di *H. erectus* il cervello ha aumentato il suo volume di 1/3 in meno di 500.000 anni, situazione che ha richiesto circostanze estremamente favorevoli per soddisfare il drastico aumento del fabbisogno nutrizionale<sup>(22)</sup>. Il cervello umano è, infatti, molto dispendioso sia dal punto di vista energetico che strutturale, e il suo ruolo primario nella sopravvivenza è in primis testimoniato dal fatto che è l’unico organo corporeo il cui peso non cala in condizioni di digiuno prolungato e malnutrizione<sup>(23)</sup>. Nell’adulto moderno il cervello detiene il 20-25% del metabolismo a riposo (MBR), malgrado rappresenti solo il 2% del BMI<sup>(24)</sup>. Il costo metabolico del cervello è una funzione lineare del n° di neuroni, ed è stimato intorno a 6 kCal per miliardo di cellule<sup>(25)</sup>. In

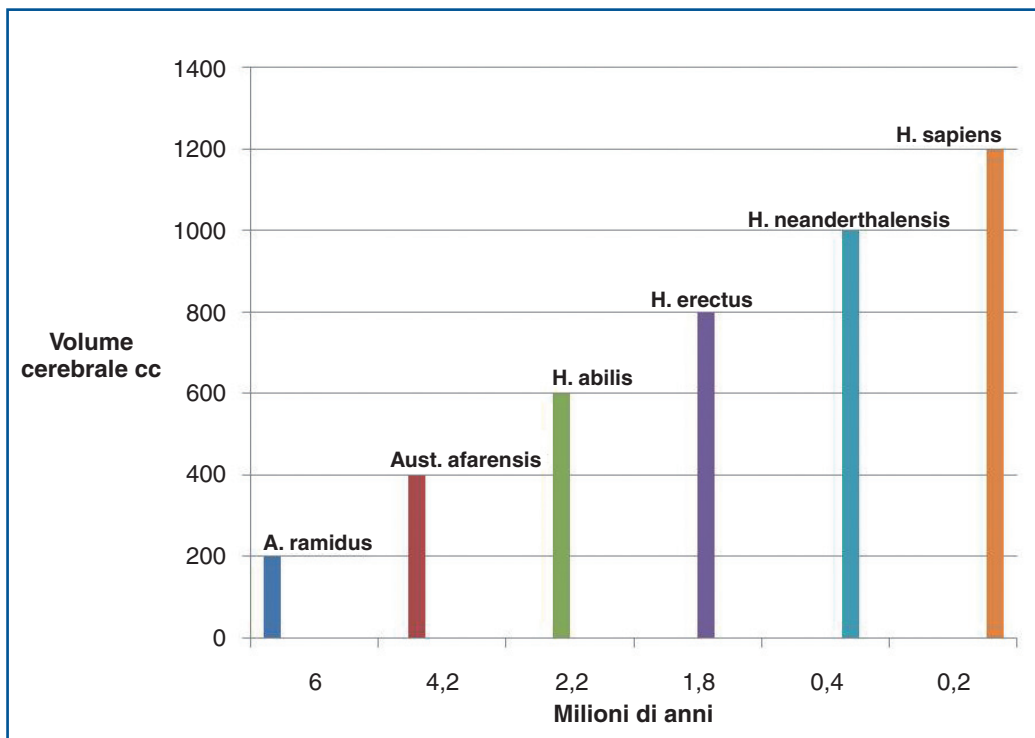


Figura 1. Evoluzione volume cerebrale.

teoria l'aumentato costo metabolico di un cervello più grande può essere sostenuto dal semplice incremento del MBR, ma non esiste alcuna differenza apprezzabile del rapporto MBR/BMI fra l'uomo e i suoi "parenti" geneticamente prossimi. Secondo un modello elaborato da Fonseca-Azevedo, l'adozione da parte dei nostri antenati di una dieta simile a quella delle grandi scimmie attuali avrebbe obbligato *H. erectus* (neuroni stimati 62 miliardi) a nutrirsi per più di 8h/die, e *H. sapiens* (neuroni stimati 76-86 miliardi) per quasi 10 ore al giorno<sup>(26)</sup>. Si ritiene che tempi dedicati esclusivamente all'alimentazione >8 ore non siano sostenibili a lungo nei primati, tenuto conto delle altre necessarie attività (riposo, accoppiamento, socializzazione, spostamenti, contrasto di predatori ecc.). L'adozione di una dieta energeticamente più densa fu pertanto un fattore chiave nell'innescare la "corsa" verso una maggiore encefalizzazione.

### Le scimmie cacciatrici

Anche la qualità della dieta svolse il suo ruolo: gli Australopithecini possedevano già una discreta versatilità, ma il genere *Homo* compie una vera e propria discontinuità nelle abitudini alimentari, introducendo regolarmente nutrienti di maggiore qualità, indispensabili per il corretto funzionamento di un cervello più grande. Un sito keniota risalente a 1,95 MA ha dimostrato in maniera incontrovertibile come una specie *Homo* ancora agli albori consumasse abitualmente una dieta comprendente svariati animali terrestri ed acquatici<sup>(27)</sup>. In questo modo ferro-eme, iodio, Zn, Se, acidi grassi n-3, iodio, aminoacidi ramificati e tutti quei nutrienti considerati collettivamente "brain-selective nutrients" entrarono in pianta stabile nell'alimentazione delle specie umane<sup>(28,29)</sup>. La strategia di sussistenza basata sui cibi animali divenne sempre più importante: dalla semplice predazione furtiva di carcasse (scavenging) gli ominini passarono al confronto con altri predatori opportunisti (scavenging competitivo), per trasformarsi quindi in un cacciatore efficiente dotato di armi da lancio e predatore al top della catena alimentare intorno ai 500.000 anni fa<sup>(30)</sup>. Nel libro del 1999 che ha ispirato il titolo della presente review, il grande antropologo Craig Stanford rilevava come la caccia primordiale svolta dagli scimpanzé fosse il nucleo attorno al quale si è costituito il complesso delle relazioni sociali alla base del comportamento umano<sup>(31)</sup>. Recentemente il sito di Qesem in Israele ha rilevato complesse pratiche risalenti a 400.000 anni fa che documentano un uomo con abitudini sociali complesse come la macellazione selettiva, la cottura e la condivisione della carne cacciata, l'uso del fuoco come fulcro (suggestivamente "magnet" nell'originale) della vita sociale. Anche se il ruolo globale della "svolta carnivora" è tuttora discusso, questa fase evolutiva costituisce comunque

un adattamento di primaria importanza, al punto da aver lasciato specifiche segnature nel genoma; il polimorfismo della apoproteina E è considerato da alcuni AA. come la prova di "meat-adaptive genes" in quanto l'allele apoE3, esclusivo del genere *Homo* e coinvolto in un più efficiente metabolismo di cibi ad elevato contenuto in grassi, si è diffuso in Africa fra i 200 e i 500.000 anni fa nella fase di grande sviluppo della caccia<sup>(32)</sup>.

### Nuove transazioni energetiche

Lo shift dietetico sopra descritto innescò un profondo cambiamento nell'allocazione delle risorse energetiche fra i vari apparati. L'uomo ha un elevato quoziente di encefalizzazione e un MBR paragonabile agli altri primati, ma possiede un intestino più corto e metabolicamente meno attivo rispetto a quello di scimmie geneticamente vicine che devono processare quantità molto elevate di alimenti grezzi. Su queste basi nel 1995 Aiello formulò la teoria dell'"expensive tissue"<sup>(33)</sup>: la disponibilità di alimenti di maggiore qualità ridusse la pressione evolutiva a favore di un intestino lungo e metabolicamente oneroso, liberando risorse energetiche a favore di un cervello non più sottoposto a rigide limitazioni metaboliche. Dati più recenti, pur confermando la bontà dell'intuizione di base, hanno permesso di elaborare un modello più complesso, secondo il quale il dirottamento di maggiori risorse a favore del cervello è stato favorito da una profonda ristrutturazione delle transazioni energetiche fra i vari apparati, determinata non solo da cambiamenti anatomico-funzionali (intestino, muscoli), ma anche da nuovi moduli comportamentali (nutrizione cooperativa) e da una maggiore efficienza nella locomozione (*energy trade-offs hypothesis*)<sup>(34,35)</sup>. Le basi molecolari di questo network adattativo sono ancora poco conosciute, e i geni candidati coinvolti sono probabilmente molti. Un ruolo di rilievo potrebbe essere svolto da geni appartenenti alla superfamiglia dei Solute Carrier Genes (SLC), codificanti proteine coinvolte nel trasporto trans-membrana di numerosi substrati fra cui il glucosio (SCL2A). Gli SCL2A presentano varianti tessuto-specifiche, (A1: cervello, A4: muscolo e tessuto adiposo), le cui mutazioni provocano microcefalia e una perturbazione sistemica del metabolismo del glucosio. SLCA1 e -A4 mostrano segnature compatibili con una pressione selettiva positiva, nonché una espressione genica divergente fra i vari primati compatibile con il modello della *energy trade-offs hypothesis*<sup>(36)</sup>.

### Ricostruire la paleo-dieta?

Risalire alla cosiddetta "paleo-dieta" può avere delle ricadute di sanità pubblica se viene individuata la dieta ottimale "per la quale siamo geneticamente programmati". Si tratta in realtà di un compito diffici-

le, perché i dati archeologici e paleoantropologici non sono sufficienti per ricostruire nel dettaglio abitudini nutrizionali di individui vissuti centinaia di migliaia di anni fa. È possibile avere un quadro più chiaro se prendiamo come paradigma gli HG vissuti nell'ultima fase del Paleolitico Superiore, (15-20.000 anni fa circa), il cui pattern comportamentale può essere ricostruito (con i dovuti distinguo) a partire dalle ultime tribù HG esistenti.

Malgrado le semplificazioni oggi in voga, una paleo dieta "universale" non è mai esistita. L'opportunità alimentare insito nella specie umana ha massimizzato lo sfruttamento delle risorse nelle più diverse nicchie ecologiche, con differenze a volte ragguardevoli nella ripartizione dei nutrienti. È tuttavia possibile individuare un trend generale che si è rivelato alquanto differente non solo dalle abitudini alimentari dei paesi occidentali, ma anche da molte raccomandazioni delle autorità sanitarie. Va tenuto presente che più del 50% della strategia di sussistenza di buona parte degli HG si basa sulla selvaggina o lo sfruttamento di risorse acquatiche, e questa percentuale è stabile lungo tutto l'anno, anche se sono disponibili risorse vegetali. La tabella 1 sintetizza la suddivisione in macro-nutrienti secondo le ricerche di vari Autori. Si può notare come il contenuto di carboidrati sia molto inferiore a quello medio dei paesi sviluppati (basti ricordare che la percentuale media nella dieta USA si aggira intorno al 50-52%), ma vi sono differenze anche nel confronto con molte linee guida. Esempio è il dato riguardante l'apporto proteico, stimato fra i 172 e i 236 g/die, contro i 50-63 g/die proposti dai LARN 2012 (fascia di età 30-75 a., maschio di 70 kg). Anche la composizione qualitativa è molto differente rispetto alle abitudini "moderne": il contributo dei grassi saturi (SFA) è intorno al 5-7% versus una media moderna dell'11-12%. Il ridotto introito di SFA è dovuto al trend stagionale dei depositi adiposi ricchi di SFA della selvaggina, che raggiunge il picco solo per pochi mesi l'anno. Il rapporto acidi grassi omega-6/omega 3 si aggira tra 1 e, di rado, 4, contro un valore intorno a 10 dei paesi occidentali. Gli acidi grassi *Trans* sono in pratica assenti, poiché sono in gran parte il risultato della processazione alimentare odierna. Inoltre, il consumo di frutti, semi e radici selvatiche garantisce un introito di vitamine, antiossidanti e sali minerali molto più elevato. Va in ultimo rilevato che il contenuto di sodio nelle

diete HG è quattro volte inferiore al consumo abituale occidentale<sup>(37-39)</sup>.

I dati sopra esposti hanno suggerito che la "Paleo-Dieta" possa essere utile nella prevenzione ed il trattamento del diabete T2 e delle patologie cardiovascolari. Tuttavia, l'utilizzazione di carne d'allevamento (con un contenuto in grassi saturi superiore), e di frutta e verdura da agricoltura intensiva (contenenti antiossidanti e fibre in minore quantità) rende difficile l'elaborazione di una dieta HG nel contesto moderno. Sono pochi gli studi che hanno testato questo approccio dietetico sui fattori di rischio CV, ma i risultati sono interessanti. Complessivamente, schemi dietetici "paleo-like", se comparati alle prescrizioni usuali, migliorano il profilo lipidico riducendo nel contempo insulino-resistenza e PA<sup>(40-42)</sup>.

## La parsimonia della caccia

La diversità radicale della dieta HG rispetto alla consuetudini moderne non giustifica da sola l'esistenza di una discordanza evolutiva. Per chiudere il cerchio è necessario comprendere in che modo lo stile di vita ancestrale ha plasmato la genetica alla base dei crocevia metabolici che regolano i flussi di energia in entrata e in uscita. Come accennato nell'introduzione, il modello del "thrifty gene" postula che i frequenti periodi di penuria alimentare sofferti dall'umanità abbiano selezionato un genotipo ottimizzato per ripristinare nella fase di abbondanza le scorte di energia depauperate. Nelle società moderne le fasi di "carestia" sono scomparse, ma il genotipo "risparmiatore" tuttora presente determina la comparsa di obesità e diabete tipo 2 se immerso in un ambiente dominato da iperalimentazione e sedentarietà. Nel tempo questa teoria ha mostrato diversi punti deboli che possono così essere sintetizzati:

La ricerca di clusters genetici "thrifty" che spieghino anche l'insorgenza di diabete T2 è stata finora elusiva;

La teoria può spiegare la facilità con cui l'uomo può guadagnare un peso eccessivo, ma non le numerose anomalie metaboliche associate all'obesità viscerale e all'aumentato rischio CV;

La teoria semplicemente presume che i cicli abbondanza/carestia siano stati determinanti nella selezione del genotipo risparmiatore. In realtà non abbiamo alcuna prova paleoantropologica o etnografica che le popolazioni HG abbiano sofferto di frequenti penurie alimentari, e nel Paleolitico Superiore l'aspettativa di vita alla nascita era superiore a quella presente nell'Impero Romano. Contrariamente a una credenza diffusa, le carestie di massa sono emerse solo con l'avvento dell'agricoltura (VIII millennio a.C. circa), ma non hanno avuto frequenza, intensità o durata sufficienti per esercitare una sufficiente pressione selettiva a favore di un genotipo "thrifty"<sup>(43,44)</sup>.

Pertanto la questione va affrontata da un altro punto di vista, che può aiutarci a rispondere anche a una

**Tabella 1.** Contenuto in macronutrienti e colesterolo delle diete di HG moderni secondo diversi Autori (ref. 39).

	Eaton	Cordain	Kuipers
Proteine (%)	37	30	25-29
Carboidrati (%)	41	34	39-40
Lipidi (%)	22	36	30-39
Colesterolo (mg)	420	830	408-914

domanda solo apparentemente paradossale: perché l'attività fisica fa così bene?

L'attività fisica di endurance era parte integrante della strategia di sopravvivenza degli HG: le battute di caccia si protraevano per ore, con percorrenze medie di 10-12 km a ritmo moderato in terreni spesso difficili, alternati a picchi di attività strenua (inseguimento) di 1-2 km, a volte protraentesi per più di un'ora<sup>(45)</sup>. Il successo di tali pratiche richiede una elevata spesa energetica e una eccellente fitness cardiorespiratoria: in HG recenti è stata calcolata una spesa energetica per attività fisica fra i 3349 e i 5024 kJ (5 volte superiore a quella dei sedentari moderni), e una VO<sub>2</sub>max media di 52 ml/kg/min, classificabile nell'ambito di una fitness di livello superiore. Queste performances metaboliche sono state sostenute anche da un eccezionale adattamento biomeccanico che ha reso l'uomo, come vedremo nella seconda parte di questa review, il più straordinario corridore di resistenza mai visto in natura.

Malgrado ciò, la caccia non è un'attività coronata sempre dal successo. Basti pensare che in tribù HG, dotate fra l'altro di armi da lancio assai efficaci, il tasso di successo della singola battuta di caccia è intorno al 25%. Risulta pertanto difficile giustificare l'esistenza di un genotipo risparmiatore che non coinvolga i meccanismi adattativi che permettono l'attività fisica obbligatoria per procurarsi il cibo.

Il corpo umano ha riserve di glicogeno di sole 900 kcal circa, insufficienti per sostenere esercizi della intensità e durata sopra descritti. Nel caso di sforzi protratti oltre 1,5h il muscolo allenato può utilizzare combustibili alternativi come acidi grassi (FFA), corpi chetonici o lattato, risparmiando nel contempo glucosio. Una delle vie biochimiche alla base di questo meccanismo basilare è il ciclo FFA/glucosio (*ciclo di Randle*), grazie al quale l'utilizzo preferenziale di un nutriente inibisce l'uso dell'altro in maniera diretta e senza mediazioni ormonali. Il segnale proveniente dal depauperamento delle scorte di glicogeno (digiuno ma anche l'esercizio protratto) attiva la lipolisi che fornisce così al muscolo FFA che diventano il carburante principale per la respirazione, inibendo contemporaneamente l'utilizzazione del glucosio mediante un meccanismo di insulino-resistenza. Il glucosio "risparmiato" è reindirizzato per la sintesi di glicogeno, oppure (ed è un altro punto chiave che affronteremo in seguito) è utilizzato dal cervello. In questa situazione l'insulino-resistenza è un meccanismo fisiologico che risparmia glucosio in caso di stress energetico, preservando così l'efficienza della contrazione muscolare. I meccanismi biochimici intimi alla base di questo ciclo non sono ancora interamente delucidati, ma è stata documentata una aumentata attività trascrizionale di interleuchina-6, piruvato-deidrogenasi chinasi 4, esochinasi e *heat shock protein*<sup>(46)</sup>.

Ma se si tratta di un meccanismo, ripetiamo, *fisiologico*, a quale livello avviene la "collisione evolutiva", visto

che a parità di fattori di rischio solo una parte di soggetti sviluppa diabete T2? È noto già da anni che il riposo a letto prolungato determina insulino-resistenza nel muscolo di soggetti normali, anche in assenza di variazioni del BMI<sup>(47)</sup>, a dimostrazione della profonda perturbazione indotta dall'inattività sul metabolismo energetico. Il sovraccarico metabolico provocato dall'eccesso calorico non compensato dall'attività fisica, provoca un accumulo di metaboliti lipidici intermedi che a loro volta danneggiano lentamente ma irreversibilmente l'attività ossidativa mitocondriale<sup>(48)</sup>. Seguendo questo modello non è necessario invocare genotipi "parsimoniosi": l'anomalo stile di vita moderno determina una perturbazione di vie biochimiche selezionate nei millenni per tutt'altro scopo, i cui effetti sono quindi amplificati da anomalie genetiche multiple che si sono aggiunte nel tempo (più di 200 finora identificate), e che giustificano l'elevata variabilità interindividuale nella suscettibilità al diabete T2.

Un altro modello, che si integra con quello fin qui proposto, parte dagli studi effettuati sulla competizione fra tessuti e cervello per le risorse, ovvero la "selfish brain theory".

Come descritto ampiamente in precedenti paragrafi, il costo metabolico dell'attività cerebrale è molto alto: in condizioni di digiuno o a riposo il cervello consuma il 55% del glucosio corporeo, ma essendo privo di depositi di energia, dipende interamente dall'apporto sanguigno di substrati. In caso di stress energetico la barriera ematoencefalica attiva i GLUT1, aumentando così l'uptake di glucosio. Contemporaneamente l'uptake di glucosio da parte dei muscoli e del tessuto adiposo viene ridotto via attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Secondo la formulazione originale, questa teoria afferma che obesità e insulino-resistenza sono causate da un difetto fondamentale nell'attività del sistema limbico, oppure nei meccanismi di allocazione di energia nel cervello; ne deriva uno sbilanciamento fra redistribuzione di risorse e comportamento alimentare, con conseguente aumento dell'apporto di cibo<sup>(49)</sup>. La teoria presenta alcune debolezze, che non saranno discusse in questa sede. Ci preme però sottolineare che il concetto "selfish", ovvero la necessità di uno status energetico costante nel cervello irrispettoso delle richieste periferiche, si presta per delineare un altro modello compartimentale che ha come protagonisti a pari merito cervello, muscolo e tessuto adiposo viscerale, e che potrebbe rispondere a un'altra domanda a prima vista bizzarra: perché mai il grasso viscerale produce citochine infiammatorie?

È ben noto come l'insulino-resistenza possa essere innescata in tutte quelle situazioni con bilancio energetico negativo come digiuno prolungato, infezioni o traumi. Anche in questo caso il sistema è regolato per assicurare un adeguato flusso energetico ad un organo debole: il cervello. In caso di stress nutrizionale il cervello modula l'uptake di glucosio da parte dei muscoli, inducendo insulino-resistenza via attivazione dell'asse ipotalamo-

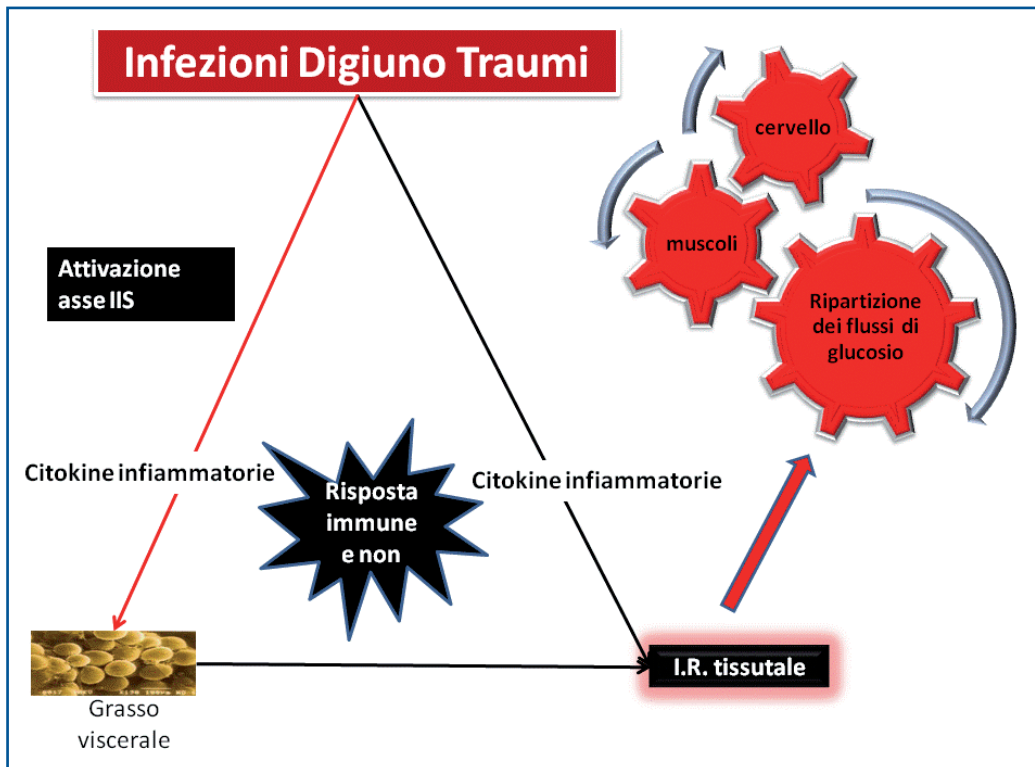


Figura 2. Interrelazioni tessuto adiposo, insulino resistenza specifica e risposta infiammatoria.

ipofisario. Ma attraverso l'innervazione simpatica viene attivato anche il tessuto adiposo viscerale che, se da un lato produce FFA inducenti insulino-resistenza con i meccanismi già descritti, dall'altro secerne citochine che attivano la prima difesa di tipo infiammatorio agli attacchi esterni, e che a loro volta amplificano lo stato di insulino-resistenza. L'aumentato afflusso di FFA al fegato provoca una aumentata produzione di corpi chetonici, che possono essere utilizzati come combustibile alternativo sia dai muscoli che dal cervello. Secondo questa ottica "brain first!", il tessuto adiposo viscerale costituisce il crocevia attraverso il quale si impedisce che stati di stress acuto possano determinare una crisi energetica a livello cerebrale. Ma nel contesto attuale un tessuto adiposo viscerale ipertrozzato da eccessi alimentari e sedentarietà rilascia di continuo segnali che attivano una serie inappropriata di risposte metaboliche e immunitarie selezionate in origine per affrontare stati di digiuno prolungato o infezioni<sup>(50)</sup>, dando così il via a quello stato di infiammazione cronica di basso grado alla base dell'aumentato rischio CV (Figura 2).

## Conclusioni

La strategia di sopravvivenza degli hunters-gatherers è stata funzionale per la perpetuazione delle specie umane per quasi 2 milioni di anni. Il cambiamento di dieta avvenuto a partire da 2 milioni di anni fa ha innescato una potente pressione evolutiva che ha permesso lo sviluppo del cervello più grande in

rapporto al peso corporeo mai visto in natura. I dati forniti supportano l'ipotesi che la dieta abbia agito sia come "releaser" (riallocazione delle risorse energetiche) sia come "challenger" (miglioramento cognitivo) dell'evoluzione umana. I cambiamenti comportamentali a loro volta hanno posto l'uomo sotto altre forze selettive che hanno inaugurato nuovi percorsi evolutivi, innescando quel circolo virtuoso che ha portato allo sviluppo dell'intelligenza.

D'altra parte la presenza di un cervello energeticamente "esoso" è stata brillantemente supportata dalla selezione di vie metaboliche che garantivano adeguati supporti energetici sia all'attività fisica obbligata (caccia/raccolta) che alla funzionalità cerebrale. Tali sistemi avevano come fulcro meccanismi flessibili di insulino-resistenza tissutale specifica, regolati in maniera fine sulla base di un introito alimentare a basso contenuto di carboidrati e sostanzialmente "iperproteico" (almeno rispetto alle linee guida attuali), nel contesto di una attività fisica vigorosa di tipo aerobico. La "discordanza evolutiva", più che dall'esistenza di un genotipo risparmiatore è il risultato dell'incontro di questo "activity genotype" selezionato nel corso di intere ere geologiche con le insane abitudini di vita instauratesi negli ultimi 50 anni. Sono ancora molte le domande cui rispondere: in che misura i network funzionali sopra descritti siano influenzati da meccanismi epigenetici indotti dagli alimenti o dall'attività fisica; se sia possibile rintracciare le marcature genetiche lasciate dai vari shifts alimentari avvenuti nel corso dell'evoluzione e sfruttarli per l'indi-

viduazione di strategie alimentari realmente evidence-based; in che misura l'insufficienza delle strategie usuali di fronte al dilagare del diabete T2 sia legato alla profondità e precocità delle anomalie legate a vie metaboliche perfezionate per scopi completamente diversi nel corso dei millenni, ecc.

Qualunque sia la strategia ispirata da questo filone di ricerche, non potrà non includere il concetto che siamo tutti "Natural born runners".

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

- Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. In: *The American Biology Teacher*, National Association of Biology Teachers, 35:125-129, 1973.
- Gluckman PD, Low FM, Buklijas H, Beedle AS. How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. *Evolutionary Application*, 2: 249-263, 2011.
- Varki A. Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. *J Mol Med* 90:481-494, 2012.
- Gluckman PD, Bergstrom C. Evolutionary biology within medicine: a perspective of growing value. *BMJ*, 343:d7671 doi: 10.1136/bmj.d7671, 2011.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Gen*;14:353-62, 1962.
- Neel JV. The "thrifty genotype" 1998. *Nutr Rev*; 57(5 Pt2):S2-9, 1999.
- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 312:283-9, 1985.
- Tattersall I. Once we were not alone. In: *Evolution: A Scientific American Reader*. University of Chicago Press, Chicago, pp. 280-98, 2006.
- Sponheimer M. Some Ruminations on Australopithec Diets. In: K. E. Reed, J. G. Fleagle, R. E. Leakey (eds.), *The Paleobiology of Australopithecus, Vertebrate Paleobiology and Paleoanthropology*. Springer, Dordrecht, 225-233, 2013.
- Ward SC, Molnar S. Experimental stress analysis of topographic diversity in early hominid gnathic morphology. *Am J Phys Anthropol*, 53-3: 383-395, 1980.
- Ungar PS, Scott RS, Scott JR, Teaford MF. Dental microwear analysis: historical perspectives and new approaches. In: Irish JD (ed.), *Technique and Application in Dental Anthropology*. Cambridge. Cambridge University Press, 389-425, 2008.
- Sponheimer M, Alemseged Z, Cerling TE, Grine FE et al. Isotopic evidence of early hominin diets. *PNAS*, 2013 downloaded by [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1222579110](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1222579110).
- White TD, Asfaw B, Beyene Y, Haile-Selassie Y, et al. *Ardipithecus ramidus* and the paleobiology of early Hominids. *Science* 326 (5949): 75-86, 2009.
- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 437 (7055): 69-87, 2005.
- Surbeck M, Fowler A, Deimel C, Hohmann G. Evidence for the Consumption of Arboreal, Diurnal Primates by Bonobos (*Pan paniscus*). *Am J Primatol* 71:171-174, 2009.
- Hardus M, Lameira AR, Zulfa A, Atmoko SS et al. Behavioral, ecological, and evolutionary aspects of meat-eating by Sumatran orangutans (*Pongo abelii*). *Int J Primatol*, 33:287-304, 2012.
- Pruetz JD, Bertolani P. Savanna Chimpanzees, *Pan troglodytes verus*, Hunt with Tools. *Curr Biol*, 17: 412-417, 2007.
- McPherron SP, Alemseged Z, Marean CW, Jonathan G et al. Evidence for stone-tool-assisted consumption of animal tissues before 3.39 million years ago at Dikika, Ethiopia. *Nature*, 466: 857-60, 2010.
- de Heinzelin J. Environment and behavior of 2.5-million-year-old Bouri hominids. *Science* 284: 625-629, 1999.
- Kappelman J. The evolution of body mass and relative brain size in fossil hominids. *J Hum Evol* 30: 243-276, 1996.
- Aiello LC. (2010). Five years of *Homo floresiensis*. *Am J Phys Anthropol* 142 (2): 167-179, 2010.
- Aiello LC, Key C. Energetic consequences of being a *Homo erectus* female. *Am J Hum Biol*. 14:551-65, 2002.
- Mora RJ. Malnutrition: organic and functional consequences. *World J Surg*. 23:530-5, 1999.
- Mink JW, Blumenshine RJ, Adams DB. Ratio of central nervous system to body metabolism in vertebrates: Its constancy and functional basis. *Am J Physiol* 241(3):R203-R212, 1981.
- Herculano-Houzel S. Scaling of brain metabolism with a fixed energy budget per neuron: Implications for neuronal activity, plasticity and evolution. *PLoS ONE* 6 (3): e17514, 2011.
- Fonseca-Azevedo K, Herculano-Houzel S. Metabolic constraint imposes tradeoff between body size and number of brain neurons in human evolution. *PNAS* 109:45 | 18571-18576, 2012.
- Braun DR, Harris JWK, Levin NE, McCoy JT et al. Early hominin diet included diverse terrestrial and aquatic animals 1.95 Ma in East Turkana, Kenya. *PNAS*, 107 (22), 10002-07, 2010.
- Crawford MA. Cerebral evolution. *Nutr Health*. 16: 29-34, 2002.
- Cunnane SC. Origins and evolution of the Western diet: implications of iodine and seafood intakes for the human brain. *Am J Nutr*, 82, 483-4, 2005.
- Churchill SE, Rhodes JA. The evolution of the human capacity for "killing at a distance": the human fossil evidence for the evolution on projectile weaponry. In: Hublin JJ, Richards MP eds *The evolution of hominin diets: integrating approaches to the study of Palaeolithic subsistence*. Springer Science, New York 201-210, 2009.
- Stanford CB: *The hunting apes: meat eating and the origins of human behavior*, Princeton. Princeton University Press, 1999.
- Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 79:3-50, 2004.
- Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol*, 36:199-221, 1995.
- Isler K, van Schaik CP. The expensive brain: a framework for explaining evolutionary changes in brain size. *J Hum Evol*. 57, 392-400, 2009.
- Navarrete A, van Schaik CP, Isler K. Energetics and the evolution of human brain size. *Nature*, 2011, doi:10.1038/nature10629.
- Fedrigo O, Pfefferle AD, Courtney C, Babbitt CC, Haygood R et al. A Potential Role for Glucose Transporters



- in the Evolution of Human Brain Size. *Brain Behav Evol*;78:315–326, 2011.
37. Eaton SB, Eaton SB III, Sinclair AJ et al. Dietary intake of long-chain polyunsaturated fatty acids during the paleolithic. *World Rev Nutr Diet* 83, 12–23, 1998.
  38. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. Plant–animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 71,682–692, 2000.
  39. Kuipers RS, Luxwolda MF, Janneke Dijck-Brouwer DA, Eaton SB et al. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Br J Nutr*, 104: 1666-87, 2010.
  40. Lindeberg S, Jonsson T, Granfeldt Y, Borgstrand E, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia* 50:1795–1807, 2007.
  41. Jonsson T, Granfeldt Y, Ahre'n B, Gunvor UB, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diab* 8:35, 2009.
  42. Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC Jr, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nut* 63:947–955, 2009.
  43. Larsen CS. Biological changes in human populations with agriculture. *Annu Rev Anthropol*. 24:185-213, 1995.
  44. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res*, 3:7-11, 2006.
  45. O' Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Prog Cardiovasc Dis*, 53: 471-79, 2011.
  46. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic disease. *J Appl Physiol*, 96: 3-10, 2004.
  47. Blanc S, Normand S, Pachiaudi C, Fortrat J-O et al. Fuel Homeostasis during Physical Inactivity Induced by Bed Rest. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (6), 2223-33, 2000.
  48. Hue L, Taegtmeyer. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297:E578-91, 2009.
  49. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C et al. The selfish brain : competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev*, 28, 143-80, 2004.
  50. Kuzawa CW. Beyond feast-famine: brain evolution, human life history, and the metabolic syndrome, Cambridge. In *Human evolutionary biology*. Muehlenbein MP ed, Cambridge University Press, 518-27, 2010.

