

Búsqueda de la evidencia científica de la “paleodieta”

Zhiyang Zhuang¹, María del Pilar Montero López¹

¹Comisión docente de Antropología Física, Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid

Corresponding Author: pilar.montero@uam.es

RESUMEN

En las dos últimas décadas la denominada dieta “paleolítica” ha atraído mucho la atención tanto de científicos como de población en general, debido a sus supuestos beneficios para la salud. Sus defensores creen que el desajuste entre nuestra dieta moderna y nuestro genoma paleolítico juega un papel importante en enfermedades crónicas como la diabetes y la obesidad. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la evidencia científica sobre la dieta “paleolítica” propuesta por Loren Cordain en 2002. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed considerando tres grandes temáticas: la investigación sobre la nutrición paleolítica, la adaptación genética a la alimentación y el posible beneficio de la paleodieta para la salud humana. Se utilizaron los términos MeSH, Diet, Paleolithic y Humans. De los 224 artículos publicados entre 2002 y 2022 que se encontraron, 86 cumplieron los criterios de inclusión y fueron utilizados en el análisis. La conclusión más clara de esta revisión fue que no existe un único patrón de alimentación en las poblaciones humanas del Paleolítico que corresponda al término de “paleodieta” propuesto por Loren Cordain. Aunque en algunos ensayos clínicos la llamada “paleodieta” se asocia con beneficios para la salud y la prevención y control de las enfermedades crónicas, la evidencia científica es limitada.

Palabras clave:

Dieta “paleolítica”
Dieta de los cazadores-recolectores
Salud
Discordancia evolutiva
Revisión sistemática

ABSTRACT

In recent years, the Paleolithic diet has attracted public attention due to its purported health benefits. Its proponents believe that the mismatch between our modern diet and our paleolithic genome plays a role in chronic diseases like diabetes and obesity. This paper aims to systematically review the scientific evidence of the paleolithic diet proposed by Loren Cordain. The literature search is carried out in PubMed and from three points: the investigation of Paleolithic nutrition, genetic adaptation to food patterns and the effectiveness of the paleo diet on human health. Two hundred and twenty-four articles published between 2002 and 2022 were found. Of these, 86 met the inclusion criteria and were reviewed. The main conclusion of this review is that the Paleo Diet model proposed by Loren Cordain is not the actual diet during Paleolithic period. Although some clinical trials have shown it benefits health and the chronic diseases prevention and control, this scientific evidence is limited. More research is needed before Paleolithic nutrition is recommended in future guidelines.

Keywords:

Paleolithic diet
Hunter-gatherer diet
Health
Evolutionary discordance
Systematic review.

Recibido: 19-01-2024

Aceptado: 06-02-2024

Introducción

En la actualidad supone un desafío encontrar un equilibrio entre la salud humana y la dieta. El término dieta incluye no solo el tipo de alimentación, sino también los patrones de actividad física. La dieta humana ha variado muchísimo desde la aparición de nuestra especie; un cambio muy importante en la alimentación empezó a producirse con el paso de la caza-recolección a la agricultura durante la revolución del Neolítico (Svizzero, 2017). En las últimas décadas se ha ido produciendo una mecanización de las tareas cotidianas y laborales y por tanto del gasto energético. El desequilibrio entre la energía obtenida con los alimentos y el consumo de energía en la actividad física cotidiana está en la base de gran parte de los problemas de salud en las sociedades humanas actuales (Garland et al., 2011). El interés por dietas que puedan ayudar a resolver estos problemas es cada vez mayor. En los últimos años se ha observado una tendencia que sugiere adoptar la conocida “dieta paleolítica” (PD) para pacientes con enfermedades autoinmunes y personas que desean perder peso (Stanton, 2014; Patel y Suleria, 2017). Aunque múltiples estudios científicos la avalan, este tipo de dieta carece de una definición científica exacta.

Según la Clínica Mayo (2021), la dieta paleolítica (PD), también conocida por “paleodiet”, “dieta paleo” y “dieta de cazador-recolector”, se define como un plan dietético basado en alimentos similares a los que podrían haber consumido los homínidos y los humanos durante el Paleolítico, desde hace aproximadamente 2,5 millones a 10 mil años. En los años setenta y ochenta del siglo XX varios autores fueron pioneros en profundizar acerca del concepto nutricional de la paleodiet, pero fue Loren Cordain quien, en 2002, puso sobre la mesa la PD en el mundo occidental. En el presente trabajo se entenderá como “paleodiet” la definición propuesta por Loren Cordain que, en su libro “The Paleo Diet” (2002), describe así lo que consumían nuestros antepasados humanos en el Paleolítico: *No consumían productos lácteos. No comían cereales prácticamente nunca. No salaban ni añadían sal a los alimentos. El único azúcar refinado que consumían era la miel. La carne magra de animales salvajes dominaba la dieta. Prácticamente*

todos los carbohidratos que comían provenían de frutas y verduras silvestres no feculentas. Las principales grasas de la dieta paleolítica eran monoinsaturadas, poliinsaturadas y omega-3.

Los seguidores de la PD afirman que los humanos actuales no estamos adaptados genéticamente al modelo de alimentación que surgió a partir de la Revolución del Neolítico (hace unos 10.000 años) basado en un sistema de producción de alimentos a partir de la agricultura y posteriormente la ganadería. Con dicho sistema se añadieron cereales, legumbres y lácteos, como alimentos básicos en la dieta humana. En este sentido, dicho cambio superó la capacidad adaptativa humana, ya que nuestro genoma ha variado muy poco desde el Neolítico. El objetivo de la paleodiet consiste en regresar a un patrón de alimentación más similar al de los humanos del Paleolítico, con el fin de prevenir posibles patologías asociadas a la alimentación.

Dudas sobre la paleodiet

La reconstrucción científica del patrón alimenticio de nuestros antepasados es un trabajo complejo. Cabe destacar que, a lo largo de la historia, los procesos migratorios condujeron a los seres humanos a lugares con condiciones naturales muy diferentes donde tuvieron que adoptar nuevos patrones alimenticios (Luca et al., 2010). Por ello se puede concluir que no existió una única dieta paleolítica. Debido a esto, la dieta prehistórica propuesta por Cordain (2002) hace casi cuatro décadas podría estar sesgada por el hecho de que la elección de alimentos por parte de las poblaciones del Paleolítico dependía de las condiciones geográficas, el clima, la caza, la disponibilidad de especies animales y vegetales, etc., es decir, de su modo de vida.

Por otro lado, la antropología genética señala que el ADN humano ha cambiado menos del 0,02% en 40.000 años (Ayala y Escalante, 1996); por lo tanto la genética de las poblaciones del Paleolítico sería a grandes rasgos prácticamente idéntica a la nuestra. Esto podría plantearnos varias preguntas: 1) ¿Existe variación genética asociada al cambio en la alimentación a lo largo de la historia evolutiva humana? 2) ¿Está o no implicado en ello ese 0,02% del genoma? 3) El tercer punto de discusión sería la relación entre la dieta paleo y la salud humana, o entre la dieta paleo y

las enfermedades crónicas, ¿es esta dieta realmente beneficiosa para nuestra salud?

El punto de partida de esta investigación trata de discernir si la llamada dieta paleolítica, cuya popularidad ha aumentado en los últimos años, juega un papel importante en el estado de salud de las poblaciones humanas. Los libros que abordan este plan dietético son muy vendidos y leídos, pero es importante conocer si hay evidencias científicas suficientes para afirmar que la dieta paleo es beneficiosa para nuestra salud. Por lo tanto, este trabajo tiene el objetivo de revisar las publicaciones a favor y en contra de la dieta paleo en la disciplina de la antropología física, la biología, la nutrición y la medicina, con una perspectiva evolutiva.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados entre 2002 y 2022 (última fecha consultada 01/05/2022), tanto de trabajos escritos y publicados en inglés como en español y cuyos registros presentaran resumen. Se establece el año 2002 como el inicio de la búsqueda ya que el libro de Cordain, “The Paleo Diet”, fue publicado en este año y desde ese momento surgen las discusiones más importantes. La presente investigación incorporó estudios a favor y en contra de la teoría de la dieta paleo y sus beneficios sobre la salud, y trabajos vinculados a la adaptación genética y la dieta.

Para la revisión bibliográfica se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) empleados para indexar artículos en PubMed. Se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura científica en esta base de datos, que se limitaron a publicaciones en inglés y español. Las palabras clave utilizadas fueron, Diet, Paleolithic y Humans, “paleolithic diet” y “evidence” combinadas con los ‘booleanos’ que se describen en la Tabla 1.

Los criterios de inclusión y exclusión y los pasos seguidos en la búsqueda se recogen en la Figura 1; se eliminaron los estudios duplicados y se analizaron los títulos y los resúmenes teniendo en cuenta los criterios de exclusión. El proceso de selección y catalogación de los estudios constó de tres etapas o “filtros”. Primero, y después de la lectura del título y el resumen, se seleccionaron artículos sobre la dieta paleolítica y se seleccionaron como “resultados primarios”. En segundo lugar, se evaluaron y se seleccionaron de forma independiente, analizando la

pertinencia de su inclusión de acuerdo a los objetivos planteados. En el tercer paso se eliminaron los duplicados, y se excluyeron publicaciones que no se ajustaban a los objetivos planteados en el trabajo obteniendo así los “resultados seleccionados”. Por último, se realizó la recuperación del texto completo de cada artículo, principalmente a través de la biblioteca de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Para revisar globalmente los mismos elementos de todas las lecturas y poder compararlas se realizó un protocolo de recogida de datos que resume las informaciones principales del estudio incluyendo los autores, el año, la revista y las conclusiones.

Tabla 1. Bases de datos y ecuación de búsqueda empleadas

Base de datos	Descriptor y ecuación de búsqueda
PubMed	“Paleolithic diet” AND “Evidence” “Paleolithic diet” AND “Risk” “Paleolithic diet” AND “Problem” “Paleolithic” AND “Diet” AND “Health” “Genetic adaptation” AND “dietary change” AND “human evolution” MeSH terms: Diet, Paleolithic; Humans

Resultados

Los resultados de los artículos obtenidos en la búsqueda realizada en PubMed según los cinco grupos de palabras clave, y limitando previamente la fecha del 1 de enero de 2002 al 1 de mayo de 2022 con “paleolithic diet” y “evidence”, se recogen en la Figura 1. Después de eliminar los artículos duplicados y excluir los artículos que se desvían del tema o se repiten, se obtuvieron 86 artículos científicos. Se realizó el análisis de resultados según las siguientes clasificaciones de temas: Estudios sobre PD y la evolución humana; genética y evolución de la dieta; eficacia de la PD en las enfermedades; la PD y la salud; opiniones sobre la PD; comparación de PD con otras dietas.

Los estudios de la dieta paleolítica y la evolución humana

En la actualidad el análisis de la dieta humana paleolítica se lleva a cabo a través del estudio de la

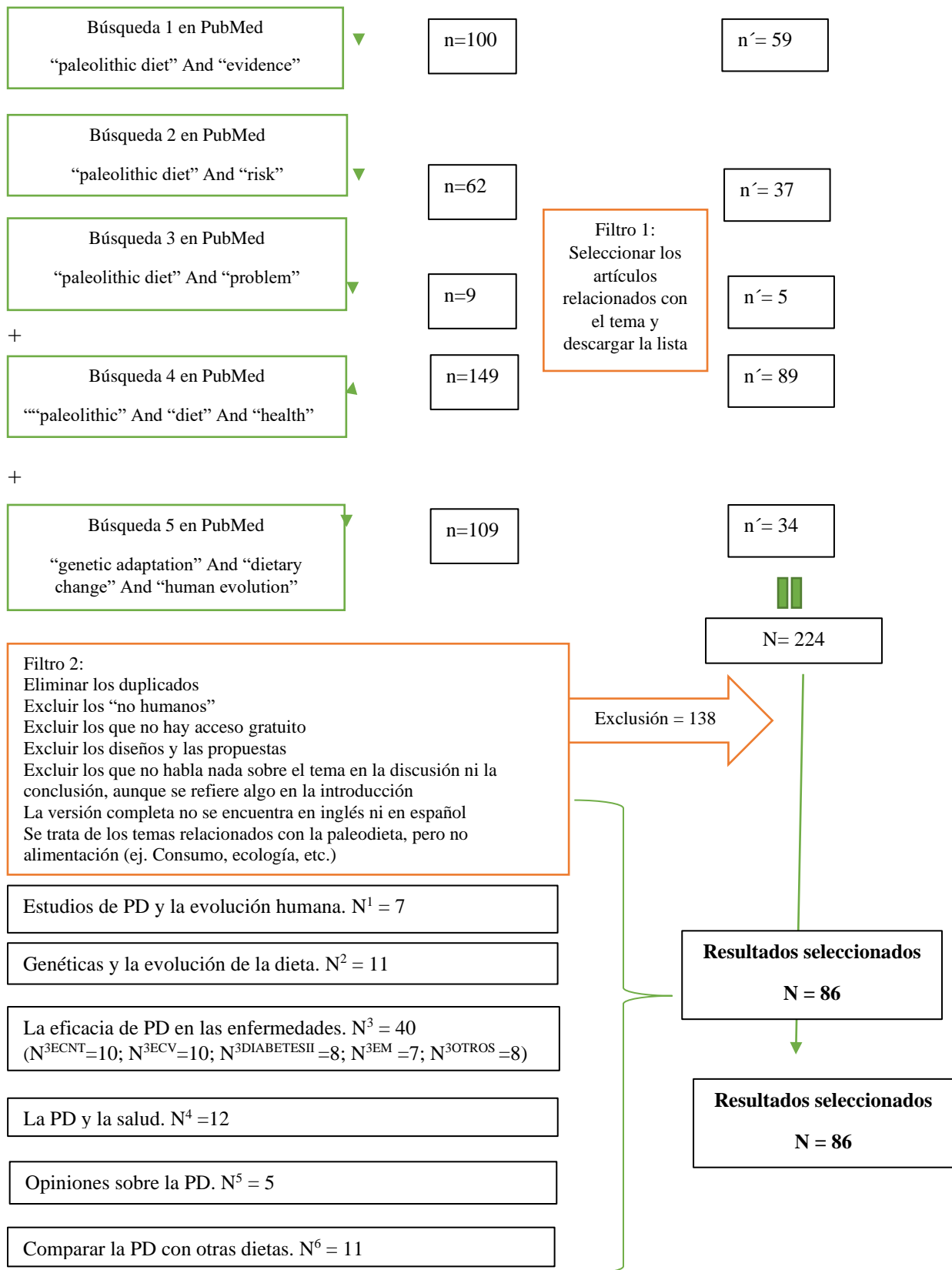


Figura 1. Esquema de los criterios de búsqueda, criterios de inclusión/exclusión y los artículos seleccionados para la revisión.

química ósea, el microdesgaste dental y los restos zooarqueológicos y arqueobotánicos (Richards y Trinkaus, 2009; Hardy et al., 2022). La percepción generalizada es que los neandertales, junto con otras especies de homínidos del Paleolítico, eran predominantemente carnívoros con un consumo muy bajo de plantas (Conard, 2006; Ben-Dor et al., 2011). Las proporciones elevadas de isótopos de nitrógeno en el colágeno óseo neandertal es la base de esta conclusión (Richards et al., 2000; Bocherens et al., 2005; Bocherens, 2011; Jaouen et al., 2019). La falta de evidencia acerca del consumo de plantas (Richards et al., 2000) ha llevado a algunos autores a la conclusión de que la dieta paleolítica presentaba una carencia en hidratos de carbono (Hardy et al., 2022). Sin embargo, una dieta compuesta únicamente por productos animales no es factible y puede conducir a una incapacidad para reproducirse con éxito, retraso en el crecimiento, y para realizar correctamente actividades de gran demanda energética como la caza (Speth, 2012; Hockett, 2012; Butterworth, Ellis y Wollstonecroft, 2016). Los tubérculos amiláceos se propusieron como un recurso clave en las primeras fases de la evolución humana. Probablemente una gran cantidad de plantas sin determinar hayan estado incluidas en la alimentación (Revedin et al., 2010).

En cuanto a la investigación arqueológica, se centra en una región definida y con una cantidad limitada de las evidencias arqueológicas, por lo que hay que conocer la posible diversidad entre diferentes zonas geográficas. En África la evolución, la migración y la especialización de diferentes poblaciones de homínidos continuaron durante 2 a 3 millones de años, viviendo en entornos distintos y adaptándose a diferentes tipos de dietas en función del ambiente (Sayre et al., 2013; James et al., 2019). Según los análisis etnográficos y arqueológicos, la latitud y los entornos ecológicos desempeñaron un papel importante en la composición de las dietas (Ströhle, Hahn y Sebastian, 2010a, 2010b). Las dietas de los cazadores-recolectores mostraron una variación sustancial en su contenido de carbohidratos (Ströhle y Hahn, 2011). Debido a que el registro arqueológico no proporciona evidencias suficientes para cuantificar la proporción de carne en la dieta paleolítica, los estudios sobre la contribución de las plantas en dicha dieta y su porcentaje de hidratos de carbono son cada vez más frecuentes, pero se requiere mucha más investigación.

Genética y la evolución de la dieta

Se encontraron 11 resultados sobre evidencia actual de adaptación genética relacionada con la dieta. Estudios recientes han revelado firmas genómicas de adaptaciones probablemente impulsadas por presiones relacionadas con la dieta (Balaresque, Ballereau y Jobling, 2007; Luca, Perry y Di Rienzo, 2010). Según diferentes autores, las adaptaciones a una dieta rica en almidón pueden haber jugado un papel importante durante la migración de los primeros homínidos de la selva tropical y los hábitats boscosos a la sabana, donde las fuentes de alimentos ricos en carbohidratos, como las raíces y los tubérculos, probablemente se convirtieron en un componente dietético importante, que pudieron incidir en cambios en las presiones evolutivas sobre el número de copias del gen de la amilasa salival (Coyne y Hoekstra, 2007; Perry et al., 2007; Luca, Perry y Di Rienzo, 2010). Se conocen genes relacionados con el metabolismo que constituyen adaptaciones dietéticas, como el AGXT, que codifica la enzima alanina aminotransferasa-glioxilato (Danpure, 1997; Segurel et al., 2010), el PLRP2, vinculado con la cantidad de carne en la dieta (Hancock et al., 2010), el MTRR relacionado con el consumo de cereales (Shaw et al., 2009; Hancock et al., 2010) o el CYP3A5, ligado a la disponibilidad de folato en los alimentos (Thompson et al., 2004, 2006).

Finch y Stanford (2004) estudiaron las adaptaciones genéticas al consumo de animales y concluyeron que el cambio en la dieta hacia un mayor consumo regular de carne magra en la evolución de los homínidos estuvo mediado por la selección de genes. Landini et al. (2020) indagaron sobre las adaptaciones genéticas en las dietas basadas en cereales. El arroz posee entre todos los cereales el mayor contenido de carbohidratos e índice glucémico, por lo que su frecuente ingesta puede llevar al desarrollo de enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina. Sin embargo, los patrones epidemiológicos de la diabetes tipo 2 y la obesidad difieren entre las poblaciones asiáticas que dependen del arroz como alimento básico, observándose una mayor prevalencia de diabetes y mayores niveles de adiposidad central en personas con ascendencia del sur de Asia que en las del este de Asia. Esto podría traducirse en una adaptación biológica por parte de las poblaciones de Asia oriental ante el consumo habitual de arroz durante mucho tiempo.

Otra evidencia actual de adaptación genética a la dieta se recoge también en el estudio de Babbitt et al. (2011). En la misma línea, se encuentran una serie de estudios sobre la identificación de firmas específicas de adaptación a cambios de la dieta en el genoma de los humanos modernos (Enattah et al., 2002; Perry et al., 2007; Kelley y Swanson, 2008). La conexión entre la dieta y la aparición de posibles rasgos adaptativos en los homínidos es de gran importancia para comprender la historia evolutiva humana, así como las consecuencias para la salud y la enfermedad de estas adaptaciones para los humanos modernos.

PD y salud

Se encontraron 12 artículos que vinculan el patrón dietético con la salud humana en general, sin profundizar en enfermedades concretas. Estos resultados de la búsqueda tratan diferentes temas asociados a un correcto bienestar digestivo, como por ejemplo el microbioma intestinal, las incretinas, las concentraciones séricas de trimetilamina-N-óxido, las adipocinas, etc. Algunos estudios observaron que la PD presenta beneficios sobre la saciedad y metabolismo, e influye en la óptima producción de microbiota gastrointestinal, estrechamente relacionada con una mayor salud metabólica dentro de poblaciones cazadores-recolectores (Spreadbury, 2012; Barone et al., 2019). Varios autores sugieren que esta dieta podría ser la solución para contrarrestar el riesgo de modificación de la flora bacteriana (disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacillus*) que ha acompañado a nuestros antepasados a lo largo de la evolución humana. Una investigación experimental a largo plazo evaluó la asociación de la PD y la ingesta dietética sobre los marcadores de salud del colon, la microbiota y el N-óxido de trietilamina en suero (Genoni et al., 2020). Otro estudio puso de relieve la relación favorable entre la PD y la composición de grasa corporal, antioxidantes y la tasa de potasio-sodio (Österdahls et al., 2008). El estudio de Bligh et al. (2015) mostró que con la ingesta de una PD se producía un aumento significativo de las hormonas intestinales incretinas, y también de la saciedad percibida, independientemente de la cantidad de energía o la proteína en la dieta. Autores como Otten et al. (2019) realizaron un ensayo en mujeres obesas, con el objetivo de analizar las concentraciones postprandiales de péptido similar al glucagón 1 (GLP1), polipéptido

insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) y glucagón, en función del tipo de dieta suministrada. Se demostró que la PD propiciaba un aumento de la respuesta del GIP. Los efectos metabólicos favorables de la PD también se evaluaron en mujeres embarazadas (Lavie, Lavie y Maslovitz, 2019); una PD constante durante el embarazo proporcionaba beneficios sobre la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, en el meta-análisis realizado por Jamka et al. (2020) se concluye que la PD no presenta diferencias significativas sobre la homeostasis de la glucosa y la insulina al compararla con otras dietas saludables.

La ausencia de miopía en poblaciones de cazadores-recolectores sugiere una posible conexión entre los fitoquímicos de la dieta y la salud ocular, ya que las dietas modernas presentan menores niveles de estos compuestos. Según London y Beezhold (2015) la ingesta de una variedad más amplia de alimentos vegetales capaces de proporcionar los fitoquímicos necesarios para la salud ocular, puede ayudar a mantener la agudeza visual y prevenir enfermedades oculares degenerativas a medida que los humanos envejecen. Otros autores han comparado los niveles de yodo presentes en la orina de sujetos que practicaban una dieta paleolítica con otros que seguían una dieta ajustada a las Recomendaciones Nórdicas de Nutrición (NNR) (Manousou et al., 2018). Los resultados demostraron que la dieta paleolítica presenta más posibilidades de desembocar en una deficiencia de yodo que una dieta según la NNR, por lo que se aconseja tomar suplementos de yodo en el caso de seguir la PD. Los resultados descritos ponen de manifiesto tanto los efectos positivos como las limitaciones negativas de adoptar una dieta paleolítica.

La eficacia de la PD en las enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT)

Las ECNT son enfermedades de larga duración en la vida de las personas con una evolución generalmente lenta a lo largo de ciclo vital. Representan una verdadera epidemia que va en aumento debido al envejecimiento de la población y a los estilos de vida actuales, vinculados con una disminución de la actividad física y cambios en la alimentación. Las ECNT principales incluyen problemas metabólicos, Diabetes Mellitus tipo II, obesidad y enfermedades cardiovasculares (ECV), cánceres, enfermedades autoinmunes, etc. La

publicación “Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle are odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer” (O’Keefe y Cordain, 2004), describe el estilo de vida y la dieta de los cazadores-recolectores, y sugiere pasos prácticos para realinear nuestro entorno moderno con nuestro genoma antiguo en un esfuerzo para mejorar la salud cardiovascular. Muchos estudios epidemiológicos han demostrado la protección cardiovascular de las dietas que contienen alimentos ricos en antioxidantes, como las vitaminas A, C y E (Joshiyura et al., 2001; Curtis y O’Keefe, 2002). Dichos autores consideran que el consumo de carne no es causa de riesgo cardiovascular, sino que el peligro va ligado a las altas concentraciones de grasas saturadas que se encuentran en la mayoría de los animales domésticos presentes en nuestra sociedad moderna. A favor de esta propuesta estarían los estudios de Jew, Abumweis y Jones, (2009) que realizaron una revisión de la evolución de la dieta y las enfermedades crónicas, y observaron resultados prometedores entre los patrones dietéticos paleolíticos y una mejora positiva en los niveles de proteína C reactiva (PCR, un marcador inflamatorio asociado con ECV), la diabetes, la disminución del peso medio, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica, etc. (Lindeberg et al., 2007; Osterdahl et al., 2008). Otros estudios también concluyen que el consumo a corto plazo de PD mejora la presión arterial y la tolerancia a la glucosa, disminuye la secreción de insulina y mejora los perfiles de lípidos (Frassetto et al., 2009). Por otro lado, en diferentes trabajos se observó que la PD mejoró la resistencia a la insulina y redujo el nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), de colesterol total (CT), de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) y de triacilglicerolos (TG) (Lindeberg et al., 2007; Jönsson et al., 2009; Lindeberg, 2012). En un ensayo clínico aleatorizado (Shemirani et al., 2022), se demostró que dietas moderadas y bajas en carbohidratos similares a las del Paleolítico tenían efectos beneficiosos sobre el peso y la composición corporal, factores cardiometabólicos, adipoquinas y hepatoquinas relacionadas con el metabolismo. Cabe mencionar que varios ensayos evaluaron los efectos favorables de la PD sobre el síndrome metabólico (Boers et al., 2014; Manheimer et al., 2015; Gyorkos et al., 2019). Sin embargo, Fenton y Fenton (2016), consideran que la publicación de Manheimer et al.

(2015) es un ejemplo de investigaciones sobre nutrición que tergiversan los hallazgos reales ya que no interpretan bien las estadísticas y, por lo tanto, los resultados. Además, comentan que la salud ósea no se ha estudiado adecuadamente porque el calcio en la orina era más bajo con la PD. En relación a la DMII el trabajo de Jönsson et al. (2009) muestra el resultado más importante dentro de este grupo de publicaciones y ha sido citado en los demás estudios de esta revisión bibliográfica relacionados con la DMII. Los resultados proceden de 13 pacientes diabéticos con un control dietético basado en PD y reflejan que la PD mejoró la concentración de glucosa en sangre junto con otros factores de riesgo cardiovascular. Además, fue muy significativa la disminución de la glucosa plasmática en ayunas y de la presión arterial sistólica (PAS). La mejora de estos valores también ha sido evaluada en otras investigaciones (Lindeberg et al., 2007; Osterdahl, 2008; Mårtensson et al., 2021). En 2013, un estudio realizado por Jönsson y su equipo concluyó que la PD era más saciante que una dieta adaptada en pacientes con DMII y esto es importante para facilitar la pérdida de peso, a menudo deseable en el tratamiento de estos pacientes (Jönsson et al., 2013). Sin embargo, otros estudios cuestionan la validez de estos resultados. Según Klonoff (2009), la eficacia estadística del estudio de Jönsson et al. (2009) es limitada debido al pequeño tamaño de muestra que impide que las conclusiones puedan extrapolarse a pacientes con DMII. Aunque en el ensayo publicado por Otten et al. (2018) se observa una disminución de la acumulación de lípidos ectópicos en el hígado y el músculo sóleo, así como una mejor sensibilidad a la insulina periférica, resultado confirmado en otro estudio (Masharani et al., 2015).

La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad del sistema nervioso que afecta al cerebro y la médula espinal. En algunas investigaciones se afirma el efecto favorable de la PD frente a la EM (p. ej. Chenard et al., 2019). Según el estudio de Bisht et al. (2017), la PD puede mejorar el rendimiento de la marcha y el equilibrio en las personas con EM progresiva, con deterioro de leve a moderado, mientras que en los sujetos con un deterioro grave de la marcha no se observa mejoría. En un ensayo de control aleatorio de la PD sobre 17 pacientes con EM se observó una reducción de la fatiga y un aumento del rendimiento, tanto físico como mental (Irish et al.,

2017). Por su parte, la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) es una enfermedad que provoca inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Dos investigaciones recalcan la ausencia de datos sobre el papel de la PD en el tratamiento de la EII (Hwang, Ross y Mahadevan, 2014; Rummel, 2016). En otra investigación (Britto y Kellermayer, 2019) se demostró la eficacia de una dieta libre de gluten y una PD frente a los síntomas presentes en la EII. Según los autores, la alta presencia de carbohidratos puede disminuir la diversidad de la microbiota en los mamíferos al proporcionar una ventaja selectiva a las cepas bacterianas con una amplia gama de competencia metabólica, lo que puede conducir a una predisposición a la inflamación intestinal.

El hígado graso, o la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una afección definida por una acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos en el hígado. Tarantino, Citro y Finelli (2015) observaron que la PD podía ser útil para mejorar esta enfermedad, aunque son necesarios más ensayos y meta-análisis para confirmar la hipótesis. Más recientemente, Moore et al. (2020) han señalado que la PD podría actuar como una posible terapia potencial frente a dicha enfermedad.

La evidencia de la dieta paleolítica en prevenir y tratar el cáncer se limita a dos estudios de casos y controles (Whalen et al., 2014). El cáncer de colon es uno de los más diagnosticados en la actualidad, no existen evidencias consistentes sobre que componentes dietéticos pueden suponer un riesgo a la hora de desarrollar este tipo de cáncer, por lo que futuras investigaciones podrían enfocarse en discernir qué patrones dietéticos presentan relación con esta patología. No obstante, Whalen et al. (2014) han señalado que la PD puede prevenir la aparición de adenomas colorrectales esporádicos.

Opiniones sobre la PD

Entre los resultados que se manejan en esta revisión bibliográfica hay cinco publicaciones cuyos autores opinan que son necesarias más evidencias científicas sobre la PD. Dos de ellas son las más significativas. La realizada por Pitt (2016) en la que se revisaron 9 estudios, presenta el mismo objetivo del presente trabajo: revisar la literatura publicada para establecer la evidencia a favor y en contra de la dieta

paleolítica. Según esta investigación, si bien los defensores de la PD afirman que está basada en la evidencia, solo hay un número limitado de ensayos clínicos controlados que comparen dicha dieta con otras. Aunque la PD se asoció con mejoras en el peso corporal, la circunferencia de la cintura, la presión arterial y los perfiles de lípidos, los trabajos fueron breves, heterogéneos en el diseño y con poca significación estadística. Otra publicación importante es la de Konner y Eaton (2010). Ya en 1985, estos autores habían publicado un artículo histórico “Nutrición paleolítica: una consideración de su naturaleza e implicaciones actuales” y, después de un cuarto de siglo, siguen siendo defensores de esta hipótesis: “*las desviaciones de los patrones de nutrición y actividad de nuestros antepasados cazadores-recolectores han contribuido en gran medida al desarrollo de las enfermedades crónicas endémicas de la civilización moderna*”. Opinan que los estudios sobre este tema se han multiplicado y respaldan muchos aspectos de este modelo. Eaton, Konner y Cordain (2010), defensores principales de la paleodieta corroboraron la investigación propuesta por Ströhle (2010a), y consideran que esta tiene un papel clave a la hora de tratar enfermedades degenerativas complejas. Por su parte, Bland (2021) cuestiona la lógica de Eaton, Konner y Cordain. Los argumentos originales a favor de la PD se basaban en el hecho de que el genoma humano que regula el metabolismo no ha cambiado sustancialmente desde el Paleolítico. Pero un fallo en esta teoría es que los cazadores-recolectores que viven hoy en día tienen la capacidad de metabolizar una amplia variedad de diferentes niveles de carbohidratos en la dieta. Turner y Thompson (2013) también argumentan que la utilidad de este modelo para explicar la evolución de las tendencias dietéticas humanas es limitada. Estos autores han revisado las investigaciones actuales que indican que los hábitos alimentarios humanos se aprenden principalmente a través de mecanismos conductuales, sociales y fisiológicos que comienzan en el útero y se prolongan a lo largo del curso de la vida. Esas adaptaciones que parecen ser fuertemente genéticas probablemente reflejan adaptaciones del Neolítico, más que del Paleolítico, y están significativamente influenciadas por el comportamiento humano de construcción de nichos.

Comparación de la PD con otras dietas

Entre los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada se ha observado que muchas investigaciones estudian varios patrones dietéticos simultáneamente. Esto es fundamental a la hora de analizar si la PD presenta los beneficios que no tienen otras dietas o, si, por el contrario, es responsable de ciertas deficiencias en micronutrientes. Al compararse con la dieta mediterránea, ambos planes dietéticos incluyen gran cantidad de ingesta de frutas, vegetales, pescados y nueces. Estas características dietéticas se asocian con una menor inflamación y estrés oxidativo, lo que provoca un efecto positivo frente a la prevención de enfermedades cardiovasculares y cánceres (Whalen et al., 2017; Cheng et al., 2018). Sin embargo, comparada con la mediterránea, la PD destaca notablemente a la hora de controlar y mitigar los síntomas de las enfermedades crónicas (Cheng et al., 2018). En cuanto al papel de la PD sobre el control de peso se han observado resultados significativos en dos estudios: Genoni et al., (2016) y Anton et al. (2017). En resumen, casi todos los resultados de este apartado muestran que otras dietas también pueden tener el mismo efecto que la PD en la pérdida de peso.

Se puede concluir que dietas muy distintas a la PD también presentan efectos positivos sobre la salud. Por ejemplo, la dieta nórdica contiene una ingesta considerable de cereales y, aun así, refleja un control positivo de los niveles de lípidos en sangre, al igual que la PD (Zampelas y Magriplis, 2020). Por otro lado, se observó que la PD puede ayudar a mejorar la presión arterial, pero sin llegar a presentar un efecto significativo en la pérdida de peso (Genoni et al., 2016; Anton et al. 2017; Jospe et al., 2020). También puede tener impacto sobre la prevención de las enfermedades cardiovasculares, como se ha comentado anteriormente (Whalen et al., 2017; Cheng et al., 2018), en el control de niveles de glucosa y lípidos en sangre (Whalen et al., 2014; Genoni et al., 2016; Zampelas y Magriplis, 2020) y en la optimización de la diversidad microbiana intestinal (Klement y Paziienza, 2019). Sin embargo, algunos investigadores señalan que la eficacia de la PD está aún por determinar, ya que presenta problemas para conocer sus efectos a largo plazo (Jospe et al., 2020), y faltan más investigaciones sobre el tema (Moore et al., 2020).

Discusión

Esta revisión de los diferentes estudios sobre la dieta en el Paleolítico, no ha permitido llegar a una conclusión sólida sobre qué alimentos concretos formaban parte de la dieta de nuestros antepasados. Se identifican tres inconvenientes principales para ello, en primer lugar, es bastante más complejo estudiar las evidencias arqueológicas de las plantas que de los animales, lo que conduce a una escasez de información en torno a las dietas basadas en plantas en comparación con las de origen animal. En segundo lugar, el periodo Paleolítico es un muy amplio, por lo que es casi imposible considerar que sólo existiese un modelo dietético único. Hay que hacer hincapié en las adaptaciones alimentarias debidas a cambios en la disponibilidad de alimentos por movimientos migratorios y/o el cambio del clima. Por último, la diversidad de los recursos hace que sea imposible ajustarse a un único plan de alimentación. Las diferentes altitudes, climas, horas de luz solar y acceso al agua determinan cómo y de qué se alimentan las poblaciones. Incluso sabiendo lo que comían, este conocimiento está limitado por el tiempo y el espacio. Cordain posiblemente cometió ese error al describir lo que era una dieta paleolítica basada en el patrón de alimentación de un grupo de cazadores-recolectores actuales, por lo que consideramos que la dieta paleolítica se ajusta más a un concepto que a una realidad. Realmente el concepto de PD no se basa en saber lo que ingerían para calcular la composición nutricional de la dieta, sino que se juzga a partir del conocimiento de los hábitos y actividades de los humanos, el ambiente en el Paleolítico y los conocimientos sobre la evolución humana. En la mayoría de los artículos consultados no aparecen de forma detallada qué alimentos concretos incluye la PD, por lo tanto, puede haber una gran variabilidad en lo que comieron los participantes de los diferentes experimentos a los que se les administró la PD. En otras palabras, ya sea la dieta mediterránea, la dieta recomendada de Australia o las pautas dietéticas de los Estados Unidos, todas mencionan grupos de alimentos específicos en detalle, pero la PD representa más un concepto macro.

La Teoría de la discordancia evolutiva, según la cual nuestro genoma no ha podido adaptarse evolutivamente a la rapidez de nuestro cambio en la

dieta, con una alimentación rica en azúcares refinados, cereales refinados y grasas refinadas y una disminución del gasto energético en la actividad cotidiana, ha proporcionado un marco teórico valioso para estudiar la dieta humana en un contexto evolutivo, pero aún es necesario determinar la validez de su enfoque sobre un modelo único de dietas ancestrales humanas (Cheng et al., 2018). En este sentido, no hay que olvidar la interacción entre evolución cultural y evolución genética, muchas investigaciones consideran que esa es la respuesta frente al aumento de las enfermedades crónicas observado en las últimas décadas y el desarrollo de la tecnología médica que ha permitido controlar la mortalidad ocasionada por estas enfermedades. Este sería quizá el punto más importante para cuestionar dicha teoría.

Desde un punto de vista puramente bibliográfico, hay que decir que el número de estudios que tratan sobre la efectividad de la PD en la prevención y control de diversas enfermedades es limitado y la probabilidad de menciones y citas mutuas es alta. La mayoría de los artículos señalan que se necesitan realizar más investigaciones en el futuro para evaluar correctamente la eficacia de la PD en una determinada enfermedad. El pequeño número de participantes y el corto período de los experimentos son los dos problemas importantes. En los resultados se puede observar una asociación positiva sobre el control y la prevención de las enfermedades crónicas, pero otras dietas también podrían llegar a tener ese efecto. Por otra parte, la PD no presentó una eficacia única contra las enfermedades, de hecho, con la dieta mediterránea, que fue la más comparada con la PD en esta revisión, en la mayoría de los estudios se lograron resultados similares o mejores.

Conclusiones

En conclusión, la dieta paleolítica necesita ser respaldada por más evidencias científicas e históricas. El consumo de plantas, especialmente de cereales, es una cuestión difícil de abordar en la investigación sobre la alimentación en el Paleolítico. Dado que la especie humana está en continua evolución, los cambios microevolutivos en los linajes humanos a lo largo de la historia son comprensibles en la evolución de la resistencia a las enfermedades, pero también en la aparición de nuevos procesos metabólicos.

La dieta paleolítica ha sido discutida junto con la polémica teoría de la discordancia evolutiva en la que habitualmente se basa. Aunque varios estudios han sugerido que probablemente existe algún beneficio de esta dieta en la salud, especialmente en la pérdida de peso y la corrección de la disfunción metabólica, las conclusiones sobre su eficacia deben considerarse con cautela. No hay ninguna duda al respecto de que nuestros ancestros remotos consumían sólo alimentos naturales y sin procesar, recolectados y cazados en su entorno. Esta estrategia de subsistencia proporcionó una alimentación rica en proteínas, fibra, vitaminas, minerales, antioxidantes y otros fitoquímicos beneficiosos y baja en grasas. Aunque la evidencia disponible brinda un apoyo muy débil a la teoría de la paleodieta, las investigaciones experimentales que se han revisado en este trabajo parecen demostrar cierto beneficio para la salud humana y eficacia en la prevención y control de algunas enfermedades crónicas, sin embargo, son necesarias más investigaciones para corroborar plenamente estos resultados.

Referencias

- Anton S.D., Hida A., Heekin K., Sowalsky K., Karabetian C., Mutchie, H., Leeuwenburgh C., Manini T.M., Barnett, T.E. (2017). Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: systematic review of findings from clinical trials. *Nutrients* 9(8): 822. doi: 10.3390/nu9080822.
- Ayala F.J., Escalante A.A. (1996). The evolution of human populations: a molecular perspective. *Mol Phylogenet Evol* 5(1): 188-201. doi: 10.1006/mpev.1996.0013.
- Babbitt C.C., Warner L.R., Fedrigo O., Wall C.E., Wray G.A. (2011). Genomic signatures of diet-related shifts during human origins. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 278(1708): 961-969. doi: 10.1098/rspb.2010.2433.
- Balaresque P.L., Ballereau S.J., Jobling M.A. (2007). Challenges in human genetic diversity: demographic history and adaptation. *Hum Mol Genet* 16(R2): R134-R139. doi: 10.1093/hmg/ddm242.
- Barone M., Turrioni S., Rampelli S., Soverini M., D'Amico F., Biagi E., Brigidi P., Troiani E., Candela M. (2019). Gut microbiome response to a modern Paleolithic diet in a Western lifestyle context. *PLoS One* 14(8): e0220619. doi: 10.1371/journal.pone.0220619
- Ben-Dor M., Gopher A., Hershkovitz I., Barkai R. (2011). Man the fat hunter: the demise of *Homo erectus* and the

- emergence of a new hominin lineage in the Middle Pleistocene (ca. 400 kyr) Levant. *PloS One* 6(12): e28689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028689>
- Bisht B., Darling W.G., White E.C., White K.A., Shivapour E.T., Zimmerman, M.B., Wahls, T.L. (2017). Effects of a multimodal intervention on gait and balance of subjects with progressive multiple sclerosis: a prospective longitudinal pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 7: 79-93. doi: 10.2147/DNND.S128872.
- Bland J.S. (2021). Why the Pegan Diet Makes Sense. *Integr Clin Med* 20(2): 16-19.
- Bligh H.F.J., Godsland I.F., Frost G., Hunter K.J., Murray P., MacAulay K., et al. (2015). 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* 113(4): 574-584. doi: 10.1017/S0007114514004012.
- Bocherens H. (2011). Diet and ecology of Neanderthals: Implications from C and N isotopes. En: N.J. Conard y J. Richter (Eds.) *Neanderthal Lifeways, Subsistence and Technology: =ne Hundred Fifty Years of Neanderthal Study: 73-85*. Springer. Dordrecht.
- Bocherens,H., Drucker D.G., Billiou D., Patou-Mathis, M., Vandermeersch B. (2005). Isotopic evidence for diet and subsistence pattern of the Saint-Césaire I Neanderthal: review and use of a multi-source mixing model. *J Hum Evol* 49(1): 71-87. doi: 10.1016/j.jhevol.2005.03.003.
- Boers I., Muskiet F.A., Berkelaar E., Schut E., Penders R., Hoenderdos K., Wichers H.J., Jong M.C. (2014). Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis* 13(1):160. doi: 10.1186/1476-511X-13-160.
- Britto S., Kellermayer R. (2019). Carbohydrate monotony as protection and treatment for inflammatory bowel disease2. *J Crohns Colitis* 13(7): 942-948. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz011.
- Butterworth P.J., Ellis P.R., Wollstonecroft M. (2016). Why protein is not enough: The roles of plants and plant processing in delivering the dietary requirements of modern and early Homo. En: K. Hardy y L. Kubiak-Martens (Eds.) *Wild harvest: plants in the hominin and pre-agrarian human worlds*. 31-54. Barnsley: Oxbow Books. Oxford.
- Chenard C.A., Rubenstein L.M., Snetselaar L.G., Wahls T.L. (2019). Nutrient composition comparison between a modified paleolithic diet for multiple sclerosis and the recommended healthy U.S.-style eating pattern. *Nutrients* 11(3): 537. doi: 10.3390/nu11030537.
- Cheng E., Um C.Y., Prizment A., Lazovich D., Bostick R.M. (2018). Associations of evolutionary-concordance diet, Mediterranean diet and evolutionary-concordance lifestyle pattern scores with all-cause and cause-specific mortality. *British Journal of Nutrition* 1-10. doi: 10.1017/S0007114518003483.
- Conard N.J. (2006). *When Neanderthals and modern humans met*. Tübingen: Kerns.
- Cordain L. (2002). *The Paleo Diet: Lose Weight and Get Healthy by Eating the Food You Were Designed to Eat*. New York: J. Wiley.
- Coyne J.A., Hoekstra H.E. (2007). Evolution of protein expression: new genes for a new diet. *Curr Biol* 17(23): R1014-R1016. doi: 10.1016/j.cub.2007.10.009.
- Curtis B.M., O'Keefe Jr J.H. (2002). Understanding the Mediterranean diet: could this be the new "gold standard" for heart disease prevention? *Postgrad Med* 112(2): 35-45. <https://doi.org/10.3810/pgm.2002.08.1281>
- Danpure C.J. (1997) Variable peroxisomal and mitochondrial targeting of alanine: glyoxylate aminotransferase in mammalian evolution and disease. *Bioessays* 19(4): 317-326. doi: 10.1002/bies.950190409.
- Eaton S.B., Konner M.J., Cordain L. (2010). Diet-dependent acid load, Paleolithic [corrected] nutrition, and evolutionary health promotion. *Am J Clin Nutr* 91(2): 295-297. doi: 10.3945/ajcn.2009.29058.
- Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Järvelä I. (2002). Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 30(2): 233-237. doi: 10.1038/ng826
- Fenton T.R., Fenton C.J. (2016). Paleo diet still lacks evidence. *Am J Clin Nutr* 104(3): 844. doi: 10.3945/ajcn.116.139006.
- Finch C.E., Stanford C.B. (2004). Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 79(1): 3-50. doi: 10.1086/381662.
- Frassetto L.A., Schloetter M., Mietus-Synder M., Morris R.C. Jr, Sebastian A. (2009). Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 63(8): 947-955. doi: 10.1038/ejcn.2009.4.
- Garland Jr T., Schutz H., Chappell M.A., Keeney B.K., Meek T.H., Copes L.E., et al. (2011). The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. *J Exp Biol* 214(2): 206-229. doi: 10.1242/jeb.048397.
- Genoni A., Christophersen C.T., Lo J., Coghlan M., Boyce M.C., Bird A.R., Lyons-Wall P., Devine, A. (2020). Long-term Paleolithic diet is associated with lower resistant starch intake, different gut microbiota

- composition and increased serum TMAO concentrations. *Eur J Clin Nutr* 59(5): 1845-1858. doi: 10.1007/s00394-019-02036-y.
- Genoni A., Lyons-Wall P., Lo J., Devine A. (2016). Cardiovascular, Metabolic Effects and Dietary Composition of Ad-Libitum Paleolithic vs. Australian Guide to Healthy Eating Diets: A 4-Week Randomised Trial. *Nutrients* 8(5): 314. doi: 10.3390/nu8050314.
- Gyorkos A., Baker M.H., Miutz L.N., Lown D.A., Jones M.A., Houghton-Rahrig L.D. (2019). Carbohydrate-restricted Diet and Exercise Increase Brain-derived Neurotrophic Factor and Cognitive Function: A Randomized Crossover Trial. *Cureus* 11(9): e5604. doi: 10.7759/cureus.5604.
- Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E., Alkorta-Aranburu G., Beall C., Gebremedhin A., et al. (2010). Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proc Natl Acad Sc USA* 107(Suppl 2): 8924-8930. doi: 10.1073/pnas.0914625107
- Hardy K., Bocherens H., Miller J.B., Copeland L. (2022). Reconstructing Neanderthal diet: The case for carbohydrates. *J Hum Evol* 162: 103105. doi: 10.1016/j.jhevol.2021.103105.
- Hockett B. (2012). The consequences of Middle Paleolithic diets on pregnant Neanderthal women. *Quat Int* 264: 78-82. doi: 10.1016/j.quaint.2011.07.002
- Hwang C., Ross V., Mahadevan U. (2014). Popular exclusionary diets for inflammatory bowel disease: the search for a dietary culprit. *Inflamm Bowel Dis* 20(4): 732-741. doi: 10.1097/01.MIB.0000438427.48726.b0.
- Irish A.K., Erickson C.M., Wahls T.L., Snetselaar L.G., Darling W.G. (2017). Randomized control trial evaluation of a modified Paleolithic dietary intervention in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 7: 1-18. doi: 10.2147/DNND.S116949.
- James W., Johnson R.J., Speakman J.R., Wallace D.C., Frühbeck G., Iversen P.O., Stover P. J. (2019). Nutrition and its role in human evolution. *J Inter Med* 285(5): 533-549. doi: 10.1111/joim.12878.
- Jamka M., Kulczyński B., Juruć A., Gramza-Michałowska A., Stokes C.S., Walkowiak J. (2020). The Effect of the Paleolithic Diet vs. Healthy Diets on Glucose and Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* 9(2): 296. doi: 10.3390/jcm9020296.
- Jaouen K., Richards M.P., Le Cabec A., Welker F., Rendu W., Hublin J.J., Soressi M., Talamo S. (2019). Exceptionally high $\delta^{15}\text{N}$ values in collagen single amino acids confirm Neandertals as high-trophic level carnivores. *Proc Natl Acad Sc USA* 116(11): 4928-4933. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814087116>
- Jew S., Abumweis S.S., Jones, P.J. (2009). Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J Med Food* 12(5): 925-934. doi: 10.1089/jmf.2008.0268.
- Jönsson T., Granfeldt Y., Åhrén B., Branell U.C., Pålsson G., Hansson A., Söderström M., Lindeberg S. (2009). Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 8: 35. doi: 10.1186/1475-2840-8-35.
- Jönsson T., Granfeldt Y., Lindeberg S., Hallberg A.C. (2013). Subjective satiety and other experiences of a Paleolithic diet compared to a diabetes diet in patients with type 2 diabetes. *Nutr J* 12: 105. doi: 10.1186/1475-2891-12-105.
- Joshiyura K.J., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Rimm E.B., Speizer F.E., et al. (2001). The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 134(12): 1106-1114. doi: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00010.
- Jospe M.R., Roy M., Brown R.C., Haszard J.J., Meredith-Jones K., Fangupo L.J., Osborne H., Fleming E.A., Taylor R.W. (2020). Intermittent fasting, Paleolithic, or Mediterranean diets in the real world: exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am J Clin Nutr* 111(3): 503-514. doi: 10.1093/ajcn/nqz330.
- Kelley J.L., Swanson W.J. (2008). Dietary change and adaptive evolution of enamel in humans and among primates. *Genet* 178(3): 1595-1603. doi: 10.1534/genetics.107.077123
- Klement R.J., Paziienza V. (2019). Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas)* 55(4): 84.
- Klonoff D.C. (2009). The beneficial effects of a Paleolithic diet on type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease. *J diabetes Sci Technol* 3(6): 1229-1232. doi: 10.3390/medicina55040084.
- Konner M., Eaton S.B. (2010). Paleolithic nutrition: twenty-five years later. *Nutr Clin Pract* 25(6): 594-602. doi: 10.1177/0884533610385702.
- Landini A., Yu S., Gneccchi-Ruscione G.A., Abondio P., Ojeda-Granados C., Sarno S., et al. (2020). Genomic adaptations to cereal-based diets contribute to mitigate metabolic risk in some human populations of East Asian ancestry. *Evol Appl* 14(2): 297-313. <https://dx.doi.org/10.1111/eva.13090>

- Lavie M., Lavie I., Maslovitz S. (2019). Paleolithic diet during pregnancy-A potential beneficial effect on metabolic indices and birth weight. *European journal of obstetrics, gynecology, and birth weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 242: 7-11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.08.013.
- Lindeberg S. (2012). Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *Am J Hum Biol* 24(2): 110-115. doi: 10.1002/ajhb.22218.
- Lindeberg S., Jönsson T., Granfeldt Y., Borgstrand E., Soffman J., Sjöström K., Åhrén B. (2007). A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia* 50(9): 1795-1807. doi: 10.1007/s00125-007-0716-y.
- London D.S., Beezhold B. (2015). A phytochemical-rich diet may explain the absence of age-related decline in visual acuity of Amazonian hunter-gatherers in Ecuador. *Nutr Res* 35(2): 107-117. doi: 10.1016/j.nutres.2014.12.007
- Luca F., Perry G.H., Di Rienzo A. (2010). Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annu Rev Nutr* 30: 291-314. doi: 10.1146/annurev-nutr-080508-141048
- Manheimer E.W., Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pijl H. (2015). Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 102(4): 922-932. doi: 10.3945/ajcn.115.113613.
- Manousou S., Stål M., Larsson C., Mellberg C., Lindahl B., Eggertsen R., et al. (2018). A Paleolithic-type diet results in iodine deficiency: a 2-year randomized trial in postmenopausal obese women. *Eur J Clin Nutr* 72(1): 124-129. doi: 10.1038/ejcn.2017.134.
- Mårtensson A., Stomby A., Tellström A., Ryberg M., Waling M., Otten J. (2021). Using a Paleo Ratio to Assess Adherence to Paleolithic Dietary Recommendations in a Randomized Controlled Trial of Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutrients* 13(3): 969. doi: 10.3390/nu13030969.
- Masharani U., Sherchan P., Schloetter M., Stratford S., Xiao A., Sebastian A., Nolte Kennedy M., Frassetto L. (2015). Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 69(8): 944-948. doi: 10.1038/ejcn.2015.39.
- Mayo Clinic (2021). Dieta paleo: ¿qué es y por qué es tan popular? <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/nutrition-and-healthy-eating/in-depth/paleo-diet/art-20111182#:~:text=La%20dieta%20paleo%20suele%20incluir,agricultura%2C%20hace%20unos%2010.000%20a%C3%B1os> [Consultado 31-05-2022]
- Moore M.P., Cunningham R.P., Dashek R.J., Mucinski J.M., Rector R.S. (2020). “A Fad too Far? Dietary Strategies for the Prevention and Treatment of NAFLD”. *Obes* 28(10): 1843-1852. doi: 10.1002/oby.22964.
- O'Keefe J.H., Cordain L. (2004). “Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer”. *Mayo Clin Proc* 79(1): 101-108. doi: 10.4065/79.1.101.
- Osterdahl M., Kocturk T., Koochek A., Wändell P.E. (2008). Effects of a short-term intervention with a paleolithic diet in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 62(5): 682-685. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602790.
- Otten J., Ryberg M., Mellberg C., Andersson T., Chörell E., Lindahl B., Larsson C., Holst J. J., Olsson T. (2019). 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. *Eur J Endocrinol* 180(6): 419-429. doi: 10.1530/EJE-19-0082
- Otten J., Stomby A., Waling M., Isaksson A., Söderström I., Ryberg M., Svensson M., Hauksson J., Olsson T. (2018). 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* 61(7): 1548-1559. doi: 10.1007/s00125-018-4618-y.
- Patel S., Suleria H.A. (2017). Ethnic and paleolithic diet: Where do they stand in inflammation alleviation? A discussion. *J Ethn Foods* 4(4): 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.jef.2017.10.004>
- Perry, G. H., Dominy, N. J., Claw, K. G., Lee, A. S., Fiegler, H., Redon, R., ... & Stone, A. C. (2007). Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39(10): 1256-1260. doi: 10.1038/ng2123
- Pitt C.E. (2016). Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Paleolithic diet. *Aust Fam Physician* 45(1): 35-38.
- Revedin A., Aranguren B., Becattini R., Longo L., Marconi E., Lippi M.M., Skakun N., Sinitsyn A., Spiridonova E., Svoboda J. (2010). Thirty-thousand-year-old evidence of plant food processing. *Proc Natl Acad Sc USA* 107(44): 18815-18819. doi: 10.1073/pnas.1006993107.
- Richards M.P., Pettitt P.B., Trinkaus E., Smith F.H., Paunović M., Karavanić I. (2000). Neanderthal diet at Vindija and Neanderthal predation: the evidence from stable isotopes. *Proc Natl Acad Sc USA* 97(13): 7663-7666. <https://doi.org/10.1073/pnas.120178997>
- Richards M.P., Trinkaus E. (2009). Isotopic evidence for the diets of European Neanderthals and early modern humans. *Proc Natl Acad Sc USA* 106(38): 16034-16039. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903821106>

- Ruemmele F.M. (2016). Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Annals of nutrition & metabolism*, 68(Suppl 1): 33-41. doi: 10.1159/000445392
- Sayre R., Comer P., Hak J., Josse C., Bow J., Warner H., et al. (2013). A New Map of Standardized Terrestrial Ecosystems of Africa. Washington DC: Association of American Geographers.
- Segurel L., Lafosse S., Heyer E., Vitalis R. (2010). Frequency of the AGT Pro11Leu polymorphism in humans: Does diet matter?. *Annals of Human Genetics* 74(1): 57-64. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00549.x>
- Shaw G.M., Lu W., Zhu H., Yang W., Briggs F.B.S., Carmichael S.L., Barcellos, L.F., Lammer E.J., Finnell R.H. (2009). 118 SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects. *BMC medical genetics* 10 (49). <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-49>
- Shemirani F., Djafarian K., Fotouhi A., Azadbakht L., Rezaei N., Chamari M., Shabani S., Mahmoudi M. (2022). Effect of Paleolithic-based low-carbohydrate vs. moderate-carbohydrate diets with portion-control and calorie-counting on CTRP6, asprosin and metabolic markers in adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN* 48: 87-98. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.013.
- Speth J.D. (2012). *Paleoanthropology and archaeology of big-game hunting*. Berlin: Springer.
- Spreadbury I. (2012). Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obe: Targets Ther* 5: 175-189. doi: 10.2147/DMSO.S33473
- Stanton R. (2014). Popular diets and over-the-counter dietary aids and their effectiveness in managing obesity. *Managing and Preventing Obesity: Behavioural Factors and Dietary Interventions: 257-274*. Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1533/9781782420996.4.257>
- Ströhle A., Hahn A. (2011). Diets of modern hunter-gatherers vary substantially in their carbohydrate content depending on ecoenvironments: results from an ethnographic analysis. *Nutr Res* 31(6): 429-435. doi: 10.1016/j.nutres.2011.05.003.
- Ströhle A., Hahn A., Sebastian A. (2010A). Estimation of the diet-dependent net acid load in 229 worldwide historically studied hunter-gatherer societies. *Am J Clin Nutr* 91(2): 406-412. doi: 10.3945/ajcn.2009.28637.
- Ströhle A., Hahn A., Sebastian A. (2010B). Latitude, local ecology, and hunter-gatherer dietary acid load: implications from evolutionary ecology. *Am J Clin Nutr* 92(4): 940-945. doi: 10.3945/ajcn.2010.29815.
- Svizzero S. (2017). Persistent controversies about the neolithic revolution. *J His Archaeol Antropol Sci* 1(2): 53-61. DOI: 10.15406/jhaas.2017.01.00013
- Tarantino G., Citro V., Finelli C. (2015). Hype or Reality: Should Patients with Metabolic Syndrome-related NAFLD be on the Hunter-Gatherer (Paleo) Diet to Decrease Morbidity?. *J Gastrointest Liver Dis* 24(3): 359-368. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.243.gta.
- Thompson E.E., Kuttab-Boulos H., Witonsky D., Yang L., Roe B.A., Di Rienzo A. (2004) CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet* 75(6): 1059-1069. doi: 10.1086/426406.
- Thompson E.E., Kuttab-Boulos H., Yang L., Roe B.A., Di Rienzo A. (2006). Sequence diversity and haplotype structure at the human CYP3A cluster. *Pharmacogenomics J* 6(2): 105-114. doi: 10.1038/sj.tpj.6500347.
- Turner B.L., Thompson A.L. (2013). Beyond the Paleolithic prescription: incorporating diversity and flexibility in the study of human diet evolution. *Nutr Rev* 71(8): 501-510. doi: 10.1111/nure.12039
- Whalen K.A., McCullough M., Flanders W.D., Hartman T.J., Judd S., Bostick R.M. (2014). Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas. *Am J Epidemiol* 180(11): 1088-1097. doi: 10.1093/aje/kwu235.
- Zampelas A., Magripliss E. (2020). Dietary patterns and risk of cardiovascular diseases: a review of the evidence. *Proc Nutr Soc* 79(1): 68-75. doi: 10.1017/S0029665119000946.