



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Laboratório de Nutrição

### **Efeitos da Dieta Paleolítica nas Doenças Ocidentais Mais Prevalentes**

Gonçalo Nuno Ramalho de Sousa

---

**Maio'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Laboratório de Nutrição

### **Efeitos da Dieta Paleolítica nas Doenças Ocidentais Mais Prevalentes**

Gonçalo Nuno Ramalho de Sousa

**Orientadora de Tese MIM:**  
Prof.<sup>a</sup> Doutora Paula Ravasco

---

**Maio'2017**

## **Resumo**

A prevalência das doenças crônicas como a obesidade, a diabetes e as doenças cardiovasculares tem vindo a aumentar, tendo atingido, atualmente, proporções epidémicas. Estas doenças estão muito associadas ao estilo de vida e aos padrões alimentares ocidentais.

A dieta Paleolítica é uma dieta que defende a utilização de alimentos presentes na natureza, excluindo produtos que surgiram após a Revolução Agrícola e a introdução da pastorícia, assim como alimentos resultantes da Revolução Industrial. De acordo com algumas correntes, o metabolismo humano está otimizado para este tipo de alimentos.

A dieta Paleolítica mostrou-se eficaz na redução de alguns dos fatores de risco destas doenças, bem como na redução de parâmetros com impacto na morbidade e mortalidade, como o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal, a glicémia plasmática e a hemoglobina glicada, a pressão arterial diastólica, o colesterol, os triglicéridos e a leptina. A capacidade desta dieta de aumentar a tolerância à glicose ou a sensibilidade à insulina é uma questão ainda em discussão e os estudos realizados até à data mostram resultados contraditórios. Outros estudos, com mais participantes e de maior duração, são necessários para comprovar este efeito a longo prazo.

A prática da dieta Paleolítica levanta algumas preocupações do ponto de vista da saúde. O risco de osteoporose, a promoção de lesões renais e um possível risco aumentado do desenvolvimento de neoplasias da mama ou do cólon preocupam a comunidade médica, apesar de não haver dados científicos sólidos que o comprovem.

Em suma, a dieta Paleolítica parece ser um importante método de prevenção e terapêutica associado ao estilo de vida para algumas das doenças mais prevalentes do século XXI, sendo, em alguns casos, mais eficaz do que a terapêutica farmacológica.

## **Abstract**

The prevalence of chronic diseases such as obesity, diabetes or cardiovascular diseases has been rising and became an epidemic problem. These diseases are associated with the western lifestyle and eating habits.

The Paleolithic diet rejects the consumption of products that didn't exist until the Agriculture Revolution, animal domestication and Industrial Revolution. Some authors believe that the human metabolism is optimized for this kind of nourishment.

This diet based on the hunter-gatherer's eating habits has shown the reduction of important risk factors and morbidity and mortality indicators such as reduction in body mass index, abdominal circumference, blood glucose, glycated hemoglobin, systolic blood pressure, cholesterol levels and leptina. The studies on improvement of glucose tolerance or insulin resistance with this diet have shown conflicted results and will require more investigation with larger number of participants and longer duration.

There are some risks that concern health practitioners regarding a Paleolithic diet such as osteoporosis, kidney injury and the increase risk of development of oncologic diseases, for instance, breast and colon cancer, albeit the few published evidence.

The Paleolithic diet seems to be a good method to prevent and treat lifestyle associated disease of the 21st century and, in some cases, might be better than the pharmacologic intervention.

**Palavras-chave:** dieta Paleolítica – diabetes – obesidade. **Key words:** Paleolithic diet – diabetes – obesity.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## Índice

Resumo.....	3
Abstract.....	3
Palavras-chave:.....	4
Índice de Abreviaturas.....	6
Material e Métodos.....	7
Introdução.....	7
Dieta Paleolítica e Diabetes <i>Mellitus II</i> .....	10
Dieta Paleolítica e Doenças Cardiovasculares.....	18
Dieta Paleolítica e Obesidade.....	21
Limitações Apontadas à Dieta Paleolítica.....	24
Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas.....	29

## **Índice de Abreviaturas**

ADA – American Diabetes Association

AHA – American Heart Association

AUC – *Area Under The Curve*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CI – Cardiopatia Isquémica

CT – Colesterol Total

DM – *Diabetes Mellitus*

DP – Dieta Paleolítica

DPP – The Diabetes Prevention Program Research Group

DRC – Doença Renal Crônica

DCV – Doenças Cardiovasculares

EASD – European Association for the Study of Diabetes

ESC – European Society of Cardiology

GLP-1 – Glucagon-like Peptide-1

GYP – Gastric Inhibitory Polypeptide

HbA1c – Hemoglobina Glicada

IMC – Índice de Massa Corporal

NNR – Nordic Nutrition Recommendation

OMS – Organização Mundial de Saúde

PYY – Peptide Tyrosine or Pancreatic Peptide YY<sub>3-36</sub>

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose

$\omega$ -3 – Ómega 3

## Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa utilizando a base de dados PubMed entre setembro de 2016 e fevereiro de 2017 utilizando como palavras-chave “Paleolithic diet”; “hunter-gatherer diet” e “Stone-aged diet”. Não foram feitas restrições relativamente à data de publicação dos artigos. Dada a especificidade dos estudos e intervenções inerentes ao estudo de padrões e hábitos alimentares, bem como a dificuldade em realizar estudos cegos ou aleatorizados, foram incluídos estudos não aleatorizados e não controlados assim como estudos aleatorizados e controlados. Mais de 150 artigos foram analisados, incluindo algumas das suas referências. Dois estudos foram excluídos por informação insuficiente.

## Introdução

As teorias evolucionistas de Darwin revolucionaram por completo a forma como a Biologia estuda e entende o ambiente que rodeia o ser humano. Contudo, esta abordagem não foi transposta para o campo da Medicina do mesmo modo que noutras áreas da Biologia. Só nos últimos anos tem surgido interesse nesta forma de abordagem da Medicina, através da Medicina Evolucionista ou Darwiniana, que estuda a forma como as alterações sofridas ao longo da evolução humana podem explicar as doenças com as quais nos deparamos atualmente e como podemos usar esse conhecimento no tratamento e prevenção dessas doenças [1], [2], [3].

É nesta corrente que se inserem os defensores da dieta Paleolítica (DP). O primeiro trabalho publicado sobre a dieta Paleolítica é da autoria de Boyd Eaton e Konner e data de 1985 [4]. Neste trabalho, os autores defendem a DP como a dieta que melhor se adapta à fisiologia e ao metabolismo dos seres humanos, ao contrário da dieta que atualmente é praticada, a dieta dita “ocidental moderna”. Os referidos autores postularam que a DP era mais rica em proteínas e macronutrientes provenientes de plantas e raízes, estando ausentes os alimentos à base de cereais e produtos lácteos, assim como margarinas, óleos e açúcares. Esta estratégia estaria mais adaptada ao genoma humano. De facto, desde que o *Homo sapiens sapiens* existe, há cerca de 40 000 anos, assim como os seus antepassados *Homo*, que habitavam a nossa terra há aproximadamente 1,5 milhões de anos, à luz do que se sabe atualmente, o genoma humano sofreu poucas alterações [5], [6], [7]. Excetuando-se algumas hemoglobinopatias e a alterações ao nível da produção de algumas enzimas, como a

lactase, a enzima que permite a degradação dos dissacarídeos do leite e que é produzida para além da infância: modificações genéticas que se pensa terem acontecido tardiamente na história evolutiva do Homem, poucas alterações genéticas com impacto funcional são conhecidas. O genoma humano foi selecionado num contexto ambiental e sociocultural que era muito diferente daquele em que atualmente o ser humano vive, não tendo acompanhado a rápida evolução cultural, o que resultou na não correspondência entre o comportamento humano e o seu genoma [1]. Atualmente, com o desenvolvimento de novas técnicas para o estudo genético, têm sido identificados alguns alelos relacionados com a dependência de cereais refinados, mas estes não passam de modificações subtis [8]. É consensual para a comunidade científica que não foi possível em duzentos anos haver adaptação do genoma às modificações alimentares entretanto verificadas, principalmente porque estas alterações não são passíveis de provocar uma pressão seletiva, visto apenas diminuírem a esperança de vida e serem incapazes de provocar a morte antes da idade reprodutiva [9]. De acordo com esta teoria, os alimentos deveriam ser preparados com poucas técnicas de confeção, estando mais próximos daquilo que é encontrado na natureza, ao invés de serem processados. O consumo de produtos lácteos e de cereais só se iniciou com o advento da agricultura, isto é, nos últimos 7000 a 10 000 anos. Este curto período de tempo não foi suficiente para nos adaptarmos a alterações tão drásticas dos padrões alimentares. Se considerarmos que o tipo de alimentos que resultaram da Revolução Industrial são altamente processados e modificados pela indústria e foram introduzidos há menos de duzentos anos, esta diferença é ainda maior. O estilo de vida ocidental, com a sua dieta altamente rica em alimentos processados, rica em gorduras saturadas e altos índices glicémicos, é apontado como responsável por doenças como doença coronária aterosclerótica, hipertensão, diabetes *mellitus* tipo II, obesidade e algumas doenças oncológicas como o cancro do cólon e do pulmão [5], [10], [11], [12], [13]. Esses impactos são visíveis cedo na vida do ser humano. Ao contrário do que acontecia com os caçadores-recoletores, indivíduos jovens sujeitos a um estilo de vida ocidentalizado revelam alterações assintomáticas, pelo que o surgimento de doenças crónicas não pode apenas ser explicado pelo aumento da esperança média de vida. O facto de os seres humanos do período Paleolítico terem uma altura semelhante à que atualmente os seus descendentes apresentam, ao contrário dos seus congéneres do Neolítico, é uma prova de que tinham uma nutrição adequada às suas necessidades, uma condição determinante uma vez que dependiam de um importante aporte energético para as vigorosas

atividades físicas inerentes ao estilo de vida nómada [14], [15]. A alimentação que praticavam estava bem adaptada às suas necessidades.

Para além da distribuição de alimentos ser muito diferente da atual, com a carne e o peixe a atingirem 50% do total dos alimentos consumidos, consoante a disponibilidade, ao contrário das percentagens atuais que chegam a ser de 10% [16], a própria constituição dos alimentos era diferente. A carne consumida era, sobretudo, composta por tecido muscular magro, com apenas 3,9% de tecido adiposo [17], por oposição aos 25% a 30% de tecido adiposo da carne proveniente da indústria agropecuária [18]. Para além disto, esses alimentos eram mais ricos em ácidos gordos mono e polinsaturados [19] e ácido eicosapentaenóico [20], um ómega-3 ( $\omega$ -3) com propriedades anti-ateroscleróticas [21]. Ao ingerirem tecido muscular de carne e peixe provenientes de animais selvagens, a ingestão de colesterol não era negligenciável. No entanto, o consumo de ácidos gordos com efeito de aumento das LDL e de glúcidos refinados era reduzido, o que se traduziria em valores de colesterol sérico inferiores aos observados atualmente [9]. A variedade de vegetais consumidos pelos antepassados do período Paleolítico era mais diversificada, apesar de estarem dependentes da flora da época. Incluía raízes, leguminosas, frutos secos, tubérculos e frutas, o que tornava a sua dieta mais rica em minerais e vitaminas, havendo um consumo reduzido de cereais, ao contrário da alimentação pós-revolução agrícola em que o consumo de cereais é muito elevado, a diversidade de vegetais é menor e o rácio de amido para proteína dos mesmos é maior [18], [22]. Os vegetais selvagens, frutas, raízes e frutos secos representavam 65-70% dos alimentos então ingeridos [4], pelo que os glúcidos consumidos eram essencialmente provenientes de alimentos com baixo índice glicémico. Efetivamente, estima-se que os caçadores-recolectores ingeririam apenas 2%-3% de glúcidos simples, provenientes sobretudo do consumo de mel, por oposição aos 15% de glúcidos simples ingeridos pela generalidade da população americana. Atualmente os cereais representam a maior fatia dos glúcidos ingeridos, tendo os produtos lácteos um contributo importante. Alimentos com índices glicémicos altos chegam mesmo a representar 40% do aporte energético atualmente [9], [23]. Relativamente à ingesta de fibra, não só o consumo de alimentos com este componente era maior, obtendo dessa forma maior quantidade de fibra, como as próprias frutas e vegetais não cultivados tinham um teor de fibra mais elevado (13,3 gramas de fibra por 100 gramas de frutos ou vegetais não cultivados *versus* 4,2 gramas de fibra por 100 gramas de alimentos comercializados

atualmente). O consumo elevado de fibra pode estar associado a menor biodisponibilidade dos minerais, especialmente na presença de ácido fítico. Contudo, frutas e vegetais não cultivados são pobres neste componente [24], ao contrário dos cereais. São também mais fermentados do que os alimentos cultivados. A quantidade de sódio e a relação sódio/potássio era também inferior, com benefício ao nível da pressão arterial e do risco de acidentes cardiovasculares [9].

Alguns benefícios apontados a esta dieta são a redução da pressão arterial, a redução dos níveis de colesterol [25], a melhoria no controlo glicémico, maior eficácia na perda ponderal e maior saciedade. A quantidade de sódio proveniente desta alimentação era quatro vezes menor. A dieta de então era mais rica em fibra e pelo menos duas vezes mais rica em proteínas [26], sendo por isso mais saciante [27], [28].

Os mecanismos moleculares e bioquímicos subjacentes a estes efeitos ainda não estão bem esclarecidos, existindo poucos estudos a incidir sobre essa matéria.

## **Dieta Paleolítica e Diabetes *Mellitus* II**

A diabetes *mellitus* (DM) atinge atualmente proporções epidémicas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 422 milhões de pessoas sofriam de diabetes em 2014, afetando 8,7% da população adulta. Em 2012 estima-se que a diabetes tenha sido a causa de 1,5 milhões de mortes em todo o mundo. Níveis de glicémia acima dos valores recomendados constituem um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, estimando-se terem provocado 2,2 milhões de mortes [29].

A diabetes é uma doença que se caracteriza por alterações no metabolismo da glicose, quer seja por deficiente produção de insulina – tipo I, ou por resistência à sua ação, como acontece no tipo II [30]. Cerca de 90 a 95% do total de doentes diabéticos sofrem DM II. Esta doença metabólica está associada a complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia, mas também a complicações macrovasculares, como sejam os acidentes cardiovasculares, constituindo uma das principais causas de morte evitável no mundo ocidental [31].

Sendo uma doença com elevada morbidade e mortalidade associadas, importa definir quais as melhores estratégias para prevenir a evolução para diabetes, atrasar a progressão da doença e o aparecimento de complicações. À luz da informação que dispomos, está bem estabelecido que uma intervenção ao nível do estilo de vida é

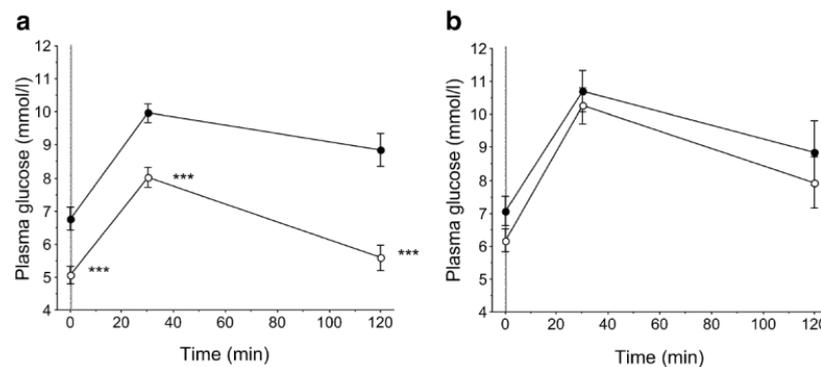
fundamental na prevenção do aparecimento da doença, como ficou comprovado em dois grandes estudos, um conduzido por Tuomilehto e outro concebido pelo *The Diabetes Prevention Program Research Group* (DPP) [32], [33], [33], [34]. O estudo conduzido pelo DPP mostrou uma diminuição do risco de progressão para DM II em doentes classificados como alto risco de vir a desenvolver DM II no futuro em 58% com uma intervenção intensiva ao nível estilo de vida. O valor para o grupo que efetuou uma intervenção farmacológica com metformina associada a intervenção no padrão do estilo de vida foi de apenas 31% [34]. Este estudo também revelou eficácia deste tipo de intervenção ao nível da perda de peso. Este é um aspeto muito importante já que se sabe que 80 a 90% dos doentes diabéticos tipo II são obesos, isto é, têm um índice de massa corporal (IMC) superior a  $30\text{kg/m}^2$ , e que um aumento de 1 kg de massa corporal está associado à subida de 9% do risco de vir a desenvolver DM [35]. O aumento de peso é, então, um fator *major* de risco de desenvolvimento de diabetes e o IMC um forte preditor de diabetes. Sabe-se que a perda ponderal está associada a um melhor controlo glicémico, pelo que a perda de peso deve ser um dos objetivos da intervenção alimentar e da intervenção ao nível do estilo de vida [36], [37] pois os doentes diabéticos tipo II com obesidade têm níveis mais descontrolados de glicémia, dislipidemias e de hipertensão arterial (HTA) [38]. A perda de peso é também fundamental para prevenção da DM II e deve ser o principal objetivo a atingir em doentes em risco de desenvolver DM II [39].

É, por conseguinte, inegável a importância das intervenções ao nível do estilo de vida. Isto mesmo é reconhecido pela maioria das associações que estudam esta doença. A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda uma dieta com glúcidos provenientes de cereais integrais, vegetais, frutas, leguminosas e produtos lácteos, preferindo alimentos ricos em fibra e com baixo índice glicémico e evita os que têm altos teores de glúcidos simples [40]. Defende, assim, uma dieta do tipo Mediterrânica, rica em ácidos gordos monoinsaturados, alimentos ricos em  $\omega$ -3, frutos secos e sementes. Apesar de recomendarem a substituição de alimentos ricos em glúcidos simples e refinados por cereais integrais, reconhecem que o consumo de cereais pouco processados não foi associado a uma melhoria do controlo glicémico em doentes com DM II, de acordo com uma revisão sistemática [41]. Na mesma linha de raciocínio encontra-se a *European Society of Cardiology* (ESC), que aconselha um consumo energético adequado, com predomínio de frutas, vegetais, cereais integrais e fontes de

proteína com baixo teor de gordura, o que se assemelha a uma dieta Mediterrânica [42]. Já a OMS recomenda uma prática alimentar com restrição calórica em doentes com excesso de peso ou obesidade, substituição de comidas com alto teor de ácidos gordos saturados por uma com menos ácidos gordos saturados e mais ácidos gordos insaturados, evitar alimentos com açúcar adicionado, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e o tabagismo, não se comprometendo com orientações alimentares mais específicas [29]. Nestas diversas fontes, a recomendação transversal é a de que a dieta deve ser ajustada a cada doente, não havendo uma receita universal. Excetuando a ADA, que preconiza uma dieta do tipo Mediterrânica, ainda que otimizada para cada doente, não existem diretrizes claras acerca da alimentação mais adequada para fazer face à DM II. Tendo em conta que a dieta constitui um dos pilares na abordagem a esta doença metabólica, torna-se essencial clarificar a composição ideal que o regime alimentar deve incluir. Uma revisão sistemática publicada em 2009 pela The Cochrane Collaboration analisou trinta e seis artigos e concluiu que não existem dados suficientes para definir qual a dieta mais eficaz [43]. Apenas foi possível comprovar que as alterações na dieta associadas à prática de exercício físico foram mais eficazes na redução dos valores médios de hemoglobina glicada (HbA1c) aos seis e doze meses (em cerca de 0,9% e 1% respetivamente) face a uma intervenção alimentar exclusiva, mas não permitiu definir o regime alimentar mais adequado.

Nas últimas décadas tem surgido uma corrente que defende as dietas pobres em glúcidos como as que melhor permitem um controlo glicémico, maior redução dos níveis médios de HbA1c e maior redução ponderal [44], [45]. Entre as dietas com baixo teor glicídico que têm sido recomendadas para os doentes diabéticos, a dieta Paleolítica (DP), alicerçada numa teoria evolutiva, tem surgido como a mais adequada e a que melhor dá resposta às necessidades metabólicas do corpo humano. Um dos primeiros estudos a evidenciar o efeito benéfico desta dieta data de 2007. Depois terem constatado que uma população residente numa ilha da Papua Nova Guiné apresentava poucos sinais de doença coronária, acidentes vasculares cerebrais (AVCs) ou marcadores de síndrome metabólica, fenómeno que associaram à sua alimentação baseada nas fontes tradicionais de alimentos que os seus distantes antepassados dispunham, Lindeberg e os seus colaboradores [46] usaram uma amostra de vinte e nove doentes com cardiopatia isquémica (CI) e DM II e compararam os efeitos metabólicos duma intervenção com dieta do tipo Paleolítico com uma intervenção com dieta do tipo Mediterrânica durante

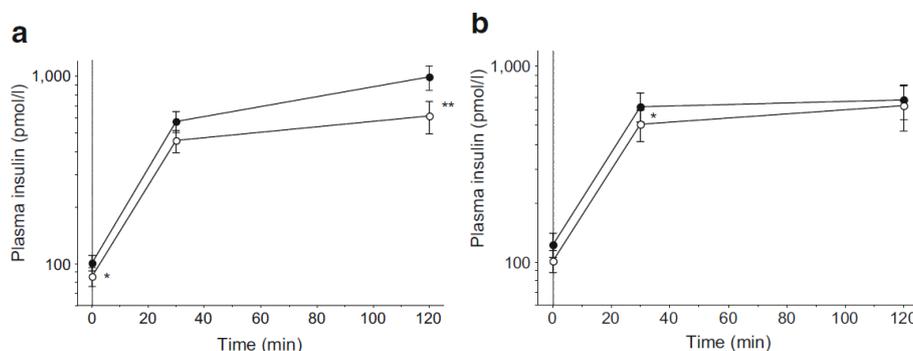
12 semanas. Foram escolhidos como amostra doentes com CI e DM II pois existe evidência de que a DM II e a tolerância diminuída à glicose constituem fatores de risco relevantes para CI e complicações decorrentes como sejam enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca [47], [48]. Em ambos os braços do estudo observou-se uma diminuição do perímetro abdominal. No entanto, a redução foi mais acentuada no grupo que praticou uma dieta Paleolítica. A redução do peso foi idêntica em ambos os grupos, e consistiu numa perda de 4,4 kg em média. Relativamente à *area under the curve* (AUC) da glicose<sub>0-120</sub> houve uma descida mais acentuada no grupo que fez dieta Paleolítica e esta foi mais prolongada no tempo (-20% nas primeiras seis semanas e -8% entre a sexta e décima segunda semanas), ao contrário do grupo que fez dieta mediterrânica, em que se observou uma estagnação dos seus valores ao fim de 6 semanas (ilustração 1).



**Ilustração 1 - Glicose plasmática durante TOTGs no início do estudo (círculos preenchidos) e após 12 semanas (círculos sem preenchimento) no grupo da dieta Paleolítica (a) e no grupo Consensus (b) [46].**

Quanto à AUC da insulina<sub>0-120</sub>, em ambos houve uma diminuição dos valores, mas apenas o grupo da dieta Paleolítica conseguiu atingir uma redução estatisticamente significativa a partir da segunda metade do estudo. Foi também o grupo que recorreu ao regime Paleolítico que conseguiu uma maior redução da glicose plasmática às duas horas, tendo-se verificado que, no final do estudo (após doze semanas), todos os elementos que praticaram uma dieta Paleolítica tinham valores normais de glicose plasmática às duas horas (ilustração 2). Tal só se verificou em cerca de metade dos praticantes da dieta do tipo Mediterrânica. Verificou-se ainda uma associação positiva entre o consumo de cereais e o perímetro abdominal, e uma associação negativa entre o consumo de frutas e o perímetro abdominal. A diminuição do perímetro abdominal aumentou com o consumo de frutas e diminuiu com o aumento do consumo de cereais. Os autores concluíram, assim, que apenas nos praticantes da dieta Paleolítica houve

alterações da tolerância à glicose. Esta melhoria foi independente da perda de peso ou do perímetro abdominal. Por outro lado, foi possível associar a alteração da resposta à insulina às alterações ao nível do perímetro abdominal e não à dieta atribuída. Estes resultados contrariam outros estudos em que o principal fator contribuinte para a melhoria da tolerância à glicose foi a perda de peso [39], [49].



**Ilustração 2 – Insulina plasmática medida durante TOTGs no início do estudo (círculos preenchidos) e após 12 semanas (círculos sem preenchimento) no grupo da dieta Paleolítica (a) e no grupo Consensus (b) [46].**

O estudo de Lindeberg foi o ponto de partida para outros estudos acerca do potencial desta dieta. Num estudo de curto prazo verificaram-se alterações significativas no espaço de apenas algumas semanas. Frassetto e colaboradores elaboraram um estudo não controlado com duração de dez dias em que os participantes efetuaram uma dieta Paleolítica. Os investigadores constataram que ocorreu uma melhoria ao nível pressão arterial diastólica (-3 mmHg) e do perfil lipídico (redução do colesterol total em 16%, redução do colesterol LDL em 22% e redução dos valores de triglicéridos em 35%). Apesar dos valores de glicémia em jejum não terem variado de forma significativa, houve melhoria da sensibilidade à insulina (-181 pmol na AUC da insulina durante o TOTG, posteriormente confirmado pelo *homeostatic assessment model*) [50]. Registaram-se valores inferiores de AUC da insulina para os mesmos valores de AUC da glicose.

Apesar do trabalho de Lindeberg ter mostrado uma melhoria mais acentuada da tolerância à glicose com a dieta Paleolítica, quando comparada com a dieta do tipo mediterrânica, o trabalho de Frassetto e colaboradores não revelou essa alteração e tal não foi comprovado por trabalhos subsequentes. Jönsson e colaboradores efetuaram um estudo randomizado e controlado onde compararam o efeito da DP com a Diabetes diet, uma dieta que seguia as recomendações da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) de 2004, em doentes com DM II [51]. Neste estudo, cada participante

efetuou 3 meses de cada uma das dietas, DP e Diabetes diet. Os resultados mostraram valores inferiores de HbA1c (-0,4%), triglicéridos (-0,4 mmol/L), pressão arterial diastólica (-4 mmHg), maior redução ponderal (-3 kg) e do perímetro abdominal (-4 cm) nos doentes que praticaram uma dieta Paleolítica do que nos doentes que utilizaram a Diabetes diet. Os valores de pressão arterial sistólica e glicémia em jejum também tenderam a ser mais baixos após uma dieta Paleolítica, apesar de não terem atingido significância estatística. No entanto, não se constatarem alterações relevantes na tolerância à glicose entre os dois grupos. Estes investigadores inferiram também que a dieta Paleolítica foi mais saciante do que a dieta controlo, tendo-se verificado menor ingestão calórica, apesar de não terem sido impostas restrições de consumo aos seus participantes. Esta teoria foi confirmada por outro estudo do mesmo autor, datado de 2013, em que, apesar de subjetivamente os indivíduos que praticaram uma DP não se terem sentido mais saciados, esta foi mais saciante por caloria ingerida do que a Diabetes diet, pois apresentava menor valor energético total e menor densidade energética do que a Diabetes diet [52]. Os investigadores atribuíram estes efeitos ao maior consumo de frutas e vegetais, que contêm maior teor de água, e à maior percentagem de proteínas ingeridas [53]. A água presente na comida aumenta a capacidade saciante da mesma, dado que reduz a sua densidade energética [54]. A melhoria do perfil lipídico foi atribuída à perda ponderal e ao maior consumo de alimentos ricos em  $\omega$ -3.

Uma vez que a perda de peso é, por si só, um importante interveniente na melhoria do controlo do metabólico, este facto constitui um fator confundidor, pois as melhorias no controlo glicémico podem ser atribuídas apenas à perda de peso e não às propriedades da dieta Paleolítica em si mesma. Nesse sentido, Masharani e os seus colaboradores desenharam um estudo em que as dietas efetuadas pelos participantes, doentes com o diagnóstico de DM II, eram isocalóricas [55]. Compararam a DP com uma dieta baseada nas recomendações da ADA. A perda de peso foi similar em ambos os grupos. Apesar disso, em apenas três semanas a HbA1c registou um decréscimo de 0,3% com a DP, face à diminuição de 0,2% da dieta baseada nas recomendações da ADA. A frutamina, que é um marcador de curto prazo do controlo glicémico, diminuiu em 34 micromoles com a DP, versus 3 micromoles na dieta baseada nas recomendações da ADA. Estes efeitos, como foi previamente mencionado, foram independentes da perda de peso. Os autores avançam com a tese de que a maior fonte de

fibra ingerida pelos participantes praticantes da dieta Paleolítica pode estar na origem das melhorias do controlo glicémico, já que as fibras atenuam o pico pós-prandial de glicose e de insulina. No que diz respeito à insulina, houve melhorias na resistência a esta hormona em ambos os grupos, tendo sido maior nos praticantes de DP (-1.3 mg/min/kg/mU de insulina) do que nos praticantes da dieta da ADA. Outros efeitos observados neste estudo foram alterações estatisticamente significativas nos valores de colesterol total, LDL e HDL. Os valores de triglicéridos sofreram diminuição, mas não atingiram valores estatisticamente significativos. Como já foi referido, estes são fatores de risco relevantes para as doenças associadas a importante morbidade e mortalidade na diabetes. No grupo ADA não houve diminuição de colesterol total, LDL ou triglicéridos. Isto pode dever-se, de acordo com os autores, ao facto da DP ser mais pobre em ácidos gordos saturados e mais rica em ácidos gordos mono e polinsaturados [56]. Não se verificaram alterações ao nível da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica. Os efeitos observados não foram duradouros, tendo voltado aos valores de base após um mês de retorno à dieta prévia.

Um dos estudos mais recentes incidindo sobre o tema foi efetuado em 2016 e recorreu a trinta e dois doentes diabéticos tipo II [57]. Durante doze semanas foram comparados dois grupos praticantes de uma alimentação do tipo Paleolítica. Um grupo fez DP associada a exercício físico, de acordo com as recomendações atuais (30 minutos de exercício moderado diário), e o outro fez DP associada a exercício aeróbico e treino de resistência durante 1 hora, três vezes por semana, com supervisionamento. Em doze semanas de dieta Paleolítica houve perda de massa gorda, aumento da sensibilidade à insulina, valores de glicémia mais controlados e descida da leptina. A melhoria dos valores de hemoglobina glicada foi de 0,9%, valores comparáveis aos que são atingidos através da terapêutica com metformina [58]. Cada diminuição de 1% resulta numa diminuição do risco de complicações microvasculares em 37% e do risco de morte associada à diabetes em 21% [59]. Relativamente aos parâmetros cardiovasculares, conseguiu-se uma diminuição da frequência cardíaca em repouso, principalmente no grupo que fez DP associada a exercício aeróbico e treino de resistência. A pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, diminuiu em 11%, independentemente do tipo de exercício que praticaram. Tal pode-se dever à diminuição do peso associada a esta dieta, mas também à menor quantidade de sal que é ingerida diariamente seguindo este regime alimentar. Os níveis de leptina diminuíram significativamente, tendo atingido

valores mais baixos no grupo que associou a DP ao exercício aeróbico e ao treino de resistência. A hiperleptinemia é considerada um fator de risco independente para o risco cardiovascular, já que promove a inflamação [60]. Assim se conclui que a DP, por si só, foi um componente importante no controlo da massa gorda e do metabolismo da glicose, melhorando a sensibilidade à insulina, o controlo glicémico e os valores séricos de leptina nestes doentes que sofrem de DM II. A associação ao exercício supervisionado apenas resultou numa melhoria dos parâmetros cardiovasculares, não tendo contribuído para a melhoria destes parâmetros metabólicos.

Os componentes da dieta capazes destes efeitos importantes no tratamento e prevenção de uma doença tão prevalente como a DM II não estão esclarecidos, tampouco quais as reações químicas e processos metabólicos celulares que explicam a sua melhor preparação e otimização para lidar com os alimentos semelhantes aos dos nossos antepassados. Em alguns destes estudos [46], [51], uma análise focada apenas ao nível dos macronutrientes das várias dietas não permitiu comprovar o benefício de cada uma das dietas no controlo metabólico, pelo que a explicação poderá residir na dieta como um todo, como concluem outros investigadores [61]. Algumas hormonas têm surgido como possíveis responsáveis por esses efeitos pois encontram-se alteradas nos indivíduos que praticaram uma alimentação Paleolítica. Num estudo de 2016, o consumo de alimentos derivados de plantas num regime baseado na alimentação Paleolítica fez aumentar duas hormonas de regulação do apetite no período pós-prandial: o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e o *peptide tyrosine or pancreatic peptide*  $YY_{3-36}$  (PYY) [62]. Para além destes aumentos, as dietas Paleolíticas resultaram em maior saciedade e provocaram uma diminuição mais acentuada do *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Nesta investigação não se observaram melhorias no controlo da glicémia, o que pode ser explicado pelo carácter agudo da intervenção. Na dieta de referência, baseada nas recomendações da OMS, encontrou-se um padrão diferente do padrão das dietas Paleolíticas. Na dieta de referência há apenas uma única resposta, inicial, de GLP-1. Tal significa que grande parte da glicose foi metabolizada antes de chegar ao duodeno, não havendo um segundo pico de GLP-1. Este segundo pico existe nas DP, traduzindo a existência de glicose no duodeno, o que se pode dever ao menor índice glicémico, apesar de na experiência os dois tipos de alimentação terem o mesmo valor energético. Os autores deste estudo concluíram ainda que a secreção de GLP-1 depende não só da carga glicémica dos alimentos, mas também de outros fatores, que

poderão ser a densidade proteica e lipídica. A secreção de PYY está associada à regulação do apetite [63]. Já o GLP-1 tem como um dos seus efeitos o atraso do esvaziamento gástrico, ao influenciar o *ileal brake* [64]. A DP também inclui maior quantidade de flavonoides, que têm como efeito de ação a inibição da absorção da glicose no jejuno e o atraso do esvaziamento gástrico, permitindo uma resposta mais atrasada do GLP-1.

A informação atualmente disponível ainda é insipiente para explicar os efeitos da DP no controlo metabólico. A investigação encontra-se no início e mais estudos, quer em laboratório, quer em humanos, serão necessários para se conhecer em detalhe o que é que acontece quando se opta por um regime alimentar, em especial o regime Paleolítico. O que parece ser consensual é que o consumo de alimentos que já existem desde o período Paleolítico contribui para a melhoria dos valores médios de glicémia a longo prazo, permitindo a diminuição dos valores de HbA1C, um dos principais objetivos presentes nas recomendações das mais importantes sociedades de cardiologia e diabetologia. A diminuição do peso e do perímetro abdominal foi de igual modo transversal a todos os estudos, excetuando aqueles em que foi estipulado o valor de quilocalorias consumidas. Menos consensuais foram a melhoria da tolerância à glicose e ao nível da resistência à ação da insulina. Os resultados foram contraditórios, pelo que mais estudos, com mais participantes e uma duração mais longa são determinantes para avaliar a sua validade. Parece ser possível afirmar que, tendo em conta todos os dados analisados, a DP é uma opção mais eficaz como intervenção ao nível do estilo de vida em doentes com DM do que a dieta Mediterrânica, a dieta atualmente mais utilizada e recomendada pelos diabetologistas, uma vez que é mais eficaz no controlo metabólico e no controlo dos fatores de risco, o que se traduz em menor morbidade e mortalidade.

## **Dieta Paleolítica e Doenças Cardiovasculares.**

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no mundo ocidentalizado e uma das principais causas de morte em todo mundo, sendo responsáveis por 17,3 milhões de mortes por ano. Um em cada três americanos morre por doenças do foro cardiovascular todos os anos [65]. Estas doenças representam um custo de cerca de 316,6 mil milhões de dólares de acordo com a *American Heart Association* (AHA) [65]. Perante o impacto colossal que estas doenças revelam, é fundamental definir as melhores estratégias de abordagem ao problema. A otimização da dieta constitui

habitualmente uma estratégia fundamental como terapêutica inicial e, sobretudo, na prevenção de doenças do foro cardiovascular [66]. A DP parece ser uma das melhores opções à disposição para o cumprimento destes objetivos.

Apesar de ser reconhecido que o consumo de ácidos gordos saturados contribui para a formação de placas ateroscleróticas, que estas estão na origem da maior parte dos acidentes cardiovasculares e sobejamente conhecido o impacto que o estilo de vida ocidentalizado tem no processo de patogénese [67], é reconhecido que o consumo de proteínas pode ter efeitos promotores da formação dessas placas. Alguns estudos mostraram que consumo de caseína promove mais a formação de placas ateroscleróticas do que o consumo de proteínas provenientes da soja [68] e que as proteínas de origem animal parecem ter um potencial para o desenvolvimento de aterosclerose ainda menor que a caseína e as proteínas da soja [69]. Apesar do potencial aterosclerótico, populações que ainda consomem uma dieta semelhante à dos seus antepassados Paleolíticos têm níveis muito reduzidos de obesidade, hipertensão e diabetes, os mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares [70], [71]. Acidentes vasculares e doenças cardíacas isquémicas parecem estar praticamente ausentes nestas populações [72]. Um dos dados que mais aponta para o facto da dieta praticada atualmente estar na origem de doenças cardiovasculares prende-se com os dados estatísticos reveladores de que, em algumas regiões de África, com a chegada da alimentação e dos hábitos do mundo desenvolvido, os AVCs, que até então tinham pouca expressão, passaram a representar uma emergência neurológica durante o século XX [73]. As propriedades da DP benéficas neste tipo de doenças são múltiplas. O baixo conteúdo em sódio [74], o consumo abundante de frutas e vegetais [75] e os índices de ácido fólico, potássio, magnésio, vitamina B6, vitamina B12 e vitamina C [76], [77] podem justificar o risco reduzido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares no futuro. As populações praticantes deste regime alimentar tendem a ter uma pressão arterial inferior, com maior relevância ao nível da pressão arterial diastólica, um IMC inferior, sem grandes oscilações ao longo da vida [78], [79] e maior sensibilidade à insulina [80], [81], [82]. No que ao colesterol diz respeito, apesar de alguns estudos terem mostrado valores de colesterolemia inferiores em praticantes de DP, esses resultados não foram transversais a todos os estudos [83], [84]. Lindeberg e colaboradores observaram resultados inesperados numa população natural numa ilha pertencente à Papua-Nova Guiné, praticante do regime Paleolítico [70]. Não obstante

efectuarem uma ingesta lipídica inferior à população sueca, a população controlo nesse estudo, os valores relativos ao perfil lipídico foram sobreponíveis entre os habitantes da ilha Kitava e a população controlo em algumas faixas etárias. Isto verificou-se não só para os valores de HDL e de triglicéridos, mas também para os valores de LDL. Estes valores são explicados pela ingestão elevada de lípidos saturados provenientes do consumo de coco. Nesta população, estes parâmetros parecem ser fatores de risco de importância menor. Nos homens com mais de 40 anos e nas mulheres com mais de 60 anos, todos os parâmetros lipídicos apresentaram valores mais favoráveis para os habitantes da ilha Kitava.

Tendo em conta os efeitos já descritos da DP em termos cardiovasculares, não é de estranhar que doenças como a obesidade, hipertensão, hiperinsulinismo, doenças isquémicas do coração e AVCs não sejam observados nas populações que servem de modelo para DP como os habitantes nativos de Kitava, Trobriand Islands ou Papua-Nova Guiné [70],[72], já que o seu estilo de vida parece naturalmente contrariar os fatores de risco e mecanismos que conduzem ao aparecimento destas doenças.

Dois ensaios clínicos foram importantes para comprovar os efeitos benéficos ao nível dos fatores de risco para DCV. Österdahl e colaboradores elaboraram um estudo em que abordaram os efeitos a curto prazo duma intervenção de curta duração com DP em participantes saudáveis e constataram, entre outras coisas, a melhoria dos parâmetros que são considerados fatores de risco para DCV, como a diminuição da ingestão de ácidos gordos saturados, a diminuição da ingestão de sódio e a diminuição do IMC, do perímetro abdominal e da pressão arterial sistólica, em apenas três semanas [85]. Sabe-se que a diminuição da ingestão de sódio, por si só, é importante para a prevenção do risco de hipertensão – um importante fator de risco para DCV [86]. O aumento do rácio potássio/sódio verificado também contribui para a prevenção da hipertensão [87]. Outro estudo desenvolvido por Pastore e colaboradores testou, numa mesma população, os efeitos da DP durante quatro meses, comparando-a com uma dieta respeitando as recomendações da American Heart Association (AHA) para os seus doentes, durante o mesmo período de tempo e em regimes alternados [88]. A dieta recomendada pela AHA aconselha o consumo de frutas e vegetais em grandes quantidades, cereais integrais e alimentos ricos em fibras, pouca adição de sal, consumo de alimentos piscícolas pelo menos duas vezes por semana, associada a uma redução e restrição do consumo de alimentos e bebidas com adição de açúcar, permitindo e promovendo o consumo de

produtos lácteos magros ou *fat-free* [66],[89]. Neste estudo verificou-se uma diminuição do consumo energético, diminuição do peso corporal e do colesterol total (CT), LDL e TG em relação ao estágio antes do estudo, tanto nos praticantes da dieta da AHA, como nos praticantes da DP. Contudo, as melhorias constatadas foram muito superiores nos voluntários que praticaram a DP. O consumo energético, assim como o consumo de glícidos, foi menor nos praticantes da DP do que nos praticantes da dieta recomendada pela AHA, tendo-se verificado ainda um maior consumo de proteínas. O consumo de lípidos foi menor na dieta da AHA do que na DP. O peso perdido pelos participantes que aderiram à DP foi significativamente maior (-8,1 kg) do que praticantes da dieta da AHA (-3,3 kg). O decréscimo dos valores séricos de CT atingiu os 20% na DP, ao passo que na dieta da AHA não ultrapassou os 3%. No caso das LDL, esta redução chegou aos 36% e a redução dos níveis séricos de TG atingiu os 44%. Estes valores registados foram independentes da perda de peso. Melhorias desta dimensão ao nível do perfil lipídico são apenas habitualmente observadas em intervenções farmacológicas, com os efeitos secundários que lhes estão associadas [90]. A melhoria do perfil lipídico tem efeito protetor contra a aterosclerose e, conseqüentemente, diminui o risco cardiovascular [91], [92], [93].

Tendo em conta todos os dados considerados, é possível concluir que a DP tem um efeito benéfico na prevenção e abordagem terapêutica em doentes com patologias do foro cardiovascular, podendo até ser melhor que a dieta atualmente recomendada por uma das principais associações de cardiologia do mundo, a AHA.

## **Dieta Paleolítica e Obesidade**

Tal como as outras doenças previamente mencionadas, a obesidade constitui um problema que tem vindo a aumentar de proporção de forma exponencial. Mais de um em cada três americanos com idade superior a 18 anos sofre de obesidade (36,5%) [94]. Na União Europeia, 47,6% da população sofre de excesso de peso e 12,8% dos adultos cumpre os critérios para obesidade, de acordo com dados publicados em 2015 [95]. O impacto que tem para os custos em Saúde foi estimado em 147 mil milhões de dólares em 2008. Um doente obeso tem em média uma despesa em saúde que acresce 1 429 dólares ao valor despendido por uma pessoa com o peso normal por ano [96]. É possível relacionar o desenvolvimento de obesidade com a inatividade física e a dieta frequentemente praticada nos países desenvolvidos, rica em gorduras saturadas e

bebidas açucaradas [97], [98]. Sabe-se que a obesidade, principalmente com a acumulação de gordura visceral, está associada a maior risco de DM II e DCV [99].

A DP constitui um recurso terapêutico importante e com potencial para fazer face a esta epidemia. Inúmeros estudos demonstraram o potencial elevado para a perda de peso com a introdução de uma dieta baseada em alimentos consumidos pelos ancestrais Paleolíticos [50], [51], [85]. No entanto, nenhum destes estudos foi realizado com intuito de estudar o efeito desta dieta em doentes obesos, tampouco foi construído utilizando uma população com essas características. A maior parte destes estudos apenas avaliaram os efeitos a curto prazo. Assim, era necessário elaborar mais estudos desenhados com o propósito de avaliar o sucesso de uma intervenção alimentar com o regime Paleolítico em indivíduos padecendo de obesidade. Para além disso, apesar de inicialmente vários estudos terem constatado diminuição dos parâmetros biométricos, como diminuição do peso, do perímetro abdominal e adiposidade intra-abdominal em praticantes de dietas ricas em proteína (isto é, mais de 25% da energia total proveniente do metabolismo das proteínas), outros estudos mostraram resultados contraditórios [100].

Um estudo desenvolvido por Mellberg e colaboradores incluiu setenta mulheres pós-menopáusicas com um IMC superior a 27 que foram distribuídas por dois grupos: um grupo a praticar DP e outro a praticar uma dieta concordante com as *Nordic Nutrition Recommendation* (NNR) durante vinte e quatro meses [101]. Os praticantes da NNR seguiram uma dieta que almejava o consumo de 15% de energia proveniente das proteínas, 25-30% proveniente dos ácidos gordos, 55-60% proveniente dos glícidos, defendendo o consumo de produtos lácteos magros e produtos ricos em fibra. Neste estudo, inicialmente a perda de peso foi maior no grupo da DP (-6,5 kg) do que na dieta da NNR (-2,6 kg) ao fim de seis meses (ilustração 3). A longo prazo, isto é, ao fim de vinte e quatro meses de duração do estudo, esta diferença esbateu-se. Os praticantes de DP perderam em média 4,6 kg, ao passo que o grupo que estava a seguir as NNR perdeu 2,9kg. A diferença entre estes dois grupos deixou de ser estatisticamente significativa. A diminuição do perímetro abdominal também foi muito superior quando atingidos os 6 meses do estudo (-11,1 cm na DP versus -5,8 cm na NNR).

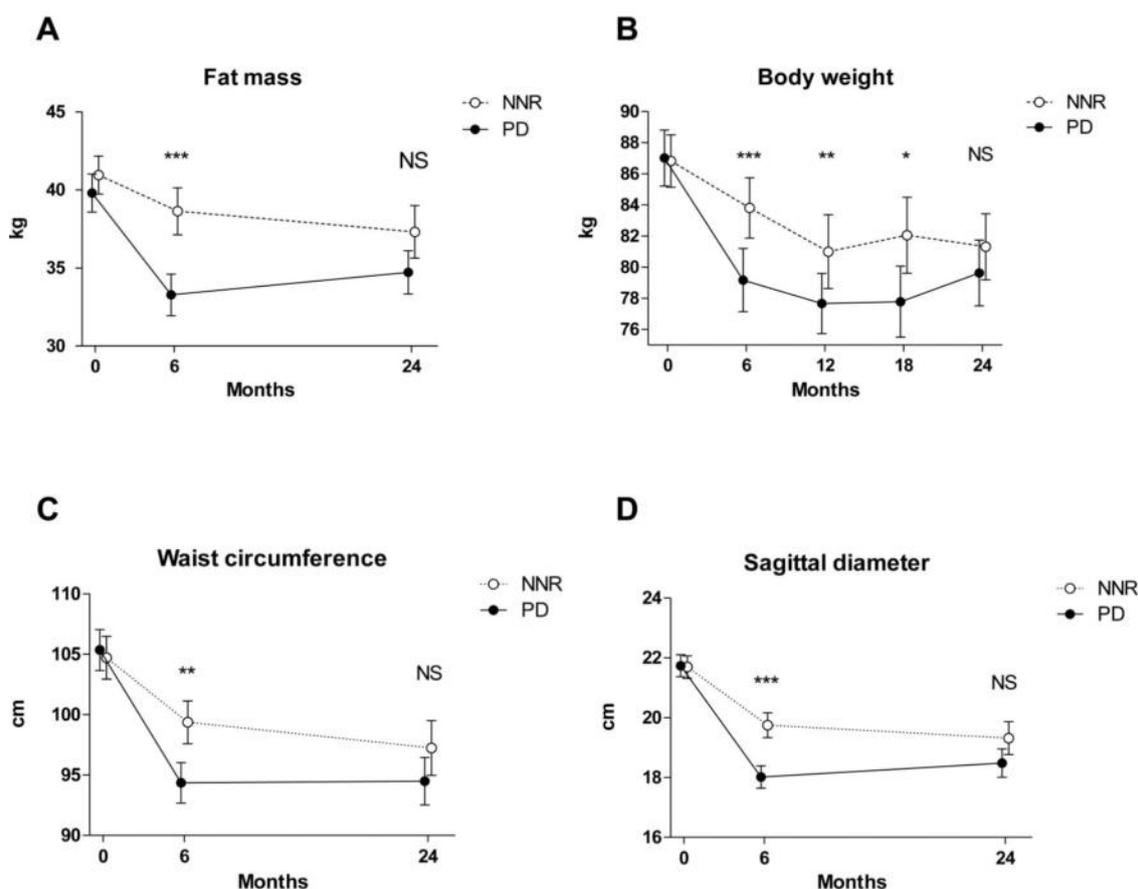


Ilustração 3 - Efeitos da intervenção dietética nos diferentes parâmetros antropométricos. (A) representa a evolução da massa adiposa, (B) representa o peso corporal, (C) representa o perímetro abdominal e (D) representa o perímetro sagital. PD – dieta Paleolítica; NNR – dieta seguindo as recomendações da *Nordic Nutrition Recommendations* [101].

Os autores concluíram que o consumo reduzido de glúcidos e ácidos gordos saturados e o aumento do consumo de ácidos gordos mono e polinsaturados e proteínas tem efeitos duradouros e prolongados ao nível da perda de peso, de tecido adiposo e de gordura visceral em mulheres obesas em pós-menopausa. No entanto, não ficou comprovado que a DP fosse superior na redução desses parâmetros em comparação com a dieta da NNR ao fim de vinte e quatro meses. Tal poder-se-á ter devido à ingestão abaixo do pretendido de proteínas. Outros estudos revelaram que a adesão a dietas ricas em proteínas era inferior do que a adesão a outras dietas [102], [103], [104]. Assim, a menor eficácia verificada a longo prazo poderá ser explicada pelo não cumprimento dos requisitos da dieta, algo que não se terá verificado aos seis e doze meses, onde a perda de peso foi significativamente superior nos praticantes de DP do que nos praticantes de NNR. Também se verificou que a ingestão energética diminuiu mais na DP (-20%) do que na NNR (-12%), o que é espetável tendo em conta o facto das dietas ricas em proteínas serem mais saciantes. A melhoria ao nível dos valores séricos de triglicéridos

foi superior na DP, o que é benéfico dado o risco cardiovascular associado aos doentes obesos.

Uma análise comparando o estilo da população Hadza, uma população que vive no norte da Tanzânia e que ainda pratica um estilo de vida caçador-coletor, com a população do Ocidente concluiu que, apesar dos Hadza exercerem uma atividade física diária intensa, terem um IMC inferior e maior percentagem de massa não gorda do que a população ocidental, a energia total despendida diariamente (*total daily energy expenditure*) por ambas as populações em estudo foi muito semelhante, revelando a capacidade de adaptação do metabolismo humano às diferenças no estilo de vida [105] (ilustração 4). Apesar de estar bem documentado o efeito do exercício físico na perda de peso [106], este estudo sugere que o principal problema no estilo de vida moderno se prenda com o aumento da ingestão calórica, através de alimentos energeticamente densos, mas nutricionalmente pobres, e não com o menor gasto calórico por menor atividade física.

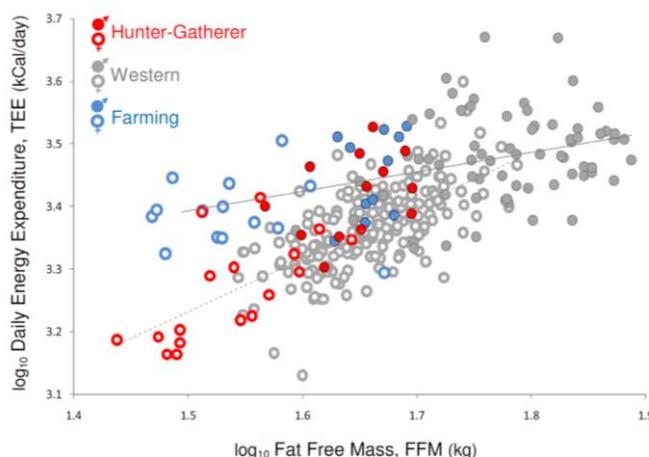


Ilustração 4 – Comparação entre *total daily energy expenditure* e *fat free mass*. A energia despendida pelos caçadores-recolectores da tribo Hadza (círculos vermelhos) foi semelhante à despendida pelos povos ocidentais (círculos cinzentos). As agricultoras bolivianas (círculos azuis sem preenchimento) revelaram valores superiores de *total daily energy expenditure* do que as mulheres ocidentais ou da tribo Hadza [105].

## Limitações Apontadas à Dieta Paleolítica

A adoção de uma dieta como a DP pode levantar algumas questões atendendo para o facto de se tratar duma dieta que se afasta do padrão alimentar do mundo ocidentalizado, privilegiando alimentos mais frescos e menos processados, e excluindo uma vasta gama de alimentos que atualmente estão acessíveis, muitos dos quais têm um

custo económico menor. Pode pensar-se que, utilizando apenas fontes de alimentos não processados, se pratica uma dieta com carência de determinados elementos e excesso de outros, o que pode levar a défices nutricionais, por um lado, e a um risco aumentado para o desenvolvimento de outras doenças, por outro.

Com a exclusão de produtos lácteos da dieta, pode pensar-se que os níveis de cálcio ingeridos numa DP são insuficientes comparativamente à dose diária recomendada, visto não existir esta fonte rica em cálcio. Contudo, sabe-se que o balanço do cálcio no corpo humano não depende apenas da sua ingestão, mas também do equilíbrio ácido-base [107]. O consumo de elevadas quantidades de frutas e vegetais reduz o conteúdo puro de ácido proveniente da dieta e, desse modo, contribui para a preservação do cálcio ósseo, que seria utilizado para a normalização do pH [108]. O consumo de uma dieta rica em proteínas, associado ao consumo de alimentos como frutas e vegetais pode contribuir para uma maior absorção de cálcio da dieta e retenção deste ião no corpo. Efetivamente, ao consumir maior variedade de vegetais, raízes, frutos secos e carnes idealmente magras, ingere-se uma quantidade média de vitaminas e minerais muito elevada. Era o que acontecia com os antepassados humanos do período Paleolítico [26], [109]. Estes alimentos, sobretudo os vegetais de folha verde, possuem uma elevada densidade de cálcio [2], podendo ser a principal fonte de cálcio em regimes alimentares em que não há consumo de leite animal ou produtos derivados do leite. Adicionalmente, apesar do elevado consumo de proteínas purificadas aumentar a excreção urinária de cálcio, o seu consumo no contexto duma dieta natural não está comprovadamente associado ao aumento do risco de osteoporose, desde que acompanhado de ingestão de cálcio em quantidades adequadas [110], [111], [112]. Mesmo não ingerindo leite nem derivados, não existem dados que nos façam pensar que os nossos antepassados do período Paleolítico tivessem níveis insuficientes de cálcio que comprometessem a sua estrutura esquelética. Evidência obtida a partir do estudo dos esqueletos de homens do período Paleolítico sugere que estes perdiam menos densidade óssea com a idade do que a que é perdida pelos homens pós-revolução industrial, que consomem menos proteínas [113]. Pensa-se que a fratura da anca era incomum entre as populações aborígenes tradicionais [114]. Para além de consumirem muitas frutas e vegetais, entre os quais vegetais de folha verde, outros mecanismos provavelmente estariam envolvidos na formação e preservação da massa óssea nos indivíduos do período Paleolítico. Ao estarem expostos à luz solar a maior parte do dia, os nossos antepassados teriam níveis

de vitamina D superiores aos dos humanos atuais. Por desenvolverem uma atividade física diária muito intensa, uma vez que a locomoção constituía o único meio de transporte e era condição essencial para a caça, assim como para a recolha de frutos e raízes, exigindo deslocações diárias, o estímulo para a osteossíntese estava constantemente presente. Estas populações atingiam um maior pico de massa óssea e sofriam menos de osteoporose, dado sofrerem menor perda óssea com a idade [26]. Assim se conclui que a prática de uma DP e o facto de não se consumirem produtos lácteos não implica, forçosamente, que existam défices de cálcio e osteoporose. É possível, com consumos menos elevados de cálcio na dieta, atingir valores séricos de cálcio normais e prevenir o aparecimento precoce da doença osteoporótica [115].

Dietas com elevado consumo de proteínas, como a DP, também podem estar associadas a doença coronária aterosclerótica. No entanto, tal está, provavelmente, relacionado com o facto do consumo de carne estar associado a um elevado consumo de lípidos, mais precisamente ácidos gordos saturados [26]. Quando associado a consumo elevado de frutas e vegetais, como o que acontece na DP, há aumento do valor plasmático de HDL com diminuição do colesterol total e dos níveis de triglicéridos, traduzindo-se numa diminuição do risco cardiovascular [116]. Mais recentemente, um estudo em ratinhos que foram alimentados com uma dieta rica em proteínas, mas pobre no seu teor glicídico revelou que estes tinham desenvolvido mais aterosclerose nos vasos aórticos do que o grupo controlo, apesar de não ter revelado aumento do colesterol total ou das LDL [117].

Dietas com elevado consumo de carne estão, também, associadas a maior incidência de doenças oncológicas, nomeadamente cancro da mama e cancro do cólon [26]. Pouca informação tem sido publicada a este respeito, sendo ainda incerta a sua relação ou fisiopatologia.

Sabe-se que dietas com elevados teores proteicos agravam a função renal em doentes insuficientes renais [118]. No entanto, este raciocínio não deve ser diretamente aplicado a pessoas com uma função renal inalterada, pois não existem estudos que o comprovem. O consumo, tanto agudo como crónico, de quantidades elevadas de proteínas está associado a alterações hemodinâmicas funcionais e estruturais. Nessas circunstâncias a taxa de filtração glomerular (TFG) aumenta e ocorre hipertrofia renal [119]. Em doentes com lesão renal, estes mecanismos são patológicos e contribuem para a deterioração da

função renal [120]. No entanto, não existe informação suficiente para concluir que estas alterações sejam patológicas em pessoas com função renal normal [121]. No caso das mulheres grávidas, ao longo da gravidez ocorre aumento da TFG e aumento das dimensões renais, sem que isso se traduza no aumento do risco de desenvolvimento de doença renal no futuro. Mulheres que já tenham estado grávidas não têm maior risco de desenvolver doença renal. A gravidez não é fator de risco para doença renal crónica [122]. Após a gravidez, os rins voltam a ter uma TFG igual à que tinham antes da gravidez. Em doentes submetidos a nefrectomia e com rim único ocorre, de igual forma, aumento da TFG e aumento das dimensões do rim [123] sem que tal implique maior incidência de doença renal [124]. Estas modificações podem não passar de alterações fisiológicas ao consumo aumentado de proteínas, sendo necessários mais estudos para perceber se se trata de um mecanismo patológico. Em estudos de curto e de longo prazo com dietas ricas em proteínas não houve aumento dos valores séricos ou urinários de creatinina nem de albumina [125], [126]. Importa não esquecer, como já foi abordado previamente, que a DP contribui para a prevenção e atraso do aparecimento de doenças como a DMII e a HTA, fatores de risco para o desenvolvimento futuro de doença renal crónica (DRC). Efetivamente, não se verifica um aumento da incidência de DRC ou lesão renal aguda nas populações que atualmente praticam uma alimentação semelhante ao dos seus antepassados do período Paleolítico [127].

## **Conclusão**

As aplicações da DP como recurso terapêutico para algumas das doenças mais prevalentes da era moderna começaram, neste século, a ganhar robustez científica. Em relação à diabetes *mellitus* tipo II, a DP mostrou em vários estudos ser igual ou superior às dietas recomendadas pelas mais importantes sociedades europeias e americanas no controlo metabólico, na redução do peso e na redução do perímetro abdominal. São necessários mais estudos para perceber se a dieta, por si só, pode ter influência ao nível da tolerância à glicose ou da resistência à ação da insulina. No caso das doenças cardiovasculares, ao praticar-se uma DP, ingerem-se menores quantidades de sódio e consomem-se mais frutas e vegetais, assim como se melhora os parâmetros lipídicos. Por este motivo, ou por outros ainda desconhecidos, as doenças cardiovasculares parecem estar praticamente ausentes nas populações que praticam uma dieta concordante com a DP. O potencial para a redução da massa gorda por parte da DP

ficou patente ao longo dos diversos estudos abordados neste trabalho. A perda de peso é transversal à maioria dos estudos que avaliaram os efeitos da DP. Conquanto a perda de peso estar bem documentada, a capacidade desta dieta a longo prazo promover uma redução ou manutenção ponderal sustentada está por provar. Sabe-se que dietas muito ricas em proteínas têm uma menor adesão e são difíceis de manter, o que poderá explicar os resultados menos animadores a longo prazo.

Para além das patologias e comorbilidades mencionadas, outras doenças podem beneficiar da DP e que não foram abordadas neste trabalho devido à extensão pretendida. Desde a década de vinte do século passado que a dieta cetogénica, uma dieta pobre em glícidos, à semelhança da DP, é utilizada para o tratamento de crises epiléticas refratárias em idades pediátricas [128]. Nos últimos anos têm sido publicados alguns artigos que associam a DP a menor incidência de adenomas colorectais [129]. Adicionalmente, alguns dados apontam para os benefícios da DP na prevenção das doenças inflamatórias intestinais e na doença celíaca. Estas e outras aplicações deverão emergir nos próximos anos, à medida que mais trabalhos de investigação acerca dos padrões alimentares e da busca pela dieta mais fisiológica vão sendo desenvolvidos.

## Referências Bibliográficas

- [1] S. Boyd Eaton, B. I. Strassman, R. M. Nesse, J. V Neel, P. W. Ewald, G. C. Williams, E B Alan Weder, S. B. Eaton III, S. Lindeberg, M. J. Konner, I. Mysterud, and L. Cordain, “Review: Evolutionary Health Promotion,” *Prev. Med. (Baltim).*, vol. 34, no. 2, pp. 109–118, 2002.
- [2] S. Lindeberg, L. Cordain, and S. B. Eaton, “Biological and Clinical Potential of a Palaeolithic Diet,” *J. Nutr. Environ. Med.*, vol. 13, no. 3, pp. 149–160, 2003.
- [3] R. M. Nesse and G. C. Williams, *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Times Books, 1995.
- [4] S. B. Eaton and M. Konner, “Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 312, no. 5, pp. 283–9, 1985.
- [5] L. Cordain, S. B. Eaton, A. Sebastian, N. Mann, S. Lindeberg, B. a Watkins, and J. H. O. Keefe, “Origins and evolution of the Western diet : health implications for the 21st century,” *Am J Clin Nutr*, no. 81, pp. 341–354, 2005.
- [6] M. N. Cohen, *Health and the Rise of Civilization*. New Haven: Yale University Press, 1989.
- [7] J. Tooby and L. Cosmides, “The past explains the present,” *Ethol. Sociobiol.*, vol. 11, no. 4–5, pp. 375–424, Jul. 1990.
- [8] A. M. Hancock, G. Alkorta-Aranburu, D. B. Witonsky, and A. Di Rienzo, “Adaptations to new environments in humans: the role of subtle allele frequency shifts,” *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 365, no. 1552, pp. 2459–68, 2010.
- [9] M. Konner and S. B. Eaton, “Paleolithic Nutrition: Twenty-Five Years Later,” *Nutr. Clin. Pract.*, vol. 25, no. 6, pp. 594–602, 2010.
- [10] J. M. Gaziano and J. E. Manson, “Diet and heart disease. The role of fat, alcohol, and antioxidants,” *Cardiol. Clin.*, vol. 14, no. 1, pp. 69–83, Feb. 1996.
- [11] G. A. Colditz, W. C. Willett, A. Rotnitzky, and J. E. Manson, “Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 7, pp. 481–486, 1995.
- [12] J. E. Manson, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, W. C. Willett, B. Rosner, C. H. Hennekens, F. E. Speizer, E. B. Rimm, and A. S. Krolewski, “Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women,” *Lancet*, vol. 338, no. 8770, pp. 774–778, 1991.
- [13] T. J. Key, N. E. Allen, E. A. Spencer, and R. C. Travis, “The effect of diet on risk of cancer,” *Lancet*, vol. 360, no. 9336, pp. 861–868, 2002.
- [14] A. Walker and R. E. Leakey, *The Nariokotome Homo Erectus Skeleton*. Harvard University Press, 1993.
- [15] M. B. Roberts, C. B. Stringer, and S. A. Parfitt, “A hominid tibia from Middle Pleistocene sediments at Boxgrove, UK,” *Nature*, vol. 369, no. 6478, pp. 311–313, May 1994.

- [16] R. MacNeish, *The prehistory of the Tehuacan Valley*. Austin, Texas: University of Texas Press, 1967.
- [17] H. Ledger, "Body composition as a basis for comparative study of some East African mammals," *Symp Zool Soc L.*, vol. 21, pp. 289–310, 1968.
- [18] E. Karmas and R. S. Harris, Eds., *Nutritional Evaluation of Food Processing*, 2nd ed. Westport: Springer Netherlands, 1975.
- [19] M. A. Crawford, "Fatty-acid Ratios in Free-living and Domestic Animals. Possible Implications for Atheroma," *Lancet*, pp. 1329–1333, 1968.
- [20] M. A. Crawford, M. M. Gale, and M. H. Woodford, "Linoleic Acid and Linolenic Acid Elongation Products in Muscle Tissue of Syncerus Caffer and Other Ruminant Species," *Biochem. J.*, vol. 115, no. 1, p. 25-, 1969.
- [21] J. Dyerberg, H. O. Bag, and E. Stoffersen, "Eicosapentaenoic Acid and Prevention of Thrombosis and Atherosclerosis?," *Lancet*, vol. 312, no. 8081, pp. 117–119, 1978.
- [22] R. Lee and I. Devore, *What Hunters do for a living or how to makeout on scarce resources.*, Man de Hun. Chicago: Aldine, 1968.
- [23] A. Ströhle and A. Hahn, "Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: Results from an ethnographic analysis," *Nutr. Res.*, vol. 31, no. 6, pp. 429–435, 2011.
- [24] C. Panter-Brick, R. H. Layton, and P. Rowley-Conwy, *Hunter-gatherers: an interdisciplinary perspective*, vol. 65, no. 1. 2001.
- [25] L. Cordain, S. Eaton, J. B. Miller, N. Mann, and K. Hill, "The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 56, pp. 42–52, 2002.
- [26] S. B. Eaton, S. B. Eaton, and M. J. Konner, "Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 51, no. 4, pp. 207–216, 1997.
- [27] A. R. Skov, S. Toubro, B. Rønn, L. Holm, and A. Astrup, "Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity," *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 23, no. 5, pp. 528–36, May 1999.
- [28] C. S. Johnston, C. S. Day, and P. D. Swan, "Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women," *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 21, no. 1, pp. 55–61, Feb. 2002.
- [29] World Health Organization, "Global Report on Diabetes," vol. 978, p. 88, 2016.
- [30] World Health Organization-Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva., "Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus," *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. pp. 1–59, 1999.

- [31] Centers for Disease Control and Prevention, “National Diabetes Statistics Report, 2014 Estimates of Diabetes and Its Burden in the Epidemiologic estimation methods,” *US Dep. Heal. Hum. Serv.*, pp. 2009–2012, 2014.
- [32] H. E. & U. M. Tuomilehto J., Indstrom J., Eriksson J., Valle T., “Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 18, pp. 1343–1350, 2001.
- [33] D. P. P. R. Group, “The Diabetes Prevention Program: Description of lifestyle intervention,” *Diabetes Care*, vol. 25, no. 12, pp. 2165–2171, 2002.
- [34] N. D. D. P. P. R. G. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin,” *N Engl J Med*, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, 2006.
- [35] A. H. Mokdad, E. S. Ford, B. A. Bowman, D. E. Nelson, M. M. Engelgau, F. Vinicor, and J. S. Marks, “Diabetes trends in the U.S.: 1990 - 1998,” *Diabetes Care*, vol. 23, no. 9, pp. 1278–1283, 2000.
- [36] R. R. Wing, “Long-term Effects of Modest Weight Loss in Type II Diabetic Patients,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 147, no. 10, p. 1749, 1987.
- [37] D. E. Kelley, R. Wing, C. Buonocore, J. Sturis, K. Polonsky, and M. Fitzsimmons, “Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus.,” *Relat. Eff. Calor. Restrict. Weight loss noninsulin-dependent diabetes mellitus.*, vol. 77, no. 5, p. 12871293, 1993.
- [38] C. Maggio and X. Pi-Sunyer, “The Prevention and Treatment of Obesity. Application to type 2 diabetes,” *Diabetes Care J.*, vol. 20, no. 11, pp. 1744–1766, 1997.
- [39] R. F. Hamman, R. R. Wing, S. L. Edelstein, J. M. Lachin, G. a Bray, L. Delahanty, M. Hoskin, A. M. Kriska, E. J. Mayer-Davis, X. Pi-Sunyer, J. Regensteriner, B. Venditti, J. Wylie-Rosett, and Diabetes Prevention Program Research Group, “Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 9, pp. 2102–2107, 2006.
- [40] American Diabetes Association (ADA), “Standards of Medical Care in Diabetes - 2016,” *Diabetes Care J.*, vol. 39, no. 1, pp. 386–390, 2016.
- [41] M. L. Wheeler, S. a. Dunbar, L. M. Jaacks, W. Karmally, E. J. Mayer-Davis, J. Wylie-Rosett, and W. S. Yancy, “Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: A systematic review of the literature, 2010,” *Diabetes Care*, vol. 35, no. 2, pp. 434–445, 2012.
- [42] L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker, C. Berne, F. Cosentino, N. Danchin, C. Deaton, J. Escaned, H. P. Hammes, H. Huikuri, M. Marre, N. Marx, L. Mellbin, and . et Al, “ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD,” *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 39, pp. 3035–3087, 2013.
- [43] L. Nield, H. Moore, L. Hooper, K. Cruickshank, A. Vyas, V. Whittaker, and S.

- Cd, "Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, pp. 1–82, 2009.
- [44] G. Boden and K. Sargrad, "Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes," *Ann. Intern. Med.*, no. 142, pp. 403–412, 2005.
- [45] J. V. Nielsen, E. Jönsson, and A. Ivarsson, "A Low Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: Clinical Experience -A Brief Report," *Ups. J. Med. Sci.*, vol. 110, no. 3, pp. 267–73, 2005.
- [46] S. Lindeberg, T. Jönsson, Y. Granfeldt, E. Borgstrand, J. Soffman, K. Sjöström, and B. Åhrén, "A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease," *Diabetologia*, vol. 50, no. 9, pp. 1795–1807, 2007.
- [47] C. Nielson, "Blood Glucose and Coronary Artery Disease in Nondiabetic Patients," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 5, pp. 998–1001, 2006.
- [48] E. J. Brunner, M. J. Shipley, D. R. Witte, J. H. Fuller, and M. G. Marmot, "Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall study," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 1, pp. 26–31, 2006.
- [49] K. Yamaoka and T. Tango, "Efficacy of Lifestyle Education to Prevent Type 2 Diabetes A meta-analysis of randomized controlled trials," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 11, pp. 2780–2786, 2005.
- [50] L. a Frassetto, M. Schloetter, M. Mietus-Synder, R. C. Morris, and A. Sebastian, "Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet," *J. Clin. Nutr.*, vol. 63, no. 8, pp. 947–955, 2009.
- [51] T. Jonsson, Y. Granfeldt, B. Åhren, U.-C. C. Branell, G. Pålsson, A. Hansson, M. Soderstrom, S. Lindeberg, T. Jönsson, Y. Granfeldt, B. Åhrén, U.-C. C. Branell, G. Pålsson, A. Hansson, M. Söderström, and S. Lindeberg, "Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study," *Cardiovasc Diabetol*, vol. 8, p. 35, 2009.
- [52] T. Jönsson, Y. Granfeldt, S. Lindeberg, and A.-C. Hallberg, "Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes," *Nutr. J.*, vol. 12, p. 105, 2013.
- [53] D. S. Weigle, P. A. Breen, C. C. Matthys, H. S. Callahan, K. E. Meeuws, V. R. Burden, and J. Q. Purnell, "A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, no. 1, pp. 41–48, 2005.
- [54] B. Rolls, "The relationship between dietary energy density and energy intake," *Physiol Behav*, vol. 97, no. 5, pp. 609–615, 2009.
- [55] U. Masharani, P. Sherchan, M. Schloetter, S. Stratford, A. Xiao, A. Sebastian, M. Nolte Kennedy, and L. Frassetto, "Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, pp. 1–5, 2015.

- [56] F. H. Mattson and S. M. Grundy, "Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man," *J. Lipid Res.*, vol. 26, pp. 194–202, 1985.
- [57] T. Otten, Julia, Stomby, Andreas, Waling, Maria, Isaksson, Andreas, Tellstrom, Anna, Lundin-Olsson, Lillemor, Brage, Soren, Ryberg, Mats, Svensson, Michael, Olsson, "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. Metab. Res. Rev.*, vol. 32, no. 30, pp. 13–23, 2016.
- [58] I. W. Campbell and H. C. S. Howlett, "Worldwide Experience of Metformin as an Effective Glucose-lowering Agent: A Meta-analysis," *Diabetes. Metab. Rev.*, vol. 11, no. 1 S, pp. S57–S62, 1995.
- [59] I. M. Stratton, "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study," *Bmj*, vol. 321, no. 7258, pp. 405–412, 2000.
- [60] S. Söderberg, B. Ahrén, J. H. Jansson, O. Johnson, G. Hallmans, K. Asplund, and T. Olsson, "Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction," *J. Intern. Med.*, vol. 246, no. 4, pp. 409–418, 1999.
- [61] M. Fontes-Villalba, T. Jönsson, Y. Granfeldt, L. A. Frassetto, J. Sundquist, K. Sundquist, P. Carrera-Bastos, M. Fika-Hernández, Ó. Picazo, and S. Lindeberg, "A healthy diet with and without cereal grains and dairy products in patients with type 2 diabetes: study protocol for a random-order cross-over pilot study - Alimentation and Diabetes in Lanzarote -ADILAN," *Trials*, vol. 15, no. 2, 2014.
- [62] H. F. J. Bligh, I. F. Godsland, G. Frost, K. J. Hunter, P. Murray, K. MacAulay, D. Hyliands, D. C. S. Talbot, J. Casey, T. P. J. Mulder, and M. J. Berry, "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," *Br. J. Nutr.*, vol. 113, no. 4, pp. 574–84, 2015.
- [63] R. L. Batterham, H. Heffron, S. Kapoor, J. E. Chivers, K. Chandarana, H. Herzog, C. W. Le Roux, E. L. Thomas, J. D. Bell, and D. J. Withers, "Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation," *Cell Metab.*, vol. 4, no. 3, pp. 223–233, 2006.
- [64] J. M. Wishart, M. Horowitz, H. A. Morris, K. L. Jones, and M. A. Nauck, "Relation between gastric emptying of glucose and plasma concentrations of glucagon-like peptide- 1," *Peptides*, vol. 19, no. 6, pp. 1049–1053, 1998.
- [65] A. H. Association, "Heart disease, stroke and research statistics at-a-glance," *AHA Website*, no. 1, pp. 1–5, 2016.
- [66] R. H. Eckel, J. M. Jakicic, J. D. Ard, J. M. De Jesus, N. Houston Miller, V. S. Hubbard, I. M. Lee, A. H. Lichtenstein, C. M. Loria, B. E. Millen, C. A. Nonas, F. M. Sacks, S. C. Smith, L. P. Svetkey, T. A. Wadden, and S. Z. Yanovski, "2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart

- Association task force on practice guidelines,” *Circulation*, vol. 129, no. 25 SUPPL. 1, 2014.
- [67] J. McGill H.C., C. A. McMahan, E. E. Herderick, G. T. Malcom, R. E. Tracy, and P. Jack, “Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. SUPPL., pp. 1307–1315, 2000.
- [68] D. Kritchevsky, “Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history,” *J. Nutr.*, vol. 125, no. 3 Suppl, pp. 589–593, 1995.
- [69] T. Wilson, R. Nicolosi, M. Marchello, and D. Kritchevsky, “Consumption of ground bison does not increase early atherosclerosis development in hypercholesterolemic hamsters,” *Nutr Res*, vol. 20, no. 5, pp. 707–719, 2000.
- [70] S. Lindeberg, P. Nilsson-Ehle, A. Terént, B. Vessby, and B. Scherstén, “Cardiovascular risk factors in a Melanesian population apparently free from stroke and ischaemic heart disease: the Kitava study,” *J. Intern. Med.*, vol. 236, no. 3, pp. 331–340, Sep. 1994.
- [71] S. Lindeberg, M. Eliasson, B. Lindahl, and B. Ahrén, “Low serum insulin in traditional Pacific islanders - The Kitava study,” *Metabolism.*, vol. 48, no. 10, pp. 1216–1219, 1999.
- [72] S. Lindeberg and B. Lundh, “Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island : a clinical study in Kitava,” *J. Intern. Med.*, no. 233, pp. 269–275, 1993.
- [73] P. Hutton, “Neurological disease in Uganda.,” *East Afr. Med. J.*, vol. 33, no. 6, pp. 209–23, Jun. 1956.
- [74] I. J. Perry and D. G. Beevers, “Salt intake and stroke: a possible direct effect,” *J. Hum. Hypertens.*, vol. 6, no. 1, pp. 23–5, Feb. 1992.
- [75] L. B. Goldstein, R. Adams, K. Becker, C. D. Furberg, P. B. Gorelick, G. Hademenos, M. Hill, G. Howard, V. J. Howard, B. Jacobs, S. R. Levine, L. Mosca, R. L. Sacco, D. G. Sherman, P. A. Wolf, and G. J. del Zoppo, “Primary Prevention of Ischemic Stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association,” *Stroke*, vol. 32, no. 1, pp. 280–299, 2001.
- [76] H. Iso, M. J. Stampfer, J. E. Manson, K. Rexrode, C. H. Hennekens, G. A. Colditz, F. E. Speizer, and W. C. Willett, “Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women,” *Stroke*, vol. 30, no. 9, pp. 1772–1779, 1999.
- [77] C. R. Gale, C. N. Martyn, P. D. Winter, and C. Cooper, “Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people,” *BMJ*, vol. 310, no. 6994, 1995.
- [78] W. J. Oliver, E. L. Cohen, and J. V Neel, “Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a ‘no-salt’ culture,” *Circulation*, vol. 52, no. 1, pp. 146–51, 1975.
- [79] A. S. Truswell, B. M. Kennelly, J. D. Hansen, and R. B. Lee, “Blood pressures of

- Kung bushmen in Northern Botswana,” *Am. Heart J.*, vol. 84, no. 1, pp. 5–12, Jul. 1972.
- [80] R. S. Spielman, S. S. Fajans, J. V Neel, S. Pek, J. C. Floyd, and W. J. Oliver, “Glucose tolerance in two unacculturated Indian tribes of Brazil,” *Diabetologia*, vol. 23, no. 2, pp. 90–3, Aug. 1982.
- [81] T. J. Merimee, D. L. Rimoin, and L. L. Cavalli-Sforza, “Metabolic studies in the African pygmy,” *J. Clin. Invest.*, vol. 51, no. 2, pp. 395–401, 1972.
- [82] B. Joffe and W. Jackson, “Metabolic responses to oral glucose in the Kalahari Bushmen,” *Br. Med. J.*, vol. 4, pp. 206–208, 1971.
- [83] A. S. Truswell and J. I. Mann, “Epidemiology of serum lipids in Southern Africa,” *Atherosclerosis*, vol. 16, no. 1, pp. 15–29, 1972.
- [84] I. A. Prior, F. Davidson, C. E. Salmond, and Z. Czochanska, “Cholesterol, coconuts, and diet on Polynesian atolls: A natural experiment: The Pukapuka and Tokelau Island studies,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 34, no. 8, pp. 1552–1561, 1981.
- [85] M. Osterdahl, T. Kocturk, A. Koochek, and P. E. Wändell, “Effects of a short-term intervention with a paleolithic diet in healthy volunteers,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, no. 5, pp. 682–685, 2008.
- [86] P. Meneton, X. Jeunemaitre, H. E. de Wardener, and G. A. MacGregor, “Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases,” *Physiol. Rev.*, vol. 85, no. 2, pp. 679–715, 2005.
- [87] P. M. Suter, C. Sierro, and W. Vetter, “Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension,” *Nutr Clin Care*, vol. 5, no. 1, pp. 9–19, 2002.
- [88] R. L. Pastore, J. T. Brooks, and J. W. Carbone, “Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations,” *Nutr. Res.*, vol. 35, no. 6, pp. 474–479, 2015.
- [89] A. H. Lichtenstein, L. J. Appel, M. Brands, M. Carnethon, S. Daniels, H. A. Franch, B. Franklin, P. Kris-Etherton, W. S. Harris, B. Howard, N. Karanja, M. Lefevre, L. Rudel, F. Sacks, L. Van Horn, M. Winston, and J. Wylie-Rosett, “Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American heart association nutrition committee,” *Circulation*, vol. 114, no. 1, pp. 82–96, 2006.
- [90] J. D. Cohen, E. A. Brinton, M. K. Ito, and T. A. Jacobson, “Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users,” *J. Clin. Lipidol.*, vol. 6, no. 3, pp. 208–215, 2012.
- [91] S. Kodama, K. Saito, S. Tanaka, M. Maki, Y. Yachi, M. Sato, A. Sugawara, K. Totsuka, H. Shimano, Y. Ohashi, N. Yamada, and H. Sone, “Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. 5, pp. 959–965, 2009.
- [92] A. J. Sinclair, L. Johnson, K. O’Dea, and R. T. Holman, “Diets rich in lean beef

- increase arachidonic acid and long-chain omega 3 polyunsaturated fatty acid levels in plasma phospholipids,” *Lipids*, vol. 29, no. 5, pp. 337–43, May 1994.
- [93] R. S. Kuipers, M. F. Luxwolda, D. A. J. Dijck-Brouwer, S. B. Eaton, M. A. Crawford, L. Cordain, F. A. J. Muskiet, D. A. Janneke Dijck-Brouwer, S. B. Eaton, M. A. Crawford, L. Cordain, and F. A. J. Muskiet, “Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet,” *Br. J. Nutr.*, vol. 104, no. 11, pp. 1666–87, Dec. 2010.
- [94] C. L. Ogden, M. D. Carroll, C. D. Fryar, and K. M. Flegal, “Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014.,” *NCHS Data Brief*, no. 219, pp. 1–8, 2015.
- [95] S. Gallus, A. Lugo, B. Murisic, C. Bosetti, P. Boffetta, and C. La Vecchia, “Overweight and obesity in 16 European countries,” *Eur. J. Nutr.*, vol. 54, no. 5, pp. 679–689, Aug. 2015.
- [96] E. A. Finkelstein, J. G. Trogon, J. W. Cohen, and W. Dietz, “Annual medical spending attributable to obesity: Payer- and service-specific estimates,” *Health Aff.*, vol. 28, no. 5, 2009.
- [97] J. M. Poti, K. J. Duffey, and B. M. Popkin, “The association of fast food consumption with poor dietary outcomes and obesity among children: Is it the fast food or the remainder of the diet?,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, no. 1, pp. 162–171, 2014.
- [98] A. Medina-Remón, R. Kirwan, R. M. Lamuela-Raventós, and R. Estruch, “Dietary Patterns and the Risk of Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Diseases, Asthma, and Mental Health Problems,” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 8398, no. May, 2016.
- [99] K. M. Rexrode, V. J. Carey, C. H. Hennekens, E. E. Walters, G. a Colditz, M. J. Stampfer, W. C. Willett, and J. E. Manson, “Abdominal adiposity and coronary heart disease in women,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 280, no. 21, pp. 1843–8, 1998.
- [100] A. Makris and G. Foster, “Dietary Approaches to the Treatment of Obesity,” *Psychiatr. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 4, pp. 813–827, 2012.
- [101] C. Mellberg, S. Sandberg, M. Ryberg, M. Eriksson, S. Brage, C. Larsson, T. Olsson, and B. Lindahl, “Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 68, no. 3, pp. 350–7, 2014.
- [102] M. L. Dansinger, J. A. Gleason, J. L. Griffith, H. P. Selker, and E. J. Schaefer, “Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial,” *JAMA*, vol. 293, no. 1, pp. 43–53, Jan. 2005.
- [103] P. M. Clifton, J. B. Keogh, and M. Noakes, “Long-term effects of a high-protein weight-loss diet,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 1, pp. 23–29, 2008.
- [104] K. a McAuley, K. J. Smith, R. W. Taylor, R. T. McLay, S. M. Williams, J. I. Mann, and . et Al, “Long-term effects of popular dietary approaches on weight loss and features of insulin resistance,” *Int. J. Obes.*, vol. 30, no. 2, pp. 342–349,

2006.

- [105] H. Pontzer, D. A. Raichlen, B. M. Wood, A. Z. P. Mabulla, S. B. Racette, and F. W. Marlowe, “Hunter-gatherer energetics and human obesity,” *PLoS One*, vol. 7, no. 7, pp. 1–8, 2012.
- [106] J.-P. Chaput, L. Klingenberg, M. Rosenkilde, J.-A. Gilbert, A. Tremblay, and A. Sjödin, “Physical Activity Plays an Important Role in Body Weight Regulation,” *J. Obes.*, pp. 0–11, 2011.
- [107] A. Sebastian, S. Harris, J. Ottaway, and K. Todd, “Improved Mineral Balance And Skeletal Metabolism in Postmenopausal Women Treated With Potassium Bicarbonate,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 25, pp. 1776–1781, 1994.
- [108] B. F. Palmer and D. J. Clegg, “Achieving the Benefits of a High-Potassium, Paleolithic Diet, Without the Toxicity,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 91, no. 4, pp. 496–508, 2016.
- [109] Food and Nutrition Board, *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. Washington: National Academy Press, 1989.
- [110] J. R. Hunt, S. K. Gallagher, L. K. Johnson, and G. I. Lykken, “High- versus low-meat diets: Effects on zinc absorption, iron status, and calcium, copper, iron, magnesium, manganese, nitrogen, phosphorus, and zinc balance in postmenopausal women,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 62, no. 3, pp. 621–632, 1995.
- [111] J. Bonjour, “Protein Intake and Bone Health,” *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, vol. 81, no. 23, pp. 134–142, Mar. 2011.
- [112] R. P. Heaney and D. K. Layman, “Amount and type of protein influences bone health,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 5, pp. 1567–1570, 2008.
- [113] S. Eaton and D. Nelson, “Calcium in evolutionary perspective,” *Am J Clin Nutr*, vol. 54, no. 1, pp. 281–287, 1991.
- [114] S. Lindeberg, “Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of western disease,” *Am. J. Hum. Biol.*, vol. 24, no. 2, pp. 110–115, 2012.
- [115] M. Metzgar, T. C. Rideout, M. Fontes-Villalba, and R. S. Kuipers, “The feasibility of a Paleolithic diet for low-income consumers,” *Nutr. Res.*, vol. 31, no. 6, pp. 444–451, 2011.
- [116] B. M. Wolfe, “Potential role of raising dietary protein intake for reducing risk of atherosclerosis,” *Can. J. Cardiol.*, vol. 11 Suppl G, p. 127G–131G, 1995.
- [117] S. Y. Foo, E. R. Heller, J. Wykrzykowska, C. J. Sullivan, J. J. Manning-Tobin, K. J. Moore, R. E. Gerszten, and A. Rosenzweig, “Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, no. 36, p. , 2009.
- [118] B. Brenner, T. Meyer, and T. Hostetter, “Dietary protein and the progression of renal disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 307, no. 11, pp. 652–659, 1982.
- [119] C. C. Metges and C. A. Barth, “Metabolic consequences of a high dietary-protein

- intake in adulthood: assessment of the available evidence,” *J. Nutr.*, vol. 130, no. 4, pp. 886–9, Apr. 2000.
- [120] W. F. Martin, L. E. Armstrong, and N. R. Rodriguez, “Dietary protein intake and renal function,” *Nutr. Metab. (Lond.)*, vol. 2, no. 1, p. 25, 2005.
- [121] E. L. Knight, M. J. Stampfer, S. E. Hankinson, D. Spiegelman, and G. C. Curhan, “The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency,” *Ann Intern Med*, vol. 138, no. 6, pp. 460–467, 2003.
- [122] K. P. Conrad, J. Novak, L. A. Danielson, L. J. Kerchner, and A. Jeyabalan, “Mechanisms of Renal Vasodilation and Hyperfiltration During Pregnancy: Current Perspectives and Potential Implications for Preeclampsia,” *Endothelium*, vol. 12, no. 1–2, pp. 57–62, Jan. 2005.
- [123] K. Sugaya, Y. Ogawa, T. Hatano, Y. Koyama, T. Miyazato, A. Naito, H. Yonou, and H. Kagawa, “Compensatory renal hypertrophy and changes of renal function following nephrectomy,” *Hinyokika Kyo.*, vol. 46, no. 4, pp. 235–40, Apr. 2000.
- [124] B. M. Regazzoni, N. Genton, J. Pelet, A. Drukker, and J. P. Guignard, “Long-term followup of renal functional reserve capacity after unilateral nephrectomy in childhood,” *J. Urol.*, vol. 160, no. 3 Pt 1, pp. 844–8, Sep. 1998.
- [125] A. R. Skov, S. Toubro, J. Bülow, K. Krabbe, H. H. Parving, and A. Astrup, “Changes in renal function during weight loss induced by high vs low-protein low-fat diets in overweight subjects,” *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 23, no. 11, pp. 1170–7, Nov. 1999.
- [126] G. Boden, K. Sargrad, C. Homko, M. Mozzoli, and T. P. Stein, “Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 142, no. 6, pp. 403–11, Mar. 2005.
- [127] N. Kromann and A. Green, “Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974,” *Acta Med. Scand.*, vol. 208, no. 5, pp. 401–6, 1980.
- [128] A. M. F. Ramos, “Eficácia da Dieta Cetogênica no Tratamento da Epilepsia Refratária em Crianças e em Adolescentes,” *Rev. Neurociências*, vol. 9, no. 3, pp. 127–131, 2001.
- [129] K. A. Whalen, M. McCullough, W. D. Flanders, T. J. Hartman, S. Judd, and R. M. Bostick, “Paleolithic and mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 180, no. 11, pp. 1088–1097, 2014.