

María S. Reyes S.Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile. Santiago.**Resumen**

Aproximadamente el 40% de la población mayor a 25 años en el mundo padece de hipertensión arterial y la prevalencia siguen en aumento. Asimismo, la hipertensión es el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiovascular prematura y es responsable de cerca de 50% de todos los eventos coronarios isquémicos y accidentes vasculares. La evidencia indica que los factores dietarios tienen un importante impacto en la prevención primaria y secundaria de esta enfermedad. En general, las guías alimentarias para reducir el riesgo en un contexto de atención primaria se basan principalmente en los resultados de estudios “*Enfoque Dietario para detener la Hipertensión*” (DASH, por sus siglas en inglés) que se traducen en una dieta rica en frutas, vegetales, productos lácteos bajos en grasas y baja en sodio y grasas saturadas. Al respecto, se ha descrito una asociación inversa entre el riesgo de hipertensión arterial y el consumo de lácteos. Además, un incremento de 200 g/día de lácteos permitiría disminuir en un 5% el riesgo de desarrollar hipertensión arterial. No se ha encontrado diferencia cuando se comparan lácteos bajos o altos en grasas. En este capítulo, revisaremos la evidencia más reciente y relevante vinculada al consumo de productos lácteos y su relación al riesgo de hipertensión arterial, los mecanismos subyacentes y las recomendaciones más frecuentemente entregadas.

Palabras claves:

Lácteos, hipertensión arterial, sodio, enfermedad cardiovascular.

1. Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica controlable, multifactorial que disminuye tanto la calidad como la expectativa de vida de las personas, siendo responsable del 7,7% del total de años de vida saludables perdidos por mortalidad prematura o discapacidad en Chile [1]. A nivel Sudamericano, según OPS/OMS, entre el 20 y el 35% de la población adul-

ta de América Latina y el Caribe tiene hipertensión, incrementándose en los últimos años [4]. Al respecto, la HTA es el principal factor de riesgo aislado, al cual se atribuye la mayor carga de muertes en Chile, particularmente de la enfermedad cardiovascular (ECV), cerebrovascular y renal. Se estima que 50 a 60% de las muertes por enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica y hasta 100% de la enfermedad hipertensiva del corazón,

son atribuibles a la presión arterial (PA) sistólica elevada y que reducciones de entre 10 y 5 mmHg en la PA sistólica y diastólica, se asociarían a reducciones de 30 a 45% de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca y de infarto agudo al miocardio [2].

La carga que impone la HTA no controlada al sistema de salud es demasiado onerosa para ignorarse. Los costos directos anuales en atención de salud atribuibles al mal control de la HTA alcanzaron los \$372.000 millones de dólares en los Estados Unidos en 2011, lo que representa cerca del 10% de los gastos totales en atención de salud en el mundo. La mayor parte de estos costos se atribuyeron a la atención de complicaciones, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular [4]. En Chile, se estima que los costos del sistema sanitario totales para la HTA fueron de 28 millones de dólares según registros en año 2015 [5]. En virtud de esta situación, Chile priorizó el control de la presión arterial elevada entre los objetivos estratégicos, lo que se encuentra alineado con las metas formuladas por la Organización Mundial de la Salud dirigidas a reducir la mortalidad, morbilidad y discapacidad por las enfermedades no transmisibles.

La modificación de este factor de riesgo tan relevante considera la modificación y mejora de los hábitos alimentarios, ya que puede reducir los eventos clínicos en personas con ECV establecida, así como también en aquellos que tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular debido a la presencia de más de un factor de riesgo. Una alimentación equilibrada y una dieta variada dentro del contexto de un estilo de vida saludable se considera "la estrategia de prevención de ECV más importante" [6].

2. Factores nutricionales asociados a hipertensión

Aunque existen beneficios comprobados de los fármacos antihipertensivos, existe un interés

creciente en aquellas medidas no farmacológicas dirigidas a prevenir y tratar la HTA. En este contexto, existe un gran número de estudios observacionales y experimentales que han demostrado una fuerte asociación entre nutrición y presión arterial (PA). Además, se ha hecho necesario tratar de identificar los mecanismos por los cuales un nutriente dado y/o posibles interacciones entre diferentes grupos de ellos puede prevenir o gatillar la enfermedad. La mayoría de ellos se vinculan al peso, el consumo de sodio y potasio [6].

2.1. Obesidad

Muchos estudios han demostrado que la obesidad predispone al desarrollo de HTA [3,4], así como también se ha evaluado el impacto de la reducción de peso sobre la PA. Asimismo, los estudios de intervención TOPH (*Trials of Hypertension Prevention*) fase I y II revelaron que la reducción de peso es una efectiva medida para la prevención de la HTA. El estudio TOPH fase I demostró que la reducción de peso en individuos obesos resultaba en una disminución del 51% en la incidencia de HTA durante 18 meses de seguimiento [7]. Similares fueron los resultados del estudio TOPH fase II evidenciando que, en 3 años de seguimiento, la reducción de peso se asociaba a una disminución del 21% en la incidencia de HTA [6]. La obesidad condiciona elevación de la PA por diversos mecanismos que incluyen la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, los pacientes obesos presentan disfunción endotelial, alteraciones de la función renal y elevación de la leptina plasmática, todas condiciones que pueden ser revertidas o mejoradas a través de la reducción de peso [8]. Por otro lado, existe evidencia de que el consumo de lácteos tiene un rol importante y beneficioso en el control de peso, siendo frecuentemente incluidos en planes de alimentación hipocalóricos por el efecto de las proteínas sobre la saciedad y el aporte de calcio que colabora en regulación del tono vas-

cular, por lo que se puede considerar su efecto beneficioso tanto para prevenir como para tratar la hipertensión de forma indirecta, vía manejo de obesidad [9].

2.2. Efecto del sodio

En las últimas décadas un gran número de estudios han evidenciado una fuerte asociación causal entre ingesta de sodio y presión arterial elevada. El estudio INTERSALT, en que se evaluaron más de 10.000 individuos adultos de ambos sexos y de 32 países distintos, demostró una correlación positiva entre excreción urinaria de sodio en 24 horas y la PA [10]. Este estudio muestra que países como China y Japón, que tienen una mayor prevalencia de accidentes vasculares encefálicos en comparación a EE.UU. y el Reino Unido, tienen una mayor ingesta dietaria de sodio y menor ingesta de potasio [11]. Otras intervenciones evidencian que una reducción de la excreción urinaria de sodio de 125 mEq/día se asociaba a una reducción de 1,6 y de 0,5 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente, con una significativa asociación dosis-respuesta [12]. Se ha logrado establecer que una reducción promedio de la ingesta de sodio de 77 mEq/día (1,8 g de sal) resulta en una reducción de 1,9 mmHg en la presión arterial sistólica y de 1,1 mmHg en la diastólica [13,14]. En el ya clásico estudio DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) en 412 personas con presión arterial sistólica promedio de 120 a 159 mmHg y diastólica promedio de 80 a 95 mmHg, se comparó una dieta rica en frutas y verduras y lácteos bajos en grasa con una dieta americana habitual (control). Además, fueron asignadas a tres niveles de ingesta de sodio. Un cambio en la ingesta de sodio desde el nivel más alto al nivel bajo resultó en una disminución adicional de 4,6 y 2,4 mmHg en la presión sistólica y diastólica respectivamente durante la dieta control ($p < 0,001$) y de 1,7 y 1 mmHg durante la dieta DASH ($p < 0,05$) [15]. Por lo que se puede concluir que desde ya hace décadas las evidencias apuntan a que la restricción de la ingesta de sodio tie-

ne un efecto reductor de la PA, tanto en sujetos hipertensos, así como aquellos con PA normal.

2.3. Efecto del potasio

Hace décadas que los resultados de investigaciones epidemiológicas, de intervención y meta-análisis indican que la suplementación con potasio reduce la PA en sujetos normotensos e hipertensos. En un estudio de intervención se detectó que la suplementación con potasio en comparación a placebo producía una mayor reducción de la PA sistólica [17]. Un meta-análisis de estudios aleatorios en sujetos normotensos evidenció que la suplementación con potasio (medio de 75 mEq/día) redujo la PA sistólica en 1,8 mmHg y la diastólica en 1 mmHg, observándose un mayor efecto en los sujetos que tenían un mayor consumo de sodio [18,19]. Como resultado de estos estudios se recomienda mantener una ingesta diaria de potasio superior a 90 mEq (3,5 g) para la prevención primaria de HTA [20]. Los mecanismos involucrados en el efecto hipotensor del potasio incluyen aumento de la natriuresis, disminución de la actividad nerviosa simpática y menor respuesta a noradrenalina y angiotensina II que suben la presión arterial [20].

2.4. Efectos de las proteínas

Se ha postulado que dietas ricas en proteínas, particularmente aquellas de origen vegetal, reducen la presión arterial [21-24]. El estudio Omni-Heart [19] comparó el efecto sobre la PA y lípidos plasmáticos de tres dietas saludables; una rica en carbohidratos, similar a la dieta DASH; una rica en proteínas con el 50% de origen vegetal y otra alta en grasas monoinsaturadas. Las 3 dietas lograron reducir la presión sanguínea y los niveles plasmáticos de colesterol LDL en relación a las condiciones basales. Sin embargo, en comparación a la dieta rica en carbohidratos, la dieta hiperproteica y la dieta con grasa monoinsaturadas lograron una mayor reducción de la presión sistólica y diastólica en todos los participantes.

Luego de la intervención, solo el 22% de aquellos que eran hipertensos al inicio, siguió manteniendo esa condición con la dieta rica en proteínas comparado con el 38% de aquellas asignadas

a la dieta rica en carbohidratos y el 19% de los randomizados a la dieta monoinsaturada. Los factores nutricionales protectores y adversos se presentan en la (Tabla 1).

TABLA 1. Factores nutricionales asociados a hipertensión arterial

| Protectores | Adversos |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Baja ingesta de sodio | Alta ingesta de sodio |
| Dieta hiperproteica | Exceso de calorías |
| Dieta normocalórica | Exceso grasas saturadas |
| Proteínas vegetales | Exceso de fructosa |
| Ácidos grasos moinsaturados | |
| Ácidos grasos poliinsaturados n-3 | |
| Alta ingesta de K, Ca y Mg | |
| Alta ingesta de K, Ca y Mg | |
| Fibra dietética | |

Tabla 1. Factores nutricionales protectores y adversos asociados a la hipertensión arterial.

Precisamente en lo relativo a ingesta de proteínas, que a su vez destacan en la dieta occidental y en otros países industrializados, el consumo de leche regular y los productos lácteos tienen papeles sobresalientes en hipertensión por la amplia gama de nutrientes (proteínas, grasas, carbohidratos y minerales) presentes en su composición que juegan un papel fundamental en la dieta humana [23]. Respecto de proteínas destaca lo ya mencionado sobre su rol benéfico a través del efecto en control de peso y otros mecanismos relativos a péptidos a revisar más adelante en este capítulo. Sin embargo, debido a que la leche y los productos lácteos que contienen grasa láctea son las principales fuentes alimenticias de ácidos grasos saturados (AGS), se han relacionado con un mayor riesgo de ECV derivado de concentraciones sanguíneas más altas de colesterol LDL [24,25]. Por lo tanto, las recomendaciones actuales de algunas autoridades sanitarias y los gobiernos generalmente aconsejan el consumo de leche baja en grasa o sin grasa y productos derivados de la leche en lugar de productos lácteos con grasa regular [26]. Hoy, estas recomendaciones son seriamente cuestionadas por meta-análisis de estudios observacionales

y ensayos controlados aleatorios que informan resultados inconsistentes con respecto a la asociación entre los productos lácteos y el riesgo de ECV independientemente del contenido de grasa láctea [27]. Además, los lácteos fermentados como el yogurt o el queso, pueden desempeñar un papel protector especial, posiblemente debido a la influencia de la matriz alimentaria en la respuesta cardiometabólica a las grasas saturadas [28-30]. Asimismo, estudios recientes consideran que la leche es una de las fuentes más importantes de componentes bioactivos naturales [31], que de otro modo serían difíciles de obtener en dietas con un uso limitado de productos lácteos.

En los últimos años, una serie de revisiones y meta-análisis se han centrado en la influencia de la ingesta de productos lácteos en los resultados clínicos relacionados con ECV, enfermedad coronaria (CHD) y accidente cerebrovascular [32-37]. Sin embargo, las conclusiones de estos meta-análisis no han sido del todo consistentes. Los ensayos clínicos aleatorios han proporcionado información importante sobre la causalidad, incluida la capacidad de las intervenciones dietéticas para afectar los biomarcadores

de enfermedades futuras [38]. Debido a que la aterosclerosis, la disfunción endotelial vascular y la alteración de la coagulación son todos procesos generalmente relacionados con la ECV e HTA, también se han estudiado y así observado que algunos biomarcadores inflamatorios, por ejemplo, proteína C reactiva (PCR) e IL-6, como una serie de otras moléculas de adhesión y factores de coagulación se relacionan con un mayor riesgo de ECV [39–41]. Varios meta-análisis y revisiones recientes han abordado cómo el consumo de productos lácteos afecta positivamente a estos biomarcadores de ECV [42-53]. La evidencia global sugiere que no hay efectos dañinos, independientemente del contenido de grasa láctea, en una gran variedad de variables cardiometabólicas, incluidos los factores de riesgo relacionados con los lípidos, la presión arterial, la inflamación, la resistencia a la insulina y la función vascular [54].

2.5. Péptidos

Un área de interés emergente en los últimos años es aquel relacionado al efecto que ejercen algunos péptidos proteicos disponibles en lácteos gracias a diversos mecanismos y procesos a los que son sometidos. Los productos lácteos, particularmente la leche fermentada que contiene probióticos que pueden promover la salud intestinal, reducir la alergenicidad, aumentar la bioaccesibilidad de las grasas/proteínas en los alimentos y disminuir la presión arterial porque contienen poliaminas y péptidos bioactivos que pueden reducir el riesgo de hipertensión y cáncer.

Los alimentos se pueden modificar para que sean “funcionales”, ya sea por hidrólisis por enzimas digestivas gastrointestinales o durante el procesamiento de alimentos [55]. Esto libera de forma efectiva péptidos bioactivos de un estado inactivo en la molécula de proteína [55]. El papel de los péptidos bioactivos en la promoción del bienestar se ha atribuido a sus beneficios fisiológicos y fisicoquímicos, tales como antitrombóticos, antihipertensivos, antimicrobianos, antioxidantes e inmunomoduladores [56]. Para lograr la

función antihipertensiva, los péptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) deben ser absorbidos por el intestino en forma activa antes de llegar al órgano objetivo.

Respecto de los péptidos es importante comentar sobre su estabilidad: como tales, necesitan resistir degradación por proteinasas y peptidasas gastrointestinales antes de ser absorbidas por el intestino [56]. De hecho, los esfuerzos recientes e innovaciones se están centrando en la entrega transdérmica de péptidos y fármacos antihipertensivos para evitar la degradación gastrointestinal [57].

En general, las proteínas de la leche se utilizan como fuente de péptidos bioactivos, ya que se consideran económicas y seguras. La producción de péptidos bioactivos a partir de productos lácteos fermentados ha sido ampliamente estudiada, y la efectividad de los péptidos bioactivos depende de su secuencia de aminoácidos [58,59]. Existen importantes estudios sobre las propiedades antihipertensivas de las proteínas de la leche a la luz del creciente conocimiento científico con respecto a la actividad ACE-I de estos compuestos. Sin embargo, son necesarios estudios de investigación a más largo plazo para evaluar el papel de las bebidas de leche fermentadas en el apoyo a la salud humana.

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren beneficios para la salud del huésped” [60-63]. La fermentación mejora la vida útil, el sabor y la digestibilidad de la leche [64]. El conocimiento de la fermentación es esencial para impulsar la investigación hacia su papel en la salud y cómo se pueden utilizar para superar enfermedades, como la autoinmunidad, las alergias, la diabetes y el cáncer [65]. Además, los péptidos bioactivos pueden producirse por calor, condiciones alcalinas o ácidas, enzimas y fermentación microbiana de proteínas [66].

Debido a los efectos adversos del uso a largo plazo de fármacos, muchas investigaciones se han centrado en la producción de péptidos bioactivos a partir de productos lácteos fermentados. Los péptidos son conocidos por sus altas afinidades en los tejidos y, por lo tanto, pueden eli-

minarse más lentamente de los tejidos en comparación con las drogas sintéticas. Los péptidos bioactivos derivados de la leche con atributos antihipertensivos han sido altamente estudiados y se publican varias revisiones con respecto a su producción, biodisponibilidad e inclusión en los alimentos [66]. La fermentación de “whey protein” (WP) con *Lactobacillus brevis* tiene mayor actividad ECA-I que la proteína de suero fermentada con *Lactobacillus -acidophilus, -casei, -helveticus, -lactis o -reuteri*. Por lo tanto, diferentes microorganismos tienen diferentes sistemas proteolíticos y diferentes actividades ECA-I [67]. Además, los estudios informan la capacidad de hidrolizar α -lactoalbúmina, β -lactoglobulina e inmunoglobulinas de los WP para producir péptidos bioactivos [68].

Respecto a la actividad de ECA-I in vitro, va-

rios péptidos de diferentes longitudes de aminoácidos han demostrado inhibir la ECA-I a concentraciones de molares [69]. La inhibición de la actividad de la ECA-I reduce la producción de ATII, lo que conduce a una disminución de la presión arterial. Además, el sistema de bradiquinina involucra la ECA-I que hace que los vasos sanguíneos se dilaten, lo que reduce la presión arterial (**Figura 1**) [69,70]. Es plausible que los péptidos ECA-I de pequeño peso molecular se muevan a través del epitelio intestinal y hacia la circulación para alcanzar los sitios objetivo y reducir la presión arterial. Como tal, la fermentación de proteínas de la leche se ha utilizado para producir péptidos bioactivos con actividades ECA-I, los que tienen como objetivo bloquear la conversión de ATI a ATII o inhibir la degradación de la bradiquinina.

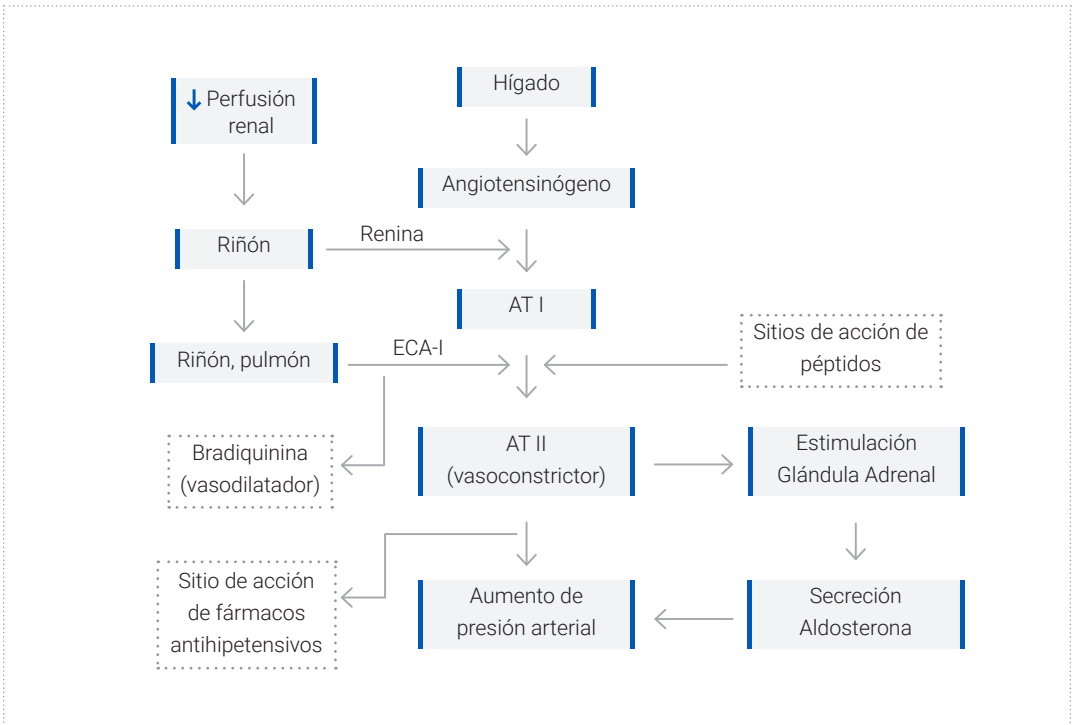


Figura 1. Sistema Renina-Angiotensina. Un sistema clave que regula los fluidos corporales y la presión arterial es el sistema hormonal, el sistema renina-angiotensina. El riñón secreta la renina cuando el flujo sanguíneo renal es bajo, lo que convierte el angiotensinógeno secretado por el hígado en angiotensina I (AT I) que luego se convierte en angiotensina

II (AT II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA-I) que se encuentra en los pulmones. AT II (un fuerte vasoconstrictor) estimula la hormona aldosterona de la corteza suprarrenal y, como resultado, aumenta la presión arterial y la retención de agua. Se destaca la zona de acción de fármacos ciertos antihipertensivos y de los péptidos bioactivos.

En humanos se ha demostrado que los péptidos VPP (del inglés valyl prolyl proline) e IPP (del inglés isoleucyl prolyl proline) liberados de la caseína después del cultivo con *Lactobacillus helveticus* CP790 y *Saccharomyces cerevisiae* reducen la presión arterial [71]. Se demostró que estos péptidos son absorbidos directamente por el epitelio sin ser hidrolizados por enzimas digestivas que alcanzan los sitios objetivo para efectos antihipertensivos [72,73]. En un estudio de intervención paralela doble ciego de 12 semanas en 89 sujetos hipertensos que consumieron péptidos VPP/IPP en la leche en comparación con la leche placebo, redujeron significativamente la rigidez arterial [74]. Además, 94 pacientes hipertensos en un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo que consumieron leche fermentada con *Lactobacillus helveticus* (con una alta concentración de péptidos VPP/IPP), 2 veces al día durante 10 semanas, redujeron la presión arterial en comparación con el producto de control [75]. En un estudio más largo de más de 21 semanas, se observaron efectos antihipertensivos similares [76]. Del mismo modo, en humanos hipertensos, que consumieron leche fermentada o un producto para untar que contenía los péptidos ECA-I, VPP e IPP, diariamente durante 10-12 semanas mostraron presión arterial reducida [77]. Como consecuencia de las capacidades antihipertensivas de los péptidos bioactivos, se han desarrollado varios productos lácteos fermentados y se consumen para el tratamiento de la hipertensión, aunque aún sin aprobación de la autoridad alimentaria y de seguridad europea. Por lo tanto, otros estudios de intervención humana son cruciales para establecer los beneficios antihipertensivos y para la salud de los péptidos bioactivos derivados de la leche.

Varias especies de cepas de probióticos son potenciales contribuyentes para la regulación de la presión arterial alta, el metabolismo de los lípidos y la diabetes, y son inmunomoduladores, debido a la efectividad de los péptidos bioactivos producidos durante la fermentación. Hay una gran cantidad de péptidos liberados de la hidrólisis de la proteína de la leche aún por evaluar y existe la necesidad de determinar los mecanis-

mos de los péptidos bioactivos, sus metabolitos y sus cambios genéticos en las células usando la secuenciación de ARN para comprender mejor los efectos mecanicistas subyacentes a nivel molecular. Esta información ayudará en el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y logrará mejores resultados.

3. Conclusión

Desde hace décadas se comprende el importante rol de los componentes alimentarios vinculados a prevención y tratamiento de la hipertensión. Existen datos y evidencia contundente que lo respalda. Dentro de las recomendaciones destaca el manejo de la obesidad y recomendar una dieta equilibrada, basada en alimentos de alto valor nutricional. Los lácteos cumplen con este criterio por su composición pero, además, debido a los recientes hallazgos sobre el efecto de los péptidos derivados de la fermentación de la leche, en donde existe una emergente área de investigación que refuerza las ventajas del consumo de lácteos tanto para beneficios en hipertensión como de otras patologías crónicas frecuentemente asociadas a ella, se requiere de una constante revisión de las recomendaciones de manejo y prevención de la HTA.

Referencias

1. Ordunez P. y cols . Hypertension Prevention and Control in Latin America and the Caribbean. *J. Clin. Hypertens.* 2015;17:499-502
2. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington. Both sexes, all ages, 2016, DALYs attributable to high systolic blood pressure. 2016.
3. Thomopoulos C. y cols. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2014;32:2285-95.
4. Gaziano T.A. y cols. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J. Hypertens.* 2009;27:1472-7.
5. Stevens B. y cols. PM020 The Economic Burden

- of Heart Diseases in Chile. *Global Heart*. 11: p. e73. 2015.
6. WHO. Noncommunicable Diseases Progress Monitor, 2017. Internet. Geneva, World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/25>
 7. Stevens V.J. y cols. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1993;153:849-58.
 8. Rahmouni K. y cols. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45:9-14.
 9. Ge L. y cols. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;369:m696.
 10. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;65:626S-642S.
 11. Zhou B.F. y cols. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17:623-30.
 12. Midgley J.P. y cols. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1996;275:1590-7.
 13. Cutler J.A. y cols. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997;65:643S-651S.
 14. He F.J. y cols. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.* 2002;16:761-70.
 15. Sacks F.M. y cols. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:3-10.
 16. Gu D y cols. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Hypertens.* 2001;19:1325-31.
 17. Whelton P.K. y cols. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997;277:1624-32.
 18. Whelton P.K. y cols. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin. Nephrol.* 1999;19:494-9.
 19. Appel L.J. y cols. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64.
 20. Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J. Nutr. Biochem.* 2003;14:492-506.
 21. Hu F.B. y cols. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:221-7.
 22. Kelemen L.E. y cols. Associations of dietary protein with disease and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 2005;161:239-49.
 23. He J. y cols. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2005;143:1-9.
 24. Elliott P. y cols. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:79-87.
 25. Fontecha J. y cols. Recent advances in dairy ingredients and cardiovascular diseases with special interest in milk fat components. In: Watson RR, Collier RJ, Preedy VR, editors. *Milk in Human Health and Disease Across the Lifespan*. London: Academic Press; 2017. pp. 251– 61.
 26. Mensink R. y cols. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1146–55.
 27. Mensink R.P. *Effects of Saturated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis*. Geneva: World Health Organization; 2016.
 28. US Department of Health and Human Services and USDA. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
 29. Dehghan M. y cols. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018;392:2288–97.
 30. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99:1235S–42S.
 31. Bernic D. y cols. Comparing the impact of saturated fatty acids from different dairy sources on LDL particle size phenotype. *FASEB J* 2017;31:966.5.
 32. Lordan R. y cols. Dairy fats and cardiovascular disease: do we really need to be concerned? *Foods* 2018;7:29.
 33. Park Y.W. Bioactive components in cow's milk. In: Belzen N, editor. *Achieving Sustainable Production of Milk. Volume 1 Part 1: Milk Composition, Genetics and Breeding*. London: Burleigh Dodds Science Publishing; 2018. 339pp.
 34. Qin L.Q. y cols. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015;24:90–100.
 35. Alexander D.D. y cols. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2016;115:737–50.

36. Guo J. y cols. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 2017;32:269–87.
37. Gholami F. y cols. The effect of dairy consumption on the prevention of cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective studies. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2017;9:1–11.
38. Chen G.C. y cols. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2017;56:2565–75.
39. Drouin-Chartier J.P. y cols. Systematic review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes. *Adv. Nutr.* 2016;7:1026–40.
40. Huth P.J. y cols. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv. Nutr.* 2012;3:266–85.
41. Kaptoge S. y cols. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014;35:578–89.
42. Danesh J. y cols. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and non-vascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:1799–809.
43. Ulven S.M. y cols. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv. Nutr.* 2018;(Suppl 1);10:S239-S250.
44. Agerholm-Larsen L. y cols. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000;54: 856–60.
45. Sun J, Buys N. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Med.* 2015;47:430–40.
46. Benatar J.R. y cols. Effects of high and low-fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One* 2013;8:e76480.
47. de Goede J. y cols. Effect of cheese consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 2015;73: 259–75.
48. Shimizu M. y cols. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS One* 2015;10:e0139795.
49. Ding M. y cols. On behalf of the CHARGE Consortium. Dairy consumption, systolic blood pressure, and risk of hypertension: Mendelian randomization study. *BMJ.* 2017;356:j1000.
50. Hidayat K. y cols. Effects of milk proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized control trials. *Hypertens. Res.* 2017;40:264–70.
51. Cicero A.F. y cols. Do the lactotripeptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Hypertens.* 2013;26:442–9.
52. Dong J.Y. y cols. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013;110:1188–94.
53. Turpeinen A.M. y cols. Antihypertensive effects of bioactive tripeptides—a random effects meta-analysis. *Ann. Med.* 2013;45:51–6.
54. Usinger L. y cols. Fermented milk for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;4:CD008118.
55. Xu J.Y. y cols. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2008;24:933–40.
56. Drouin-Chartier J.P. y cols. Comprehensive review of the impact of dairy foods and dairy fat on cardiometabolic risk. *Adv. Nutr.* 2016;7:1041–51.
57. Kitts D.D. y Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery, *Curr. Pharm. Des.* 2003;9:1309–23.
58. Fitzgerald R.J. y Meisel H. Milk protein hydrolysates and bioactive peptides, in: P.F. Fox, P.L.H. McSweeney (Eds.), *Advanced Dairy Chemistry—1 Proteins*, Springer, US, 2003, pp. 675–98.
59. Michalatos M. y cols. Transdermal delivery of AT1 receptor antagonists reduce blood pressure and reveals a vasodilatory effect in kidney blood vessels, *Curr. Mol. Pharmacol.* 2018. 11(3):226-236.
60. Chaves-López C. y cols. Impact of microbial cultures on proteolysis and release of bioactive peptides in fermented milk. *Food Microbiol.* 2014;42:117–121.
61. López-Expósito I. y cols. A mini-review on health and nutritional aspects of cheese with a focus on bioactive peptides, *Dairy Sci. Technol.* 2012;92: 419–438.
62. Saxelin M. y cols. 1 - introduction: classifying functional dairy products, in: T. Mattila-Sandholm, M. Saarela (Eds.), *Functional Dairy Products*: Woodhead Publishing, 2003, pp. 1–16.
63. World Health Organization. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, WHO/FAO, Geneva, Switzerland, 2003.
64. Amrane A. y Prigent Y. Influence of yeast extract concentration on batch cultures of *Lactobacillus helveticus*: growth and production coupling, *World J. Microbiol. Biotechnol.* 1998;14:529–34.
65. Ramesh C. y Chandan A.K. *Manufacturing Yogurt and Fermented Milks Technology & Engineering*. 2013;496.
66. Ahtesh F.B. y cols. Processing and sensory characteristics of a fermented low-fat skim milk drink containing bioactive antihypertensive peptides, a functional milk product, *Int. J. Dairy Technol.* 2018;115:103-109.
67. McNeil B. y Harvey L.M. *Practical Fermentation Technology*, Wiley Online Library, 2008.