

Dietas do Paleolítico e suas implicações na saúde: lições de estudos experimentais

Paleolithic Diets and their implications in health: lessons from experimental studies

Diana Márcia Costa Soares

**ORIENTADO POR: DR. JOSÉ MARINHO DE CARVALHO (GERTAL, DSA)
COORIENTADO POR: DRA. ÂNGELA ALMEIDA (GERTAL, DSA); PROF. DOUTOR NUNO BORGES (FCNAUP)**

**REVISÃO TEMÁTICA
I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO**

TC

PORTO, 2023



Resumo

Introdução: A dieta paleolítica (DP) é um padrão alimentar que procura imitar a dieta dos nossos ancestrais durante o Paleolítico Superior. Embora a teoria Darwiniana valide, *per se*, o conceito "Paleo", segundo a ciência baseada em evidências, é imprudente presumir que os humanos modernos devam "comer como caçadores-recoletores" sem antes testar essa hipótese. O presente trabalho objetiva rever estudos disponíveis para essa reflexão, sobre alguns indicadores de saúde. **Metodologia:** Revisão de estudos experimentais em humanos, disponíveis na Pubmed entre janeiro e março de 2023 com os descritores "*Paleo**"; "*Hunter-gath**"; "*Stone-ag**", "*Caveman*", "*Ancestral*" E "*Diet*" no título, sem restrição temporal, em português ou inglês, excluindo revisões ou adaptações do conceito.

Resultados: Analisaram-se 39 artigos. Comparativamente a outros padrões considerados saudáveis, a DP possui alguns benefícios, pelo menos a curto prazo, em marcadores antropométricos (peso, perímetro de cintura, índice de massa corporal), lipídicos (triglicerídeos, seguidos de colesterol total e LDL), heterogêneos na pressão arterial, e praticamente nulos em marcadores inflamatórios. Em estados de resistência à insulina, parece associar-se a um perfil metabólico de maior sensibilidade à hormona.

Conclusão: Estudos experimentais da DP demonstram benefícios principalmente em marcadores de síndrome metabólica, com performance igual, mas à data sem evidência robusta para a considerar como superior a outros padrões saudáveis. Além disso, se há algo a concluir, é que uma DP não existe: não existia uma dieta única nos nossos ancestrais, nem uma única hoje. Apesar disso, é possível utilizar os seus princípios como antídoto para um estilo de vida ocidentalizado.

Palavras-chave: Dietas Paleolíticas; Estudos experimentais; Marcadores de Saúde

Abstract.

Introduction: Paleolithic diet (PD) is a dietary pattern that seeks to imitate the diet of our ancestors during the Upper Paleolithic. While Darwinian theory per se could validate the "Paleo" concept, according to evidence-based science, it is unwise to assume that modern humans should "eat like hunter-gatherers" without first testing that hypothesis. The present work aims to review available studies for this reflection, on some health indicators. **Methodology:** This represents a review of experimental studies in humans, available on PubMed between January and March 2023 with the descriptors "Paleo*"; "Hunter-gath*"; "Stone-ag*", "Caveman", "Ancestral" AND "Diet" in the title, without time restriction, in Portuguese or English, excluding revisions or adaptations of the concept. **Results:** 39 articles were analyzed. PD performs equal to other interventions considered healthy, at least in the short term, in some anthropometric markers (weight, waist circumference, body mass index), lipids (mainly triglycerides, followed by total cholesterol and LDL), heterogeneous in blood pressure, and practically zero in inflammatory markers. In states of insulin resistance, it seems to be associated with a metabolomic profile of greater sensitivity to the hormone. **Conclusion:** Experimental studies of PD demonstrate benefits mainly in metabolic syndrome markers, with equal performance, but to date without robust evidence to consider it as superior to other healthy patterns. Furthermore, if there is anything to conclude, it is that a PD does not exist: there was no single diet in our ancestors, nor is there a single diet today. Despite this, it is possible to use its principles as an antidote to the Western way of life.

Keywords: Paleolithic Diets; Experimental studies; Health Markers.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

Ad Libitum - Sem restrições

ADA - American Diabetes Association

AGHE - *Australian Guide to Healthy Eating* (recomendações australianas)

AHA - American Heart Association

C-HDL - Lipoproteína de alta densidade

CHO - Hidratos de Carbono

C-LDL - Lipoproteína de baixa densidade

CT - Colesterol Total

DCNT - Doenças Crónicas Não Transmissíveis

DCV - Doenças Cardiovasculares

DGLA - Ácido eicosatrianóico

DGS - Direção Geral da Saúde

DM - Dieta Mediterrânica

DM₂ - Diabetes Mellitus tipo 2

DP - Dieta Paleolítica

DRIs - Dietary Reference Intakes

GIP - Gastric Inhibitory Polypeptide

GLP-1 - Glucagon-like peptide-1

HbA_{1c} - Hemoglobina Glicada

HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

IL-(6/10) - Interleucina (6/10)

IMC - Índice de Massa Corporal

K⁺/Na⁺ - Rácio potássio-sódio

MCP-1 - Proteína quimioatrativa de monócitos 1

MG - Massa gorda

MM - Massa Magra

MUFA - Ácidos gordos monoinsaturados

NNR - Nordic Nutrition Recommendations (recomendações nórdicas)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA - Pressão Arterial

PAD/PAS - Pressão arterial diastólica ou Pressão arterial sistólica

Pc - Perímetro de cintura

PC - Peso Corporal

PCR - Proteína C-reativa

PUFA - Ácidos gordos polinsaturados

PYY - Peptídeo YY

RCT - Ensaio clínico randomizado

RI - Resistência à Insulina

SFA - Ácidos gordos saturados

Tg - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Sumário

Introdução.....	1
Dietas do Paleolítico (DP).....	1
DP Em estudos experimentais.	3
DP em indivíduos saudáveis.....	4
DP em “Doenças da Civilização”	6
Possíveis mecanismos fisiológicos decorrentes numa intervenção DP....	8
Análise Crítica.	13
Conclusão.	15
Referências	16

Introdução.

De acordo com Darwin, a evolução ocorre por seleção dos mais adaptados ao meio ambiente, e até recentemente, os humanos prosperavam com uma alimentação baseada em plantas colhidas e animais caçados. Embora a teoria Darwiniana valide, per se, o conceito "Paleo", segundo a ciência baseada em evidências, é imprudente presumir que os humanos modernos devam "comer como caçadores-recoletores" sem antes testar essa hipótese, considerando também as limitações e benefícios dessa abordagem. O presente trabalho objetiva uma revisão de estudos disponíveis para essa reflexão, sobre alguns indicadores de saúde. No entanto, reitera-se que já não vivemos em condições paleolíticas, e que devemos traçar certas considerações quando catapultamos esse padrão dietético para a arena do século XXI: o padrão de atividade de humanos modernos difere de caçadores-recoletores, e as necessidades podem variar entre indivíduos.

Metodologia. Revisão de estudos experimentais em humanos, disponíveis na Pubmed entre janeiro e março de 2023 com os descritores "*Paleo**"; "*Hunter-gath**"; "*Stone-ag**", "*Caveman*", "*Ancestral*" E "*Diet*" no título, sem restrição temporal, em português ou inglês, excluindo revisões ou adaptações do conceito.

Dietas do Paleolítico (DP). A noção de dietas ancestrais surgiu com a análise de remanescentes arqueológicos, registros de populações caçadoras-recolectoras modernas e propriedades nutricionais da caça e vegetais silvestres (e posteriormente datações de carbono/isótopos⁽³⁴⁾), iniciadas por Price⁽³⁵⁾ e Murdock⁽³⁸⁾, agregadas no conceito DP por Eaton⁽³⁹⁻⁴¹⁾, e difundidas largamente por Cordain⁽⁴²⁾, sendo este último autor o responsável pelo modelo indicado na metodologia nos estudos experimentais. Segundo estes autores, as dietas

modernas deveriam ser consistentes com o histórico evolutivo da espécie⁽⁴⁰⁾. Alguns investigadores, como Lindeberg⁽⁴⁶⁾ ou O'Dea⁽⁴⁷⁾, contribuem para a noção de que a DP se associa a menor risco de doença cardiovascular (DCV), Síndrome Metabólica (SM), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), alguns tipos de cancro, acne ou miopia^(46,48,49). Comparativamente a populações ocidentalizadas, as de caçadores-recolectores apresentam níveis inferiores de índice de massa corporal (IMC), rácio cintura:altura, leptina, insulina e glicemia séricas, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica^(42, 46, 48), menor incidência de fraturas osteoporóticas⁽⁴⁸⁾, maior aptidão cardiorrespiratória ou acuidade visual^(48,49). Estas populações parecem geneticamente protegidas contra doenças crónicas não transmissíveis (DCNT); no entanto, quando aderem a um estilo de vida moderno, o risco passa a ser similar ou superior ao das ocidentalizadas^(47, 48, 50, 51). Quanto à esperança média de vida, categorizada usualmente nos 35 anos, as evidências documentadas indicam que, à semelhança das populações industrializadas, o corpo lhes prospera até mais de 70 anos, quando se analisa a moda da idade de morte^(39, 52, 53). O modelo DP sugere que o estilo de vida alterou-se na Revolução Agrícola e drasticamente na Industrial, marcos que representam menos de 0.5% do tempo evolutivo do género Homo, significando mudanças foram demasiado rápidas para o genoma se adaptar adequadamente^(34, 48, 51, 54). A nível alimentar, as revoluções traduziram-se num recurso progressivo a cereais, laticínios, carnes domesticadas de animais obesos e álcool⁽⁴²⁾, originando um apogeu de novos alimentos cada vez mais refinados, podendo atingir até 70% da ingestão energética diária total (VET), algo raramente observado em populações ancestrais^(48, 55). Estas alterações caracterizam-se^(34, 42) assim por uma menor densidade em micronutrientes e fibras, um perfil alterado de ácidos gordos (incluindo aumento do rácio ómega 6:3 de até 20:1), uma maior

carga glicêmica e densidade energética, e um menor rácio potássio-sódio (K^+/Na^+): um padrão energeticamente denso, mas nutricionalmente pobre⁽⁵⁶⁾. Com o advento da era moderna, o aumento da disponibilidade de alimentos e da inatividade física, maior exposição a poluentes, padrão de stress progressivamente crónico, redução da qualidade/tempo de sono, exposição solar desadequada e alterações na microbiota, tornou-se incompatível^(34, 48, 57) com o legado fisiológico, aumentando o risco de várias DCNT^(42, 46, 48, 54). No entanto, assumindo que os homínídeos se estabeleceram em locais distintos de fauna e flora, é mais adequado referir, não a uma, mas a várias DP^(42, 56, 58). Em 229 populações de caçadores-recoletores analisadas^(58, 59), a ingestão média de hidratos de carbono (CHO) variava entre 3 a 53% do VET (moda 22), conforme a latitude (nas regiões equatoriais, 30-35%, numa maior proporção derivada de componentes vegetais, e acima de 41° o consumo baixava para menos de 20%, dependendo mais de fontes animais^(39, 58)), a proteína 19-35%, e gorduras 28-58%. A DP representa assim um modelo^(39,42,60) baseado em alimentos supostamente consumidos no Paleolítico Superior, que inclui frutas, raízes, carnes, insetos, larvas, pescado, ovos, oleaginosas, sementes e praticamente tudo o que fosse possível caçar e/ou colher. Alguns autores distinguem alimentos restritos, porém, com inconsistências (como em relação ao consumo de batatas, álcool, ou gorduras, como óleo de canola ou côco⁽⁶¹⁾). As exclusões são, no entanto, transversais nos alimentos restritos: cereais, leguminosas, laticínios, ultraprocessados, sal e açúcar refinado⁽⁶¹⁾.

DP EM ESTUDOS EXPERIMENTAIS. De 61 publicações rastreadas, analisaram-se 39, conforme Fluxograma 1, sendo as informações agregadas nas tabelas e quadros (1 a 2), em apêndice. A DP é normalmente comparada a referências saudáveis, como a Dieta Mediterrânica (DM), recomendações da *American Diabetes Association*

(ADA), da *American Heart Association* (AHA), australianas (AGHE), nórdicas (NNR), holandesas ou brasileiras. Representam uma média uma ingestão de Proteína, CHO e Lípidos, em % do VET, de 18-30%, 26-44%, e 27-58%, respectivamente⁽⁶¹⁾.

DP em indivíduos saudáveis. Nesta subseção, descreve-se o impacto da DP em indivíduos saudáveis, com ou sem fatores de risco para DCNT. Num piloto de [Osterdahl et al^{\(18\)}](#), 3 semanas de DP *ad libitum* reduziram o peso corporal (PC), IMC, perímetro de cintura (Pc), e pressão arterial sistólica (PAS) em 14 estudantes de medicina. Com [Markofsky et al^{\(12\)}](#), a DP *ad libitum* por 8 semanas reduziu o PC e IMC em 7 voluntários obesos, sem alteração na PA ou insulina sérica, originando uma menor ingestão espontânea de 412 kcal. Fornecendo as refeições de forma isoenergética, [Frassetto et al^{\(8\)}](#) observaram que 10 dias de DP em 9 voluntários associaram-se a reduções substanciais na insulina sérica, otimizando o índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), apesar de não se observar diferença na glicemia em jejum. E apesar de não hipertensos, a PAD e média (PAM) reduziram, bem como o colesterol total (CT) (-16%), C-LDL (-22%) e triglicerídeos (Tg) (-35%), independentemente do PC/Pc ou do nível de atividade física (AF). [Pastore et al^{\(32\)}](#), cruzaram 20 adultos hipercolesterolémicos entre DP e AHA por 4 meses: a DP resultou em benefícios superiores no PC, CT (-20%), C-LDL (-36%), C-HDL e Tg (-44%). Estes resultados competem com terapias farmacológicas, que reduzem em 3 meses as concentrações de C-LDL 25 a 50%⁽⁸⁾. Os benefícios foram independentes da perda de PC, que ocorreu em ambas, mas mais do dobro na DP. Os indivíduos na AHA não atingiram os objetivos (o HDL aumentou, mas os Tg não reduziram, LDL e CT reduziram apenas ligeiramente). Num ensaio randomizado (RCT) de [Genoni^{\(11\)} et al](#), 39 mulheres com obesidade foram alocadas a DP ou recomendações australianas (AGHE) *ad libitum* por 4

semanas. A DP foi superior no PC e Pc, sem diferenças na glicemia, perfil lipídico ou PA. Observou-se também uma redução espontânea na ingestão em 450 kcal, mas sem diferenças significativas entre grupos. [Ryberg et al](#)⁽³⁷⁾ observaram que 5 semanas de DP *ad libitum* em 10 mulheres com excesso de peso reduziram o PC, IMC, Pc, PAD, glicemia, insulinemia, HOMA-IR, perfil lipídico (CT, rácio C-LDL/C-HDL, ApoB e Tg), e gordura hepática, reduzindo espontaneamente a ingestão energética em 520 kcal. [Popp](#)⁽³⁶⁾ et al aleatorizaram 20 mulheres saudáveis por 8 semanas para DP ou *Myplate* (MP), com ou sem exercício físico supervisionado (EF). O MP-EF apresentou maior incremento na aptidão cardiovascular (VO_{2max}), sem diferença na capacidade anaeróbica ou força; no entanto 60% dos participantes do MP-EF completaram os registos de atividade, face a 40% do DP-EF. No RCT mais longo analisado, [Mellberg et al](#)⁽²⁵⁾ compararam DP com NNR *ad libitum* por 24 meses, em 70 mulheres saudáveis, mas com obesidade. Ambas as intervenções melhoraram a massa gorda, PC, IMC, PA e perfil lipídico, sem alterações na insulinemia ou glicemia em jejum. A DP apresentou as reduções mais pronunciadas (PC, IMC, Pc, CT, C-LDL) aos 6, mas não aos 24 meses, mantendo-se apenas superior nos Tg^(25, 26), sendo que na NNR se verificou melhor preservação da massa magra (MM). A gordura hepática em DP reduziu 64% (43% na NNR) aos 6, mas aos 24 meses as diferenças atenuaram para 50 e 49%, colocando dúvidas quanto à adesão⁽²⁶⁾, sendo que quem apresentava conteúdo superior de gordura hepática de base apresentou as maiores reduções. Não se observaram alterações nos Tg intramiocárdicos, associando-se ambas a menor volume ventricular esquerdo⁽²⁾. Ainda, a DP associou-se a alterações em processos associados à lipogénese, como menores expressões de atividade da lipase de lipoproteínas, translocase de ácidos gordos-36 ou sintase de ácidos gordos⁽⁷⁾, e algumas

diferenças significativas em marcadores plasmáticos, nomeadamente uma maior concentração sérica de ácidos gordos monoinsaturados (MUFA), polinsaturados (PUFA), ácido palmitoleico, araquidónico e docosahexaenóico, e menor em ácidos gordos saturados (SFA). E tanto em períodos curtos como longos⁽⁴⁵⁾, observou-se um perfil metabolómico associado a menor resistência à insulina (RI), como exemplos uma maior quantidade plasmática de mioinositol e de betahidroxibutirato (correlação inversa com HOMA-IR), e menor em ácido dihomo- γ -linolénico e 1,5-anidroglucitol (respetivamente, um ácido gordo ómega-6 e um monossacarídeo, cujos aumentos séricos se associam a RI). Sabe-se do papel do mioinositol como antioxidante e de segundo mensageiro na ação da insulina⁽⁴⁵⁾. Reconhecendo a obesidade como fator de risco para apneia obstrutiva do sono, observou-se⁽⁶⁾ que perdas superiores a 8 kg em DP se associaram a pontuações inferiores na escala de apneia. Não se encontraram diferenças na performance cognitiva entre grupos⁽¹⁰⁾ aos 6 meses, igualando a eficácia das intervenções, cuja magnitude de aumento da atividade do hipocampo apenas se relacionou com a perda de Pc. Por fim, [Parente](#) et al⁽²⁹⁾ aleatorizaram 155 adultos com obesidade para DP ou recomendações brasileiras *ad libitum* por 60 dias: a DP foi superior no PC, IMC e Pc.

DP em “Doenças da Civilização”. A síndrome metabólica (SM) representa um *continuum* de resistência à insulina (RI) e inflamação crónica, traduzindo-se num *cluster* de alterações no metabolismo da glicose, perfil lipídico, aumento do Pc, IMC ou PA. Cada critério acima representa um fator de risco independente, associado a disfunção endotelial, aterosclerose e hipercoagulabilidade⁽⁶²⁾, elevando o risco de DCNT, sendo esse o motivo para esta revisão os abordar globalmente, incluindo-os nas designadas *doenças da civilização*. Num dos

primeiros ensaios do género, [O'Dea](#)⁽¹⁷⁾ convidou 14 aborígenes (10 com DM₂) para (re)viver como caçadores-recoletores, e 7 semanas de DP originaram uma perda de 10% do PC, a glicemia em jejum envolveu para valores não diabéticos, a insulinemia reduziu (-48%), bem como uma queda dramática nas concentrações de C-VLDL e Tg, que ocorreu em ambos, embora de forma mais marcada nos diabéticos. Num RCT de [Boers](#)⁽⁴⁾, 14 dias de DP reduziu Tg, PA e os rácios CT:C-HDL e Tg:C-HDL, importantes fatores de risco de DCV em 18 indivíduos com SM, de forma superior às recomendações holandesas. Apesar de isoenergética, a DP reduziu mais o PC e IMC, de forma independente dos benefícios encontrados. Embora sem alterações na resposta glicémica, o HOMA-IR tendencialmente desceu mais em DP. [Masharani](#)⁽²⁴⁾, em 14 dias, comparou 24 DM₂ entre DP e ADA, de forma isoenergética. Ambos reduziram o PC, glicemia em jejum, CT, C-LDL, C-HDL, frutamina e hemoglobina glicada (Hb₁Ac), embora de forma mais acentuada em DP. [Lindeberg](#)⁽²¹⁾ aleatorizou 29 homens com DCV e RI para 12 semanas de DP ou Dieta Mediterrânica (DM): embora a redução no PC, glicemia e insulinemia em jejum, HOMA-IR e Hb₁Ac fosse similar entre grupos, apenas a DP teve uma melhoria significativa da resposta glicémica (-26% vs -7%) e no Pc. Esta melhoria foi de tal forma, que ao fim das 12 semanas 100% dos participantes em DP apresentavam já valores não-diabéticos, face a 50% na DM. A melhoria foi independente de PC, Pc, energia ou macronutrientes, levando os autores a argumentar o padrão alimentar como preponderante. O Pc correlacionou-se positivamente ao consumo de cereais e inversamente ao de hortofrutícolas, sendo que na DP se consumiam mais monossacarídeos - outro estudo corrobora esta observação: na DP ingeriam o dobro das frutas⁽¹⁵⁾. Apesar de *ad libitum*, na DP ingeriu-se menos 450 kcal que em DM, para pontuações iguais na saciedade,

categorizando-a mais saciante por caloria⁽¹⁹⁾. Num RCT cruzado de [Jonsson](#) et al⁽¹⁵⁾, 3 meses de DP superaram as recomendações-consenso da *European Association for Study of Diabetes* em 13 DM₂, face a PC, Pc, IMC, C-HDL, Tg, PAD e Hb₁Ac. A glicemia, PAS, CT e C-LDL tenderam a diminuir mais em DP. Na DP reportou-se também a mesma saciedade, mas ingerindo menos 300 kcal⁽¹⁶⁾. [Otten](#) et al⁽⁶³⁾ procuraram compreender quanto de benefício adicional fornecia o exercício físico (EF) à DP, randomizando 32 DM₂ para 12 semanas de DP, face a EF padrão (30' diário, moderado) ou EF supervisionado (1h, 3x/semana aeróbico e força) (EF-Sup). Embora o EF-Sup observasse melhorias ligeiramente superiores, ambos reduziram PC, Pc, PA, glicemia em jejum, Tg, gordura hepática e Hb₁Ac (-1.1 e -0.9%). Este efeito na Hb₁Ac compara-se à metformina, reiterando que cada diminuição de 1% resulta em menos 37% do risco de complicações microvasculares, e -21% na morte associada à DM₂. O EF-Sup não causou uma redução adicional na massa gorda ou saúde metabólica, mas conferiu uma maior preservação da MM em homens, menor frequência cardíaca em repouso e VO_{2máx}, significando a sua importância, não na composição corporal (mais influenciada pela ingestão), mas para a aptidão cardiovascular, aqui já com redução em 35% dos Tg miocárdicos⁽³¹⁾ - conhecidos sinalizadores hipertróficos - e do volume ventricular (-13%). O VO_{2máx} aumentou +3.3 (cada aumento de +1ml/kg/min associa-se a -8% no risco de mortalidade geral). Não se observaram diferenças na performance cognitiva entre grupos, mas a DP associou-se ao aumento de 3-6% do hipocampo, sugerindo melhor plasticidade em áreas associadas à memória, cuja atrofia se associa a DCNT⁽²⁷⁾.

Possíveis mecanismos fisiológicos que ocorrem durante uma intervenção DP.

Teoriza-se que as alterações encontradas em DP se associem a efeitos hormonais ou resultantes de nutrientes com impacto na saciedade, observando-se em DP *ad*

libitum reduções espontâneas na ingestão energética (em 400-500_{kcal}). Relatam-se pontuações de saciedade iguais entre grupos^(16,19), mas a custo de menor ingestão energética global, classificando-a como mais saciante por caloria. Um dos argumentos, que pode influenciar apenas o PC é a perda de água causada pela depleção do glicogénio muscular⁽⁴⁵⁾ em ingestões reduzidas em CHO (de facto, alguns participantes reportam maior frequência urinária)^(25, 37). Em alguns estudos, a relevância dos benefícios da DP foi independente do PC ou Pc^(8, 21, 24, 32), mesmo quando o desenho da intervenção foi isoenergético^(1, 4, 8, 24). A nível endócrino, observa-se uma maior redução da leptina circulante em DP, tanto em indivíduos diabéticos^(5, 15, 16) como em saudáveis^(12, 37), tendo esta hormona conhecidos efeitos na homeostase energética⁽⁵⁾. Além de reduções na leptina, Markofsky et al⁽¹²⁾ não observaram alterações noutras variáveis (glucagon, incretinas, grelina, Peptídeo-C, ou outras adipocinas), provavelmente devido ao tempo e amostra reduzidos. No ensaio mais longo identificado⁽³⁰⁾ demonstrou-se que em mulheres saudáveis o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) se mantinha mais elevado na DP (maioritariamente associada à perda de PC), o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) aumentava apenas na DP (maioritariamente associado aos macronutrientes), e o glucagon aumentava em ambos (possivelmente relacionado com o PC/ingestão energética), teorizando-se o aumento do GLP-1 pós-prandial como um mecanismo fisiológico para a saciedade e manutenção de PC após a perda. A redução na insulina é descrita em alguns^(8, 24, 64), com reduções de até -68%^(8, 64) (mesmo sem variar a glicemia em jejum), benefícios sempre superiores nos mais resistentes à hormona^(8, 21, 24); Ryberg⁽³⁷⁾ associou a redução nos Tg à menor secreção de insulina, glicemia em jejum e peptídeo-C, indicando aumento da sensibilidade à hormona, e que reduções na leptina se deveriam possivelmente ao estado catabólico por

redução da massa gorda, onde o teor inferior em CHO pode ter contribuído, tanto para os benefícios na gordura hepática como no perfil lipídico. Segundo O'Dea⁽¹⁷⁾, a queda nos Tg indica melhoria da sensibilidade à insulina, uma vez que a hiperinsulinemia estimula a síntese de Tg, indicando-a como fator mais preponderante na hipertrigliceridemia que a ingestão alcoólica. De facto, sabe-se que um elevado consumo de CHO em associação a RI pode potenciar a lipogénese e a lipogénese de novo hepática^(26, 37). Num estudo, a PA parecia associar-se mais à perda de PC e os Tg à adesão à dieta⁽²³⁾. Jonsson et al⁽¹⁵⁾ argumentaram que a redução nos Tg pode ocorrer pela perda de gordura abdominal ou menor carga glicémica, embora não encontrassem correlação; e excluindo a leptina, não se verificaram diferenças na insulina, peptídeo-C ou incretinas entre intervenções. Quanto a marcadores inflamatórios, reconhece-se o efeito do tecido adiposo como libertador de mensageiros com impacto nas DCNT⁽⁶⁵⁾, mas urge conhecer se mudanças alimentares possuem impacto na inflamação independentemente do efeito na composição corporal. Em ensaios curtos com indivíduos saudáveis, não se observaram diferenças nas concentrações circulantes de proteína-C-reativa (PCR)^(11, 37), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁽¹²⁾, cortisol ou interleucina-10 (IL-10) na DP. No entanto, Osterdahl et al⁽¹⁸⁾ observaram uma diminuição do inibidor do ativador do plasminogénio-1 na DP, marcador associado a maior risco de coagulação, DM₂ e DCV. No RCT mais longo em mulheres saudáveis⁽⁷⁾, a IL-6, PCR e TNF- α baixaram em ambos os grupos, mas a PCR desceu mais em DP⁽⁷⁾. Tal poderia teorizar-se pela diferença no consumo de gorduras, sendo comum observar menor conteúdo de SFA em DP, e esta parece associar-se à ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), aumentando a síntese da proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1), IL-6 ou TNF- α , e cujo consumo de PUFA reduz⁽⁷⁾. Em

indivíduos com SM, Boers et al⁽⁴⁾ não observaram diferenças na permeabilidade intestinal, PCR, TNF- α ou cortisol. Otten⁽²⁸⁾ curiosamente demonstrou que a gordura hepática pode aumentar fruto do EF em alguns indivíduos diabéticos, tornando a DP-EF com respostas mistas neste âmbito, embora reduza maioritariamente. Apesar de tal, não se observaram agravamentos no perfil inflamatório ou lipídico (redução da PCR em ambos os grupos DP, embora mais pronunciada com EF). [Bligh](#) et al⁽¹⁾ também analisaram o efeito agudo (3h) de refeições DP comparativamente às da Organização Mundial da Saúde (OMS), ajustadas para energia e macronutrientes: as DP elevaram mais a GLP-1 e o Peptídeo YY (PYY) enquanto diminuíram o GIP, resultando em maiores pontuações na saciedade, sem diferenças na insulinemia ou glicemia em jejum. Na DP manifestaram-se picos de GLP-1, indicando estase de CHO a nível intestinal (possivelmente pela carga glicémica inferior, ou superior em flavonóides). A nível nutricional, na DP ingere-se menos CHO, e alguns autores associam-nos especificamente à redução energética^(12, 20, 63): reconhece-se que intervenções reduzidas em CHO parecem reduzir a lipogénese e aumentar a lipólise, associando-se a um défice energético, possivelmente pelo aumento do custo metabólico da gliconeogénese e a uma melhor eficiência na oxidação lipídica^(66, 67). Quanto a fibras, apenas um estudo as justifica como atenuantes da resposta glicémica⁽²⁴⁾; e em apenas um o consumo foi inferior^(15,63). Também se observa um consumo proteico superior, ou sua percentagem relativa⁽²¹⁾ como justificativa dos benefícios⁽³⁷⁾, ou até da água, conhecida como saciante, embora nos que contabilizaram, o conteúdo fosse similar entre grupos⁽²¹⁾. Além do efeito termogénico da proteína⁽⁴⁵⁾, segundo a “*protein leverage hypothesis*”, um rácio superior proteico pode contribuir para a saciedade, uma vez que humanos tendem

a consumir em excesso alimentos onde este rácio se encontra diluído⁽²⁰⁾. No entanto, um estudo não encontrou correlação entre o consumo proteico e saciedade⁽¹⁹⁾. Conhecendo também a associação prejudicial entre o aumento do N-óxido de trimetilamina (TMAO) e DCV, e observações de níveis aumentados desta molécula em DP⁽⁶⁸⁾, num RCT entre DP e recomendações australianas, apesar de um maior consumo de carnes/ovos (e fibra similar), não se validou esta hipótese. Em relação a gorduras, face à possibilidade de uma maior ingestão de componentes animais, verifica-se efetivamente um maior consumo de colesterol, mas inferior em SFA e igual ou superior em MUFA e PUFA, sendo a alteração destes rácios (+MUFA/PUFA, -SFA) benéfica^(10, 24, 63); de facto, o aumento deste rácio associa-se a menos Tg, independentemente da perda de PC⁽²³⁾. Outro rácio reportado até 5x superior em DP é o K^+/Na^+ ^(8, 18), associado a um padrão alimentar mais favoravelmente rico em antioxidantes⁽¹⁾. No aporte nutricional, é transversal a ingestão inferior em cálcio (embora com menor excreção urinária^(4, 8, 9, 24) e carga ácida⁽⁹⁾, devendo ser lembrado um consumo inferior de quelantes, como os fitatos, e superior em potássio, classificado a DP como alcalinizante⁽⁹⁾, associando-se a uma menor reabsorção óssea e a uma maior síntese de colagénio⁽⁶⁹⁾), e iodo⁽¹¹⁾ - aumentando uma taxa de inadequação de 15% para 73%⁽²²⁾, inadequação também reconhecida em grupos de risco portugueses⁽⁷⁰⁾. Nos restantes minerais, em DP ingere-se menos sódio, tendencialmente mais potássio, igual ferro e zinco, e resultados mistos (igual ou superior) em magnésio, selénio e fósforo. No aporte vitamínico, a DP tende a um consumo superior de vitamina C, igual em B2 e D, misto (igual ou superior) nas vitaminas B3, B6, B9, B12, e E, e misto (igual ou inferior) nas vitaminas B1 e A (mas não em betacarotenos). Estas quantificações baseiam-se em diários alimentares com pesagem ou medidas caseiras^(19, 25); no

entanto algumas conclusões devem ser cautelosas, como a inclareza sobre o uso de sal discredionário, ou se este é iodado.

Análise Crítica. Nos artigos analisados, a DP possui, a curto prazo, um desempenho pelo menos igual a intervenções consideradas saudáveis, em marcadores antropométricos (PC, Pc, IMC), lipídicos (principalmente Tg, seguidos de CT e C-LDL), heterogêneos na PA (benéficos, ou sem efeito), e praticamente nulos em marcadores inflamatórios. Em estados de resistência à insulina, a DP parece associar-se a um perfil metabólico de maior sensibilidade à hormona. É frequentemente associada a saciedade, independentemente da composição energética ou de macronutrientes. Estes benefícios podem justificar-se pela perda de PC, cujos atributos são conhecidos na regulação glicémica⁽⁷¹⁾, embora nem sempre o PC se encontre relacionado^(8, 15, 21, 24); pela saciedade induzida pela proteína, ou pela redução na ingestão de CHO. Pode ser uma intervenção útil para sensibilidades alimentares, por ser tendencialmente isenta nos *alergénios* mais comuns. É também pouco provável que uma DP bem formulada origine défices nutricionais, possivelmente com a exceção do cálcio ou iodo. Persistem ainda, lacunas nos estudos analisados: 1) As metodologias são heterogêneas face aos grupos de controlo (ADA, AHA, NNR, AGHE) ou amostras (adultos, mulheres, SM, DM₂). Alguns não possuem grupo de controlo^(12, 18) (embora não controlado não signifique não rigoroso) ou multimodais⁽²⁰⁾, não permitindo extrapolações para todas as populações. 2) Segurança: Um único estudo durou 24 meses⁽²⁵⁾, mas a maioria são curtos (14 dias a 4 meses), ou possuem poucos participantes em DP (5 a 29, exceto um, com 82⁽²⁹⁾). Estes baixos números poderão originar mais resultados sem significância, sendo necessário ensaios longos e maiores para estimar o real impacto da DP. Face a populações de risco, ainda que se observe

que grávidas em DP possuem melhor tolerância à glicose, hemoglobina e ferritina, e que indivíduos em DP apresentem menor risco de cancro de mama⁽⁷²⁾ ou colorectal⁽⁷³⁾, não existem ensaios aleatorizados que validem a hipótese ou que comprovem segurança/benefício, incluindo crianças e idosos. Em mulheres⁽²⁰⁾ com cancro da mama, 64% reportou sentir-se bem/muito bem com a intervenção DP, com metade a referir menos fome, perdendo 0.4 kg/semana exclusivamente de água e massa gorda, face ao controlo que perdeu MM, bem como valores inferiores de Tg, e em menor escala de HbA_{1c}, PCR, glicemia, C-LDL e a hormona tiroideana T₃ (benéfico, visto a obesidade ser um fator de mau prognóstico e o aumento da T₃ se associar a fenótipos mais agressivos). Ainda, as DP são consideradas seguras até 2 anos, visto reportarem apenas raramente casos minor de diarreia^(13, 20) ou obstipação⁽²⁰⁾; em indivíduos saudáveis observou-se uma redução não benéfica do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)⁽¹²⁾, apesar de uma amostra e tempo reduzidos, sendo que em diabéticos este marcador aumentou⁽²⁷⁾.

3) Adesão: as barreiras à DP norteiam-se pela noção de ser dispendiosa^(8, 12), não ser conhecida como saudável⁽¹³⁾, de difícil planeamento^(12, 16), ou na incapacidade em “*deixar o pão/leite*”^(12, 13, 25). Reportam-se⁽¹³⁾ *cravings* e alterações de sono, embora não significativos, tornando respostas similares na adaptação e melhoria da saúde geral. Em antítese, alguns estudos relatam uma adesão elevada^(19, 20, 23, 24): num⁽²⁰⁾, em 11 pessoas, apenas 2 reportaram dificuldades; noutro⁽²⁴⁾, indivíduos na DP *queixaram-se* que o volume a ingerir era excessivo; noutro⁽¹⁹⁾, apesar da menor ingestão energética, a quantidade ingerida (gramas) era similar. Embora privilegie alimentos locais, sazonais e pouco processados, a DP afasta-se de um padrão tradicional, excluindo alguns alimentos de custo económico inferior⁽¹³⁾. [Metzgar](#)⁽⁷⁴⁾ reportou um investimento 9% superior em DP para a totalidade dos nutrientes

(exceto o cálcio), traduzindo-se em +0,36€/dia. De facto, reconhece-se que investir em qualquer padrão mais saudável traduz-se em 1,5€/dia adicionais⁽⁷⁵⁾. Numa análise de impacte⁽⁷⁶⁾, a DP representou um pior desfecho, representando 8.60€/pessoa/dia, face ao investimento de 4.18€ de um padrão mediterrânico. Outros referem a DP mais económica e custo-efetiva, ao analisar-se o preço/kg de peso perdido. **4)** Transversalmente em *ad libitum* DP observa-se uma menor ingestão energética espontânea, para a mesma saciedade: e uma vez que podem não representar comparações isoenergéticas, argumentam-se como estudos supérfluos, pois podem justificar-se por outros fatores que influenciam a saciedade. No entanto, uma redução espontânea poderia ser uma das vantagens que esperaríamos no combate à epidemia da obesidade, representando a não-consciência de uma restrição energética. **5)** O conceito DP é utópico num extremo, sendo impossível replicar as condições historicamente corretas da DP. Acumulam-se também evidências de adaptações humanas ao meio ambiente, como a persistência da lactase⁽⁷⁷⁾; polimorfismos de dessaturases, diferindo entre alguns povos africanos e Inuits⁽⁷⁸⁾; a anemia falciforme⁽⁷⁹⁾, ou até a cor da pele⁽⁸⁰⁾. Evidencia-se também o consumo de alimentos “não DP” durante o período Paleolítico, como gramíneas e leguminosas^(81, 82); e sabe-se que as hortofrutícolas modernas diferem largamente das ancestrais⁽⁸³⁾.

Conclusão. Estudos experimentais da DP demonstram benefícios em marcadores de síndrome metabólica, pelo menos com performance igual, mas à data sem evidência robusta para a assumir como superior a outros padrões saudáveis. Ainda, se há algo a concluir, é que uma DP não existe: não existia uma dieta única nos nossos ancestrais, nem uma única hoje. Apesar disso, é possível utilizar os seus princípios como antídotos para um estilo de vida ocidental.

Referências

1. Bligh H, Godsland I, Frost G, Hunter K, Murray P, MacAulay K, et al. Plant-rich mixed meals based on Palaeolithic diet principles have a dramatic impact on incretin, peptide YY and satiety response, but show little effect on glucose and insulin homeostasis: an acute-effects randomised study. *British Journal of Nutrition*. 2015; 113(4):574-84. doi:10.1017/s0007114514004012
2. Andersson J, Mellberg C, Otten J, Ryberg M, Rinnström D, Larsson C, et al. Left ventricular remodelling changes without concomitant loss of myocardial fat after long-term dietary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2016; 216:92-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.050
3. Blomquist C, Chorell E, Ryberg M, Mellberg C, Worrjö E, Makoveichuk E, et al. Decreased lipogenesis-promoting factors in adipose tissue in postmenopausal women with overweight on a Paleolithic-type diet. *European Journal of Nutrition*. 2018; 57(8):2877-86. doi:10.1007/s00394-017-1558-0
4. Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E, Schut E, Penders R, Hoenderdos K, et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Disease*. 2014; 13:160. doi:10.1186/1476-511x-13-160
5. Fontes-Villalba M, Lindeberg S, Granfeldt Y, Knop F, Memon A, Carrera-Bastos P, et al. Palaeolithic diet decreases fasting plasma leptin concentrations more than a diabetes diet in patients with type 2 diabetes: a randomised cross-over trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15:80. doi:10.1186/s12933-016-0398-1
6. Franklin K, Lindberg E, Svensson J, Larsson C, Lindahl B, Mellberg C, et al. Effects of a palaeolithic diet on obstructive sleep apnoea occurring in females who are overweight after menopause—a randomised controlled trial. *International Journal of Obesity*. 2022; 46(10):1833-39. doi:10.1038/s41366-022-01182-4
7. Blomquist C, Alvehus M, Burén J, Ryberg M, Larsson C, Lindahl B, et al. Attenuated Low-Grade Inflammation Following Long-Term Dietary Intervention in Postmenopausal Women with Obesity. *Obesity*. 2017; 25(5):892-900. doi:10.1002/oby.21815
8. Frassetto L, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris R, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 63(8):947-55. doi:10.1038/ejcn.2009.4
9. Frassetto L, Shi L, Schloetter M, Sebastian A, Remer T. Established dietary estimates of net acid production do not predict measured net acid excretion in patients with Type 2 diabetes on Paleolithic-Hunter-Gatherer-type diets. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67(9):899-903. doi:10.1038/ejcn.2013.124
10. Boraxbekk C, Stomby A, Ryberg M, Lindahl B, Larsson C, Nyberg L, et al. Diet-Induced Weight Loss Alters Functional Brain Responses during an Episodic Memory Task. *Obesity Facts*. 2015; 8(4):261-72. doi:10.1159/000437157
11. Genoni A, Lyons-Wall P, Lo J, Devine A. Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A 4-Week Randomised Trial. *Nutrients*. 2016; 8(5)doi:10.3390/nu8050314
12. Markofski M, Jennings K, Dolan C, Davies N, LaVoy E, Ryan E, et al. Single-Arm 8-Week Ad Libitum Self-Prepared Paleo Diet Reduces Cardiometabolic Disease Risk Factors in Overweight Adults. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2019; 15(6):690-700. doi:10.1177/1559827619866157
13. Genoni A, Lo J, Lyons-Wall P, Devine A. Compliance, Palatability and Feasibility of Paleolithic and Australian Guide to Healthy Eating Diets in Healthy Women: A 4-Week Dietary Intervention. *Nutrients*. 2016; 8(8)doi:10.3390/nu8080481
14. Genoni A, Lo J, Lyons-Wall P, Boyce M, Christophersen C, Bird A, et al. A Paleolithic diet lowers resistant starch intake but does not affect serum trimethylamine-N-oxide concentrations in healthy women. *British Journal of Nutrition*. 2019; 121(3):322-29. doi:10.1017/s000711451800329x

15. Jönsson T, Granfeldt Y, Åhrén B, Branell U, Pålsson G, Hansson A, et al. Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovascular Diabetology*. 2009; 8:35. doi:10.1186/1475-2840-8-35
16. Jönsson T, Granfeldt Y, Lindeberg S, Hallberg A. Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes. *Nutrition Journal*. 2013; 12:105. doi:10.1186/1475-2891-12-105
17. O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes*. 1984; 33(6):596-603. doi:10.2337/diab.33.6.596
18. Osterdahl M, Kocuturk T, Koochek A, Wändell PE. Effects of a short-term intervention with a paleolithic diet in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 62(5):682-5. doi:10.1038/sj.ejcn.1602790
19. Jönsson T, Granfeldt Y, Erlanson-Albertsson C, Åhrén B, Lindeberg S. A paleolithic diet is more satiating per calorie than a mediterranean-like diet in individuals with ischemic heart disease. *Nutrition & Metabolism*. 2010; 7:85. doi:10.1186/1743-7075-7-85
20. Klement R, Koebrunner P, Krage K, Weigel M, Sweeney R. Short-term effects of a Paleolithic lifestyle intervention in breast cancer patients undergoing radiotherapy: a pilot and feasibility study. *Medical Oncology*. 2020; 38(1):1. doi:10.1007/s12032-020-01443-0
21. Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y, Borgstrand E, Soffman J, Sjöström K, et al. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 2007; 50(9):1795-807. doi:10.1007/s00125-007-0716-y
22. Manousou S, Larsson C, Mellberg C, Lindahl B, Eggertsen R, Hulthén L, et al. A Paleolithic-type diet results in iodine deficiency: a 2-year randomized trial in postmenopausal obese women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; 72(1):124-29. doi:10.1038/ejcn.2017.134
23. Mårtensson A, Stomby A, Tellström A, Ryberg M, Waling M, Otten J. Using a Paleo Ratio to Assess Adherence to Paleolithic Dietary Recommendations in a Randomized Controlled Trial of Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021; 13(3)doi:10.3390/nu13030969
24. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, Stratford S, Xiao A, Sebastian A, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 69(8):944-8. doi:10.1038/ejcn.2015.39
25. Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, Eriksson M, Brage S, Larsson C, et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 68(3):350-7. doi:10.1038/ejcn.2013.290
26. Otten J, Mellberg C, Ryberg M, Sandberg S, Kullberg J, Lindahl B, et al. Strong and persistent effect on liver fat with a Paleolithic diet during a two-year intervention. *International Journal of Obesity*. 2016; 40(5):747-53. doi:10.1038/ijo.2016.4
27. Stomby A, Otten J, Ryberg M, Nyberg L, Olsson T, Boraxbekk C. A Paleolithic Diet with and without Combined Aerobic and Resistance Exercise Increases Functional Brain Responses and Hippocampal Volume in Subjects with Type 2 Diabetes. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017; 9:391. doi:10.3389/fnagi.2017.00391
28. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Söderström I, Ryberg M, et al. A heterogeneous response of liver and skeletal muscle fat to the combination of a Paleolithic diet and exercise in obese individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018; 61(7):1548-59. doi:10.1007/s00125-018-4618-y
29. Parente N, Sampaio H, Carioca A, Brito F. The effects of the Paleolithic Diet on obesity anthropometric measurements. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*. 2020:01-22. doi:10.1590/1980-0037.2020v22e69957

30. Otten J, Ryberg M, Mellberg C, Andersson T, Chorell E, Lindahl B, et al. Postprandial levels of GLP-1, GIP and glucagon after 2 years of weight loss with a Paleolithic diet: a randomised controlled trial in healthy obese women. *European Journal of Endocrinology*. 2019; 180(6):417-27. doi:10.1530/eje-19-0082
31. Otten J, Andersson J, Ståhl J, Stomby A, Saleh A, Waling M, et al. Exercise Training Adds Cardiometabolic Benefits of a Paleolithic Diet in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(2):e010634. doi:10.1161/jaha.118.010634
32. Pastore R, Brooks J, Carbone JW. Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutrition Research*. 2015; 35(6):474-9. doi:10.1016/j.nutres.2015.05.002
33. Parente N, Sampaio H, Carioca A, Brito F, Sousa M, Porto M. Análise do custo-efetividade da dieta do paleolítico comparada à dieta apoiada em diretrizes para perda de peso em obesos: ensaio clínico randomizado. *Research, Society and Development*. 2020; 9(10). doi:10.33448/rsd-v9i10.8384
34. Kuipers R. Fatty acids in human evolution: contributions to evolutionary medicine. Groningen (Holanda); 2012. Disponível em: <https://research.rug.nl/en/publications/fatty-acids-in-human-evolution-contributions-to-evolutionary-medi>.
35. Price W. Nutrition and Physical Degeneration: a Comparison of Primitive and Modern Diets and Their Effects. New York London. 1939. Disponível em: <https://archive.org/details/NutritionAndPhysicalDegeneration>.
36. Popp C, Bohan Brown M, Bridges W, Jesch E. The Effectiveness of MyPlate and Paleolithic-based Diet Recommendations, both with and without Exercise, on Aerobic Fitness, Muscular Strength and Anaerobic Power in Young Women: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Exercise Science*. 2018; 11(2):921-33.
37. Ryberg M, Sandberg S, Mellberg C, Stegle O, Lindahl B, Larsson C, et al. A Palaeolithic-type diet causes strong tissue-specific effects on ectopic fat deposition in obese postmenopausal women. *journal internal medicine*. 2013; 274(1):67-76. doi:10.1111/joim.12048
38. Murdock G. *Ethnographic Atlas: A Summary*. *Ethnology*. 1967; 6(2):109-236. doi:10.2307/3772751
39. Pontzer H, Wood B, Raichlen D. Hunter-gatherers as models in public health. *Obesity reviews*. 2018; 19 Suppl 1:24-35. doi:10.1111/obr.12785
40. Eaton S, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312(5):283-9. doi:10.1056/nejm198501313120505
41. Eaton S, Konner M. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997; 51:207-16.
42. Cordain L, Eaton S, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins B, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 81(2):341-54. doi:10.1093/ajcn.81.2.341
43. Rydhög B, Granfeldt Y, Frassetto L, Fontes-Villalba M, Carrera-Bastos P, Jönsson T. Assessing compliance with Paleolithic diet by calculating Paleolithic Diet Fraction as the fraction of intake from Paleolithic food groups. *Clinical Nutrition Experimental*. 2019; 25:29-35. doi:10.1016/j.yclnex.2019.03.002
44. Stomby A, Simonyte K, Mellberg C, Ryberg M, Stimson R, Larsson C, et al. Diet-induced weight loss has chronic tissue-specific effects on glucocorticoid metabolism in overweight postmenopausal women. *International Journal of Obesity*. 2015; 39(5):814-9. doi:10.1038/ijo.2014.188
45. Chorell E, Ryberg M, Larsson C, Sandberg S, Mellberg C, Lindahl B, et al. Plasma metabolomic response to postmenopausal weight loss induced by different diets. *Metabolomics*. 2016; 12(5):85. doi:10.1007/s11306-016-1013-x

46. Lindeberg S. Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *American Journal of Human Biology*. 2012; 24(2):110-5. doi:10.1002/ajhb.22218
47. O'Dea K. Traditional diet and food preferences of Australian aboriginal hunter-gatherers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1991; 334(1270):233-40; discussion 40-1. doi:10.1098/rstb.1991.0112
48. Bastos P, Fontes-Millalba M, O'Keefe J, Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2011(2):15-35. doi:10.2147/RRCC.S16919
49. Cordain L, Eaton S, Brand Miller J, Lindeberg S, Jensen C. An evolutionary analysis of the aetiology and pathogenesis of juvenile-onset myopia. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002; 80(2):125-35. doi:10.1034/j.1600-0420.2002.800203.x
50. Tikhonov D, Lebedeva U, Stepanov K. From the history of the study of the diet in North- Eastern Siberia: from the paleo diet to Coca-Cola in just 100 years. *History of Medicine*. 2019; 6(2):63-69. doi:10.17720/2409-5834.v6.2.2019.01a
51. O'Keefe J, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79(1):101-8. doi:10.4065/79.1.101
52. Gurven M, Kaplan H. Longevity Among Hunter- Gatherers: A Cross-Cultural Examination Population and Development Review. 2007; 33(2):321-65. doi:10.1111/j.1728-4457.2007.00171.x
53. McCauley B. Life Expectancy in Hunter-Gatherers. In: Shackelford T, Weekes-Shackelford V, editores. *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-3.
54. Kowalski L, Bujko J. Evaluation of biological and clinical potential of paleolithic diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2012; 63(1):9-15.
55. Chauveau P, Koppe L, Fouque D, Combe C, Aparicio M. Paleolithic Diets and Metabolic Risk Factors. *Nutrition and food science international journal*. 2018; 5:555669. doi:10.19080/NFSIJ.2018.05.555670
56. Cordain L. Cereal grains: humanity's double-edged sword. *World Review of Nutrition and Dietetics*. 1999; 84:19-73. doi:10.1159/000059677
57. Valenzuela P, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, Lieberman D, Santos-Lozano A, Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nature Reviews Cardiology*. 2023. doi:10.1038/s41569-023-00847-5
58. Ströhle A, Hahn A. Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutrition Research*. 2011; 31(6):429-35. doi:10.1016/j.nutres.2011.05.003
59. Cordain L, Miller J, Eaton S, Mann N, Holt S, Speth J. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71(3):682-92. doi:10.1093/ajcn/71.3.682
60. Cordain L. *A Dieta do Paleolítico*. Lua de Papel; 2015. 352p. ISBN: 9789892329291.
61. de la O V, Zazpe I, Martínez A, Santiago S, Carlos S, Zulet M, et al. Scoping review of Paleolithic dietary patterns: a definition proposal. *Nutrition Research Reviews*. 2021; 34(1):78-106. doi:10.1017/S0954422420000153
62. Grundy S. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *Journals of the American College of Cardiology*. 2006; 47(6):1093-100. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.046
63. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Tellström A, Lundin-Olsson L, et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*. 2017; 33(1). doi:10.1002/dmrr.2828
64. Frassetto L, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris R, Sebastian A. Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 69(12):1376. doi:10.1038/ejcn.2015.193

65. Lee Y, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes & Development*. 2021; 35(5-6):307-28. doi:10.1101/gad.346312.120
66. Gyorkos A, Baker M, Miutz L, Lown D, Jones M, Houghton-Rahrig L. Carbohydrate-restricted Diet and High-intensity Interval Training Exercise Improve Cardio-metabolic and Inflammatory Profiles in Metabolic Syndrome: A Randomized Crossover Trial. *Cureus*. 2019; 11(9):e5596. doi:10.7759/cureus.5596
67. Ebbeling C, Feldman H, Klein G, Wong J, Bielak L, Steltz S, et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *British medical journal*. 2018; 363:k4583. doi:10.1136/bmj.k4583
68. Genoni A, Christophersen C, Lo J, Coghlan M, Boyce M, Bird A, et al. Long-term Paleolithic diet is associated with lower resistant starch intake, different gut microbiota composition and increased serum TMAO concentrations. *European Journal of Nutrition*. 2020; 59(5):1845-58. doi:10.1007/s00394-019-02036-y
69. Palmer B, Clegg D. Achieving the Benefits of a High-Potassium, Paleolithic Diet, Without the Toxicity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016; 91(4):496-508. doi:10.1016/j.mayocp.2016.01.012
70. Direção Geral da Saúde (DGS). Orientação nº 011/2013: Aporte de iodo em mulheres na preconção, gravidez e amamentação. Disponível em: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp2020/wp-content/uploads/2020/01/Aporte-de-iodo-em-mulheres-na-precocenc%CC%A7a%CC%83o-gravidez-e-amamentac%CC%A7a%CC%83o.pdf>.
71. Lean M, Leslie W, Barnes A, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018; 391(10120):541-51. doi:10.1016/s0140-6736(17)33102-1
72. Shah S, Mahamat-Saleh Y, Hajji-Louati M, Correia E, Oulhote Y, Boutron-Ruault M-C, et al. Palaeolithic diet score and risk of breast cancer among postmenopausal women overall and by hormone receptor and histologic subtypes. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2023doi:10.1038/s41430-023-01267-x
73. Whalen K, McCullough M, Flanders W, Hartman T, Judd S, Bostick R. Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas. *American Journal of Epidemiology*. 2014; 180(11):1088-97. doi:10.1093/aje/kwu235
74. Metzgar M, Rideout T, Fontes-Villalba M, Kuipers R. The feasibility of a Paleolithic diet for low-income consumers. *Nutrition Research*. 2011; 31(6):444-51. doi:10.1016/j.nutres.2011.05.008
75. Mayuree R, Ashkan A, Gitanjali S, Dariush M. Do healthier foods and diet patterns cost more than less healthy options? Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013; 3(12):e004277. doi:10.1136/bmjopen-2013-004277
76. Cambeses-Franco C, González-García S, Feijoo G, Moreira MT. Is the Paleo diet safe for health and the environment? *Science of The Total Environment*. 2021; 781:146717. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146717
77. Charlton S, Ramsøe A, Collins M, Craig O, Fischer R, Alexander M, et al. New insights into Neolithic milk consumption through proteomic analysis of dental calculus. *Archaeological and Anthropological Sciences*. 2019; 11: 6183-96.
78. Poli A, Agostoni C, Visioli F. Dietary Fatty Acids and Inflammation: Focus on the n-6 Series. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(5):4567.
79. Sabeti P. Natural selection: uncovering mechanisms of evolutionary adaptation to infectious disease. *Nature Education*. 2008; 1:13.
80. Jones P, Luccock M, Veysey M, Beckett E. The Vitamin D-Folate Hypothesis as an Evolutionary Model for Skin Pigmentation: An Update and Integration of Current Ideas. *Nutrients*. 2018; 10(5)doi:10.3390/nu10050554
81. Henry A, Brooks A, Piperno D. Plant foods and the dietary ecology of Neanderthals and early modern humans. *Journal of Human Evolution*. 2014; 69:44-54. doi:10.1016/j.jhevol.2013.12.014

82. Revedin A, Aranguren B, Becattini R, Longo L, Marconi E, Lippi M, et al. Thirty thousand-year-old evidence of plant food processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(44):18815-9. doi:10.1073/pnas.1006993107
83. Kennedy J. What fruits and vegetables looked like before we domesticated them [Businessinsider online]. 2016. Disponível em: www.businessinsider.com/what-foods-looked-like-before-genetic-modification-2016-1.

APÊNDICES

Fluxograma 1. Metodologia de pesquisa

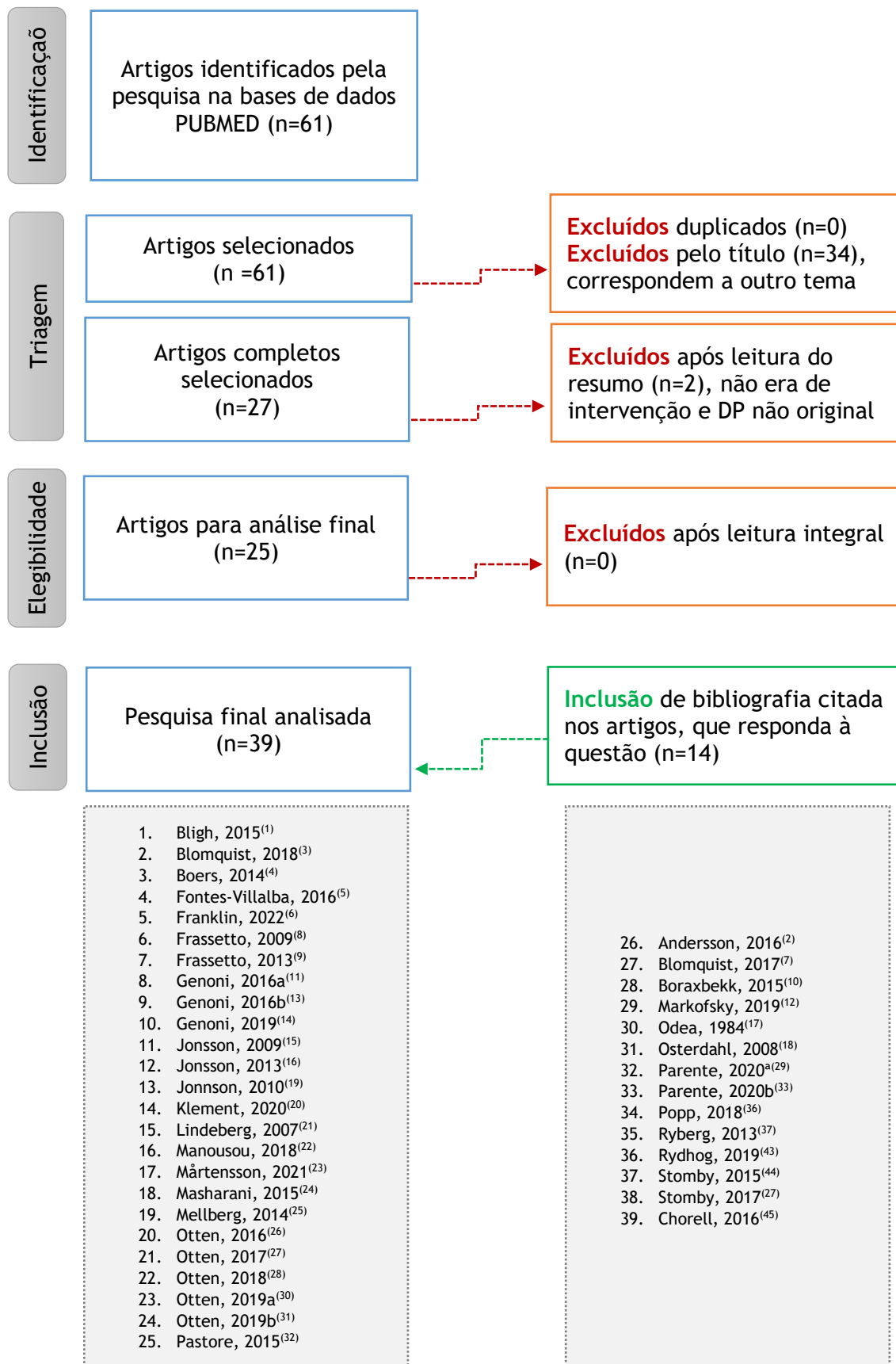


Tabela 1. Comparação entre as intervenções analisadas

Legendas: RCT Ensaio clínico randomizado | NNR Recomendações Nutricionais Nórdicas | AGHE Recomendações Nutricionais Australianas | DP Dieta paleolítica | ADA American Diabetes Association | AHA American Heart Association | DM2 Diabetes Mellitus tipo 2 | SM Síndrome metabólica | GST Recomendações Nutricionais brasileiras | AF Atividade física | d dias | m meses | s semanas

Autor, Ano	Metodologia	n=	n= (DP)	Idade média	IMC Pré	Amostra	Controlo	Tempo	Dieta Paleolítica			Energia (média)	Comparação/Controlo			Energia (média)
									%CHO	%L	%P		%CHO	%L	%P	
O'Dea, 1984 ⁽¹⁷⁾	Intervenção Não randomizado Com controlo <i>Ad libitum</i>	14	14	54 + 2	27.2 + 1.1	10 aborígenes com DM2 (5 Homens + 5 Mulheres)	4 aborígenes não diabéticos (2 Homens +2 Mulheres)	7s	10-05-33	40-20-13	50-80-54	1200	50	40	10	n/a
Lindberg, 2007 ^(19, 21, 43)	RCT DP vs DM <i>Ad libitum</i>	29	14	65+10	29+4	DCV + RI/DM2 + Pa >94 cm Homens: 14	Dieta Mediterrânica	12s	40.2	26.9	27.9	1344	51.7	24.7	20.5	1795
Osterdahl, 2008 ⁽¹⁸⁾	Piloto Sem controlo <i>Ad libitum</i>	14	14	20 a 40	22.2	Adultos saudáveis Homens: 5 Mulheres: 9	-	3s	40	35.8	23.9	1584	54.3	29.6	13.5	2478
Frassetto, 2009 ^(8, 64)	Metabolicamente controlado Sem grupo controlo Refeições fornecidas <i>Isoenergética</i>	9	9	38+12	27.8+2.4	Adultos saudáveis, com excesso de peso Homens: 6 Mulheres: 3	-	10d	38	32	30	n/a	44	38	18	2372
Jonsson, 2009 ^(5, 15, 16)	RCT cruzado DP vs Dieta Diabetes <i>Ad libitum</i>	13	13	64+6	30+7	DM2 Homens: 10 Mulheres: 3	Dieta consenso para Diabetes	12s	32	39	24	1581	42	34	20	1878
Frassetto, 2013 ⁽⁹⁾	RCT, 2 braços: DP vs ADA <i>Isoenergética</i>	13	8	56+12	32.8+7.1	DM2	Dieta ADA	2s	58.2	26.9	18.5	2502	54.4	28.8	20.5	2501
Ryberg, 2013 ⁽³⁷⁾	Intervenção piloto Sem grupo controlo <i>Ad libitum</i>	10	10	52.6+3.8	31.4+2.6	10 Mulheres obesas, saudáveis pós-menopausa	-	5s	25	43.5	28	1888	49.5	33	16	2408
Boers, 2014 ⁽⁴⁾	RCT, 2 braços: DP vs Dutch Health Council guidelines <i>Isoenergética</i>	34	18	52+10.2	33.7+5.9	> 2 critérios SM Homens: 5 Mulheres: 13	Dutch Health Council	2s	32	41	24	2800	50	29	17	2800
Mellberg, 2014 ^(2, 3, 6, 7, 22, 25, 26, 30, 44, 45)	RCT, 2 braços: DP vs NNR <i>Ad libitum</i>	70	27	59.5+5.5	32.7+3.6	70 Mulheres obesas pós-menopausa	NNR	24m	30	40	30	1989	55	30	15	1993
Bligh, 2015 ⁽¹⁾	RCT, cruzado: Refeições DP vs OMS <i>Isoenergética</i>	24	24	18-60	18-27	Adultos saudáveis Homens: 24	Refeições DP vs OMS	6s	-	-	-	-	-	-	-	-
Masharani, 2015 ⁽²⁴⁾	Intervenção Randomizado DP vs ADA Refeições fornecidas <i>Isoenergética</i>	24	14	58+8	31+5.0	DM2 Sexo: n/a	ADA	14d	58.2	27	18.5	3000	54.4	28.8	20.3	3000
Pastore, 2015 ⁽³²⁾	RCT cruzado: DP vs ADA Intervenção fase 2 <i>Ad libitum</i>	20	20	53.0+7	28.8+5	Adultos com hipercolesterolemia Homens: 10 Mulheres:10	AHA	4m	H: 23% M: 23%	H: 39% M: 40%	H: 38% M: 37%	H: 2100 M: 1721	H: 56% M: 60%	H: 23% M: 60%	H: 21% M: 23%	H: 2868 M: 2271

Genoni , 2016 (11, 13, 14)	RCT DP vs AGHE <i>Ad libitum</i>	39	22	47+13	27+4	Mulheres saudáveis	AGHE	4s	28	40	27	1414	41	33	22	1591
Otten , 2017 (23, 27, 28, 31, 63)	RCT, 2 braços: DP-EX vs DP <i>Ad libitum</i>	29	29	61 (58-66)	31.7+2	DM2 Homens: 19 Mulheres: 10	DP. Grupo controle como referência	12s	27	45	26	1065	31	42	24	1731
Popp , 2018 ⁽³⁶⁾	RCT, 4 braços	20	5	22.8+1.5	24.5+0.5	Mulheres saudáveis	1) DP 2) Myplate 3) DP+EF 4) MyPlate+EF	8s	-	-	-	-	-	-	-	-
Markofsky , 2019 (12)	Intervenção Não controlado Não randomizado <i>Ad libitum</i>	7	7	32.4+4.9	29.4+2.4	Obesos saudáveis Homens: 4 Mulheres: 3	-	8s	25	50	25	1441	34	41	19	1853
Klement , 2021 (20)	Piloto Não randomizado Com controle DP + AF + Sol	11	11	58 (37-72)	24.2 (19.9-30)	11 mulheres c/ cancro mama	Alimentação padrão não especificada, sem AF	25-43d	11-28	55-69	13-26	1350-2800	-	-	-	-
Parente , 2020 (29, 33)	RCT, 2 braços: DP vs GST <i>Ad libitum</i>	155	82	39.6+11	36.8+6.3	Adultos obesos Homens: 15 Mulheres: 67	GST (recomendações brasileiras)	60d	44	29	27	1114	55	30	15	1299

Tabela 2. Comparação entre as intervenções DP e o controlo/baseline (outcomes)

Legendas: Resultados fornecidos para o final da intervenção DP/comparativamente ao controlo (ou baseline) | Pc perímetro cintura | IMC índice de massa corporal | CT colesterol total | HDL lipoproteína de alta densidade | LDL lipoproteína de baixa densidade | Tg triglicerídeos | ApoB apolipoproteína tpo B | PAS pressão arterial sistólica | PAD pressão arterial diastólica | FCR frequência cardíaca em repouso | A **negrito e aumentado**: significativo dentro do grupo (início-fim) **Célula verde** = significativamente diferente entre grupos | Célula cinzenta sem diferença significativa entre os grupos | Célula em branco não avaliado | n/a não avaliado/observado | **sendo um estudo cruzado, os resultados fornecidos representam a diferença entre a DP e o controlo*

Autor, Ano*	Peso corporal (Kg)	Pc (cm)	IMC (Kg/m ²)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	ApoB (mg/dL)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FCR (bpm)
O'Dea, 1984 ⁽¹⁷⁾	-8.1/-5.8	-	-2.7/-1.9	-25.8/-0.4	-23.2/na	+29.4/na	-254/-66	-	-	-	-
Lindberg, 2007 (19, 21, 43)	-5.0/-3.8	-5.6/-2.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Osterdahl, 2008 (18)	-2.3	-1.5	-0.8	-7.7	-3.9	-3.9	-8.9	-	-3	-2.4	-
Frassetto, 2009 (8, 64)	0	-	-	-27.1 (-16%)	0	-27.1 (-22%)	-26.6 (-35%)	-	-3	-3.4	-
Jonsson, 2009 (5, 15, 16)	-3*	-4 *	-1 *	-7.7 *	+3.1 *	-3.9 *	-35.4 *	-	-8 *	-4 *	-
Ryberg, 2013 ⁽³⁷⁾	-4.6	-8	-1.1	-32.9	-6.9	-25.1	-34.5	-129 (-14%)	-10	-7	-10
Boers, 2014 (4)	-2.7/-1.7	-3.1/-3	-0.9/-0.1	-27/-3.9	-5.4/-7.7	-11.6/0	-79.7/+8.9	-	-9/-5	-8/-3	-
Mellberg, 2014 (2, 3, 6, 7, 22, 25, 26, 30, 44, 45)	6M: -8.0/-4.7 24M: -8.9/-6.7	6M: -11.5/-6.0 24M: -12.2/-9.8	6M: -3.0/-2.4 24M: -1.2/-1.4	6M: -25.9/-15.1 24M: -7.7/-2.7	6M: -1.9/-1.6 24M: +6.2/+6.9	6M: -16.6/-11.2 24M: -10.1/-2.7	6M: -33.7/-10.6 24M: -20.4/-0.9	-	6M: -12.2/-8.5 24M: -3.7/+1.7	6M: -6.6/-5.0 24M: -4.8/-1.5	6M: -2.2/-3.2 24M: -3.6/-1.4
Masharani, 2015 (24)	-2.4/-2.1	-	-	-26/-9	-8/-6	-15/-7	-23/-5	-	-4/-2	-1/0	-
Pastore, 2015 (32)	H: -13.7/-3.3 M: -8.6/-0.5	-	-	-54.1/-7.7	H: +17.4/-1.2 M: +14.7/-2.7	-58/-3.9	-62/0	-	-	-	-
Genoni, 2016 (11, 13, 14)	-3.2/-1.2	-3.4/-1.6	-	-21.3/-15.9	-3.1/-4.6	-15.5/-10.1	-15.9/-6.2	-	-3.3/-0.7	-1.9/+1.7	-
Otten, 2017 (23, 27, 28, 31, 63)	DP-Ex: -7.1 DP: -7.1	DP-Ex: -8 DP: -9	-	DP-Ex: -23.2 DP: -11.6	DP-Ex: -0.39 DP: -0.39	DP-Ex: -3.9 DP: -3.9	DP-Ex: -44.3 DP: -53.1	-	DP-Ex: -11 DP: -17	DP-Ex: -10 DP: -9	DP-Ex: -11 DP: -3
Markofsky, 2019 (12)	-5.3	-	-1.7	-	-	-	-	-	-3	-1	-
Klement, 2021 (20)	-0.4/semana	-	-	+2/-2	-2/-7	-3/+9	-26/+9	-	-	-	-
Parente, 2020 (29, 33)	-5.2/-2.2	-5.5/-3	-2.1 / -0.9	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 3. Comparação entre as intervenções DP e o controlo/baseline (*outcomes - continuação*)

Legendas: Resultados fornecidos para o final da intervenção DP/comparativamente ao controlo (ou baseline) | AUC área abaixo da curva | HOMA-IR *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* | Hb1Ac hemoglobina glicada. **Legendas de cores:** **Negrito e aumentado:** significativo dentro do grupo (início-fim) **Célula a verde** DP significativamente diferente | **Célula a cinzento** sem diferença significativa entre os grupos | Célula em branco não avaliado, ou não avaliado estatisticamente | **sendo um estudo cruzado, os resultados fornecidos representam a diferença entre a DP e o controlo*

Autor, Ano	Glicemia jejum (mg/dL)	Glicemia 30'	Glicemia 120'	Insulina (mUI/L)	Insulina 30'	Insulina 120'	AUC glicemia	AUC Insulina	HOMA IR	Hb1Ac (%)
O'Dea , 1984 ⁽¹⁷⁾	-90/+1.8	-94/-18	-119/-36	-11 / +1	+2 / -15	+10/-6	-37% / -17%	+6% / -11%		
Lindberg , 2007 (19, 21, 43)	-30.6/-16.2	-36/-7.2	-59.5/-16.2	-2.3/-3.2	-17.4/-16.9	-53.9/-6.0	-26%/-7%	-30%/-13%	-0.24/-0.19	-0.13/-0.03
Osterdahl , 2008 (18)	-1.8			-3.1					-0.05	
Frassetto , 2009 (8, 64)	-5.4			-6.9 (-68%)				-39%	-1.6 (-72%)	
* Jonsson , 2009 (5, 15, 16)	-9 *			+0.3 *			-80 *	0 *	0 *	-0.4 *
Ryberg , 2013 (37)	-6.3			-1.6					-0.74	
Boers , 2014 (4)	-7.2/-5.4			-2.7/-0.7			-7%/+5%	-22%/+11%	-0.9/-0.3	
Mellberg , 2014 (2, 3, 6, 7, 22, 25, 26, 30, 44, 45)	6 _M : -3.8/-0.9 24 _M : -0.7/-0.04			6 _M : -1.3/-0.1 24 _M : -0.2/+0.9					6 _M : -0.4/0 24 _M : -0.2/+0.3	
Masharani , 2015 (24)	-23.4/-10.8									-0.3/-0.2
Genoni , 2016 (11, 13, 14)	-1.1/-0.9			-0.2/-0.04						
Otten , 2017 (23, 27, 28, 31, 63)	DP-Ex: -36.0 DP: -16.2			DP-Ex: -4 DP: -8						DP-Ex: -1.1 DP: -0.9
Markofsky , 2019 (12)				+1						
Klement , 2021 ⁽²⁰⁾	-4/+4			+0.4/-3.3						-0.2/-0.2

Quadro 1. Comparação entre as intervenções DP e o controlo/baseline (*outcomes* - *continuação*)

Legendas: Resultados fornecidos para o final da intervenção DP/comparativamente ao controlo (ou baseline) | GLP-1 Peptídeo semelhante ao glucagon-1 | GIP peptídeo inibidor gástrico | PYY peptídeo YY | Pep_C peptídeo C | TNF- α Fator de necrose tumoral alfa | PCR | IL-10 interleucina 10 | **Legendas de cores: Negrito e aumentado:** significativo dentro do grupo (início-fim) **Célula a verde** DP significativamente diferente | **Célula a cinzento** sem diferença significativa entre os grupos | **Célula em branco** não avaliado, ou não avaliado estatisticamente | **sendo um estudo cruzado, os resultados fornecidos representam a diferença entre a DP e o controlo*

[illegible]

Quadro 2. Análise nutricional das DP comparativamente ao controlo (quando aplicável)

Legendas: CHO Hidratos de carbono | P proteínas | L lípidos | SFA ácidos gordos saturados | MUFA ácidos gordos monoinsaturados | PUFA ácidos gordos polinsaturados | Col colesterol | Fib fibras | M* monossacarídeos | Ca cálcio | Fe ferro | I iodo | Mg magnésio | P fósforo | K potássio | Se selénio | Na sódio | Zn zinco | A vitamina A | B1 vitamina B1 | B2 vitamina B2 | B3 vitamina B3 | B6 vitamina B6 | B9 vitamina B9 | B12 vitamina B12 | C vitamina C | D vitamina D | E vitamina E | H Homens | M Mulheres | **Legendas de cores:** Célula a verde DP significativamente diferente | Célula a cinzento sem diferença significativa entre os grupos | Célula em branco não avaliado, ou não avaliado estatisticamente |

[illegible]

