



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**  
**Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía**  
**Maestría en ciencias de la nutrición y alimentos medicinales**

**TESIS**

**Efecto de la suplementación con probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus sporegenes*, *Lactobacillus rhamnosus*) e inulina en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad sobre la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas.**

Para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICION Y  
ALIMENTOS MEDICINALES**

Presenta

**LN. Cesar Antonio Sánchez Cárdenas**

Culiacán, Sinaloa, Junio, 2024



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco la universidad Autónoma de Sinaloa, al posgrado de la **Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía**, por continuar mi formación y contribuir con una de las metas a lo largo de mi vida profesional y a todos los maestros por su dedicación al momento de impartir las clases. Al **Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT)** por la beca otorgada, que contribuyo a iniciar y terminar mis estudios de posgrado.

A mis directores de tesis **Dr. Noé Ontiveros Apodaca** y **Dr. Giovanni Isaí Ramírez Torres** por la orientación, paciencia, el apoyo recibido en todo momento, los consejos, experiencia han sido fundamentales e invaluable para mí y el desarrollo de la investigación. De igual manera me encuentro totalmente agradecido por la confianza que tuvieron en mí.

A mis asesores **MC. Oscar Gerardo Figueroa Salcido**, **Dr. Feliznando Isidro Cardenas Torres**, y **Dra. Mayra Arias Gastelum**, de quienes recibí guía, consejos, y aclaración de dudas durante el proceso.

También agradecer al **Dr. Jesús Gilberto Aramburo Gálvez**, quien forma parte del laboratorio de investigación “Francisco Cabrera Chávez” por siempre estar dispuesto a apoyarme, permitirme formar parte de su equipo de trabajo, sus consejos los cuales fueron fundamentales para el desarrollo profesional, además de contar con una gran amistad, lo cual para mi es lo más importante.

Al laboratorio de investigación “Francisco Cabrera Chávez” por permitirme realizar mis experimentales a lo largo de los 2 años de maestría. A **José Antonio Mora Melgem**, **Raúl Tinoco Narez Gil**, quienes forman parte del

laboratorio de investigación, con quienes además de apoyarnos mutuamente en los diferentes proyectos de investigación, formamos parte de un equipo de investigación que busca el crecimiento en conjunto. De igual manera agradecer por su compañía e interés por aprender al momento de acondicionar y medir la presión arterial a **Rocío Duarte, Daniela Canizales, Lorenzo Hernández, Johanna García, Valeria Rodríguez**, y a los demás que también me brindaron apoyo durante este periodo; Lizbeth Vizcarra, Diana Laura, Rogelio, Nora, Carlos, Mayari.

Quiero agradecer de todo corazón a mi **familia** por su amor incondicional y su apoyo durante todo este proceso. Su paciencia, comprensión y ánimo han sido fundamentales para alcanzar mis metas académicas.

Expresar mi más sincero agradecimiento a mis amistades **Aurora, Asalia, Karen, Xatzibe, Alondra, Sthefhany**. Su compañía ha hecho que cada desafío sea más fácil de superar y cada logro más significativo.

Agradezco a **Dios** por las bendiciones que me ha otorgado, por su protección y por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más difíciles.

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial (HTA) es la elevación crónica de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Esta enfermedad es un factor de riesgo significativo para desarrollar enfermedad cardiovascular y se asocia a muerte prematura. La presión arterial media (PAM), calculada a partir de la PAS y PAD, puede predecir cambios en el sistema vascular, por lo que es importante evaluar este parámetro. La suplementación con simbiótico (probiótico + prebiótico) puede ayudar a controlar la presión arterial al regular la microbiota intestinal. La actividad física también puede ayudar en el control de la presión arterial al disminuir la resistencia vascular. Así, es posible que una intervención que incluya la suplementación con simbiótico en conjunto con un régimen de actividad física de baja intensidad logre un efecto hipotensor de mayor magnitud que al observado con la implementación de estas acciones individualmente. **Metodología:** Se utilizaron ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) de 12 semanas de edad con un peso de 300 a 350 g. Las SHRs fueron asignadas a 3 grupos experimentales: 1) Grupo suplementado con simbiótico (inulina + *L. acidophilus*, *L. sporegenes*, *L. rhamnosus*), 2) Grupo suplementado con simbiótico (inulina + *L. acidophilus*, *L. sporegenes*, *L. rhamnosus*) en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad, 3) Grupo en régimen de actividad física de baja intensidad. El ejercicio físico de baja intensidad se realizó en una cinta rodante automatizada la cual se programó a una velocidad de 4 m/min durante una hora incrementando semanalmente 1 m/min por 10 semanas. La combinación de *Lactobacillus* fue adquirida comercialmente y administrada de forma intragástrica diariamente. Un total de  $2 \times 10^{10}$  lactobacillus fueron administrados (*L. acidophilus* (81%), *L. sporegenes* (13%), *L. rhamnosus* (6%). El protocolo tuvo una duración de 10 semanas y las evaluaciones de PA se realizaron semanalmente. **Resultados:** Los 3 grupos experimentales disminuyeron la PA. La PAS disminuyó 7.84 (DS: 3.98) mmHg, 30.32 (DS: 6.34) mmHg y 21.76 (DS: 7.44) mmHg, la PAD disminuyó 3.81 mmHg (DS:

7.86), 11.28 mmHg (DS: 6.09) y 2.51 (DS: 3.14) mmHg, en cuanto a la PAM, se observó un efecto hipotensor de 7 mmHg (DS: 2.57), 15 mmHg (DS: 5.70) y 7 mmHg (DS: 2.71) para los grupos suplementados con simbiótico, simbiótico más ejercicio de baja intensidad y solo realizar el ejercicio de baja intensidad, respectivamente ( $p < 0.05$  (simbiótico más ejercicio vs simbiótico/ejercicio de baja intensidad)). **Conclusión:** La suplementación con el simbiótico inulina más *L. acidophilus*, *L. sporegenes* y *L. rhamnosus* en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad tiene un efecto hipotensor de mayor magnitud que realizar solo la actividad física de baja intensidad o recibir solamente la suplementación con el simbiótico en SHRs.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. REVISIÓN DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 CLASIFICACIÓN DE LA HTA .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y MEDIA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.4 PREVALENCIA DE LA HTA .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5 DETERMINANTES DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....</b>	<b>9</b>
<b>2.6 INSULINA Y ACTIVIDAD SIMPÁTICA.....</b>	<b>10</b>
<b>2.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA HTA .....</b>	<b>11</b>
<b>2.8 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA .....</b>	<b>11</b>
<b>2.8.1. Renina.....</b>	<b>11</b>
<b>2.8.2. Angiotensina .....</b>	<b>14</b>
<b>2.8.3. Aldosterona.....</b>	<b>16</b>
<b>2.9 DIAGNOSTICO .....</b>	<b>19</b>
<b>2.10 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HTA.....</b>	<b>21</b>
<b>2.11 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HTA.....</b>	<b>21</b>
<b>2.12 EJERCICIO DE BAJA INTENSIDAD EN HTA.....</b>	<b>23</b>
<b>2.13 PROBIÓTICOS .....</b>	<b>25</b>
<b>2.14 EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA SALUD.....</b>	<b>26</b>
<b>2.15 PREBIÓTICOS .....</b>	<b>27</b>
<b>2.16 SIMBIÓTICOS .....</b>	<b>28</b>
<b>2.17 MICROBIOTA INTESTINAL Y SUS EFECTOS EN LA SALUD HUMANA.....</b>	<b>29</b>
<b>2.18 COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA HIPERTENSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>3 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>32</b>

<b>4</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>33</b>
4.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	33
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....</b>	<b>34</b>
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	34
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
<b>6</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
6.2	ANIMALES Y ASPECTOS ÉTICOS.....	35
6.3	GRUPOS EXPERIMENTALES.....	35
	Figura 6. Esquema general del experimental.....	36
6.4	ACTIVIDAD FÍSICA.....	37
6.5	PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS E INULINA.....	39
6.6	MEDICIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL.....	39
6.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
<b>7</b>	<b>. RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSION.....</b>	<b>49</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>56</b>



## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión para la clasificación de hipertensión.....	13
<b>Cuadro 2.</b> Clasificación de la presión arterial media.....	15

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Producción de renina.....	19
<b>Figura 2.</b> Síntesis de angiotensina.....	21
<b>Figura 3.</b> Liberación de aldosterona.....	23
<b>Figura 4.</b> Esquema general de sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión.....	24
<b>Figura 5.</b> Formulación de simbióticos.....	36
<b>Figura 6.</b> Protocolo experimental.....	44
<b>Figura 7.</b> Protocolo de actividad física de baja intensidad.....	45
<b>Figura 8.</b> Evaluación de la presión arterial sistólica.....	52
<b>Figura 9.</b> Disminución de la presión arterial sistólica.....	54
<b>Figura 10.</b> Evaluación de la presión arterial diastólica.....	56
<b>Figura 11.</b> Disminución de la presión arterial diastólica.....	52
<b>Figura 12.</b> Evaluación de la presión arterial media.....	54
<b>Figura 13.</b> Disminución de la presión arterial media.....	56

## ABREVIATURAS

ACC	Colegio Americano de Cardiología
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
AHA	Asociación Americana del corazón
ANG	Angiotensina
ANGT1R	Receptor tipo 1 de angiotensina
ANGT2R	Receptor tipo 2 de angiotensina
AVP	Arginina-vasopresina
DASH	Enfoques dietéticos para detener la hipertensión
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
ECV	Enfermedad cerebrovascular
F/B	Proporción <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>
FMT	Trasplante de microbiota fecal
FOS	Fructooligosacáridos
GPC	Guía práctica clínica
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión primaria esencial
MI	Microbiota intestinal
NO	Oxido nítrico
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
SHR	Ratas espontáneamente hipertensas
SNS	Sistema nervioso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TxA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
WKY	Ratas normotensas Wistar-Kyoto

## 1. INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad cardiovascular progresiva caracterizada por la elevación crónica de la presión arterial (PA). Este síndrome representa uno de los factores de riesgo más significativos para desarrollar enfermedad cardiovascular que puede ser controlado (Cornelissen & Smart, 2013). Entre los eventos adversos asociados a la HTA se encuentran el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, daño renal y deterioro cognitivo (Deussen & Kopalani, 2023).

La población afectada con HTA es heterogénea y debe cargar con las implicaciones económicas que esta patología conlleva. Actualmente, la HTA afecta a más del 30% de la población adulta mundial y se espera que para el año 2025 el número total de pacientes hipertensos aumente a 1560 millones en todo el mundo (Kang & Cai, 2018). Las guías nacionales e internacionales de prevención y tratamiento de la hipertensión primaria y secundaria recomiendan intervenciones no farmacológicas como la primera línea de tratamiento. Lo anterior incluye el aumento de los niveles de actividad física (entrenamiento cardiovascular, 20-60 minutos, 3-5 días a la semana, a una intensidad correspondiente al 40-70% del  $VO_2$  máx.) (Ruivo & Alcântara, 2012) y llevar una dieta saludable.

Aunado a lo anterior, estudios recientes muestran que el consumo de probióticos puede ser de ayuda en el tratamiento de la PA y de otras enfermedades crónicas (Mashaqi & Gozal, 2019; Samadian et al., 2016). La disbiosis intestinal se ha asociado al desarrollo de HTA cuando el porcentaje de Firmicutes se incrementa y disminuye el de Bacteroidetes (Yang et al., 2015). Incluso, se sugiere que la composición de la microbiota intestinal se altera después del desarrollo de HTA y que esto podría agravar la enfermedad (Bier et al., 2018; Galla et al., 2018). Así, se ha propuesto que modificar la

microbiota intestinal con la suplementación con probióticos y prebióticos pueden ayudar a controlar la HTA (Hsu et al., 2018).

La microbiota intestinal en el adulto está compuesta por billones de microorganismos, pero es dominada por cuatro filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria (Yang et al., 2015). Particularmente, cambios en la proporción de Firmicutes y Bacteroidetes, conocida como la proporción *F/B*, puede usarse como biomarcador preliminar para el diagnóstico de la HTA (Sanz & Moya-Pérez, 2014). En este contexto, se ha reportado que ratas espontáneamente hipertensas (SHR) presentan disbiosis intestinal al compararse con la cepa homóloga normotensa Wistar Kyoto (WKY) (Adnan et al., 2017). Interesantemente, el trasplante de microbiota fecal (FMT) de SHRs a ratas WKY o ratones libres de gérmenes ocasiona elevación de la PA (Xia et al., 2021). De esta forma, el modelo SHR es apropiado para investigar el efecto de un simbiótico, como la combinación de inulina con probióticos, sobre la microbiota intestinal y evaluar su efecto sobre los cambios en la PA. Aunado a lo anterior, se ha descrito que la actividad física de baja intensidad ayuda a reducir la PA tanto en humanos como en modelos animales de hipertensión (Clark & Mach, 2016). Así, es posible un vínculo entre la actividad física y los parámetros microbianos intestinales asociados con la salud que puede ser aprovechado para controlar la PA y disminuir los casos que requieren de intervenciones farmacológicas.

# 1. REVISIÓN DE LITERATURA

## 2.1 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una afección que surge cuando los vasos sanguíneos más pequeños del cuerpo (las arteriolas) se estrechan y la sangre ejerce una presión excesiva contra las paredes de ellos obligando al corazón a trabajar más para mantener la PA (Ondimu et al., 2019). Globalmente, casi 1500 millones de personas tienen HTA y la gran mayoría padecen hipertensión primaria/esencial. La hipertensión secundaria (HS) la padece una fracción pequeña de los hipertensos (Murray & Lopez, 2013) y comprende aquellas formas de HTA que se deben a una causa identificada y, por lo tanto, pueden resolverse eliminando la causa subyacente (Rossi et al., 2020).

En población adulta, la HTA se puede diagnosticar cuando la presión arterial sistólica (PAS) supera los 140 mmHg y/o cuando la presión arterial diastólica (PAD) supera los 90 mmHg (Unger et al., 2020). En niños y adolescentes, las normas de presión arterial (PA) se expresan en gráficos de percentiles, y la PAS y la PAD promedio no deben exceder el percentil 95 (Dong et al., 2019). A pesar de una farmacoterapia cada vez más eficaz y una mayor conciencia de la HTA (Bhargava et al., 2012), actualmente, la HTA es un grave problema de salud pública ya que más de 1400 millones de personas la padecen (Mills et al., 2016) y se estima que el número de pacientes superará los 1500 millones en 2025 (Tabrizi et al., 2016). Además, la HTA es responsable de más de 10 millones de muertes al año (Tabrizi et al., 2016), siendo el principal factor de riesgo de ictus (isquémico y hemorrágico), de enfermedad arterial coronaria (Manosroi & Williams, 2019), de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica, entre otras afecciones (Narkiewicz & Redon, 2013; Mills et al., 2016).

## **2.2 Clasificación de la HTA**

La presión arterial en personas mayores de 18 años se puede clasificar en optima (sistólica inferior 120 mmHg y diastólica inferior a 80 mmHg), normal (sistólica entre 120-129 mmHg y diastólica inferior a 80-84 mmHg), normal alta (sistólica entre 130-139 mmHg y diastólica entre 85-89 mmHg), estadio 1 (sistólica entre 140-159 mmHg y diastólica entre 90-99 mmHg), estadio 2 (sistólica entre 160-179 mm Hg y diastólica entre 100-109 mmHg) e hipertensión sistólica aislada (sistólica mayor de 140 mmHg y diastólica menor de 90 mmHg (Tabla 1) (Angeli et al., 2019).

<b>Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión</b>		
<b>Categoría*</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>
Óptimo	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	100-109
Hipertensión grado 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

**Tabla 1.** Clasificación de la HTA. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. \*Grados de hipertensión basados en las Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión.

La mayoría de los hipertensos padecen hipertensión 'primaria' (esencial) (HTP). Este tipo de HTA es multifactorial y compleja. De hecho, las causas y factores que contribuyen al desarrollo de HTP no se conocen por completo. Ciertamente, se acepta que factores de riesgo genéticos y socioambientales como el consumo de sal, la obesidad, el consumo de alcohol, el estrés crónico y la urbanización se asocian con el desarrollo de HTP (Narkiewicz & Redon, 2013). En cuanto a la hipertensión secundaria (10-15% de los casos), es posible identificar una causa específica subyacente a la hipertensión en estos pacientes (Rimoldi et al., 2014).

La hipertensión resistente se define como la PA que se mantiene por encima del objetivo a pesar del uso de  $\geq 3$  medicamentos antihipertensivos a las dosis máximas toleradas (Judd & Calhoun, 2014). Entre los medicamentos, uno idealmente debe ser un diurético. Alternativamente, la hipertensión resistente es aquella que requiere  $\geq 4$  agentes para lograr el control de la PA. Este tipo de HTA ha recibido especial atención y se han dirigido esfuerzos para mejorar sus tasas de control (Judd & Calhoun, 2014).

### **2.3 Presión arterial sistólica, diastólica y media**

Las mediciones sistólica y diastólica de la PA siguen siendo esenciales para el diagnóstico de la HTA y evaluar la eficacia de tratamientos. Según algunos,, la PAS es un predictor de eventos adversos más importante que la PAD en pacientes mayores de 50 años, pero en pacientes menores de 50 años, la PAD es considerada un mejor predictor de efectos adversos que la PAS (Pinto, 2007). La PAS alta en ausencia de PAD alta es bastante frecuente en los ancianos, mientras que en personas más jóvenes PAD juega un papel esencial (Flint et al., 2019; Kasiakogias et al., 2019.; Li et al., 2014).



Kundu sugirió que la presión arterial media (PAM) debería usarse para predecir mejor la presión arterial en comparación con el uso de la PA sistólica o la PA diastólica por separado (Kundu et al., 2017). La PAM se refiere al promedio de la presión arterial a lo largo de un único ciclo cardíaco y puede ser una mejor alternativa para el diagnóstico y análisis estadístico de la presión arterial (Kandil et al., 2023). El valor del uso de PAM se demostró al tener una mayor capacidad para detectar casos leves de hipertensión (Tabla 2) (brown et al., 2019).

La Presión Arterial Media (PAM) no es simplemente el promedio aritmético de las presiones arteriales mínimas y máximas, porque la sangre arterial permanece más tiempo en el nivel de presión más bajo (cuando el corazón está relajado) que en el nivel de presión más alto (cuando el corazón se contrae) durante el ciclo cardíaco. (Kandil et al., 2023) La PAM es directamente proporcional al gasto cardíaco, para el propósito más funcional, se puede obtener una aproximación de la PAM aplicando la siguiente ecuación simple (Kundu et al., 2017):

$$\text{Presión arterial media} \\ \text{PAM} = \text{presión diastólica} + (1/3 \times \text{pulso de presión})$$

Categoría de presión arterial	Valores de presión arterial		Presión de pulso	Presión arterial media
	Presión arterial sistólica	Presión arterial diastólica		
Óptima	120	80	40	93.33
Normal	129	84	45	99.00
Normal alta	139	89	50	105.67
Hipertensión grado 1	159	99	60	119.00
Hipertensión grado 2	179	109	70	132.33
Hipertensión grado 3	180	110	70	133.33

Tabla 2 adaptada de: (Kundu et al., 2017).

## **2.4 Prevalencia de la HTA**

La prevalencia mundial de HTA es del 31% y se ha estimado que las muertes prematuras, a consecuencia de padecer HTA, podrían alcanzar los 7,1 millones anualmente, lo que representa 64 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Temu et al., 2017). A nivel mundial, se estima que alrededor de 1,400 millones de adultos tienen hipertensión (Mills et al., 2016). Esta cifra representa el 20% y 25% de las mujeres y hombres mayores de 18 años, respectivamente (Mills et al., 2016).

En un análisis de datos de más de 57,000 niños con sobrepeso y obesidad de Alemania, Austria y Suiza, se encontró que, dependiendo de los valores de referencia de la PA, entre el 20 y el 40% de los niños tenían HTA (Flechtner-Mors et al., 2015). Otro estudio que incluyó datos de 63,025 niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad reportó que la HTA es una de las principales comorbilidades asociadas al sobrepeso y obesidad (Flechtner-Mors et al., 2012). Estos hallazgos subrayan la urgente necesidad de estrategias de prevención y tratamiento tanto en adultos como en niños, especialmente en aquellos con sobrepeso y obesidad, para reducir la carga global de la hipertensión y sus graves consecuencias para la salud.

## **2.5 Determinantes de la presión arterial**

Los principales determinantes que afectan la PA son el índice de masa corporal (IMC) y la composición corporal, específicamente la obesidad visceral y la relación entre la masa corporal magra (Litwin & Kułaga, 2021). Particularmente, el IMC y otros marcadores de obesidad (niveles de lípidos en sangre) ayudan a identificar a los niños con HTA (Maximova et al., 2011; Sharma et al., 2018). De hecho, tras ajustar con base a los niveles séricos de insulina en ayunas, la frecuencia cardíaca (un marcador del impulso simpático) y los antecedentes de HTA de los padres, la PAS aumentó significativamente

independientemente del sexo en niños y adolescentes canadienses con edades de 9 a 16 años (Paradis et al., 2004). Además, en la población general, los cambios de peso expresados como puntuaciones z, desde el nacimiento y en cualquier período posterior, afectaron significativamente la PA (Maximova et al., 2011). En línea con lo anterior, en adolescentes, cada aumento en la unidad de IMC, de 1 cm en la circunferencia de la cintura (CC) y 1 mm en el grosor del pliegue cutáneo subescapular del tríceps se asoció con un aumento de la PAS de 0,7, 0,24 y 0,4 mmHg, respectivamente (Maximova et al., 2010). La relación entre el IMC y la PA en la infancia y la adolescencia fue analizada en un estudio multipaís (China, Corea, Polonia, Estados Unidos, India, Irán y Túnez) (M. Wang et al., 2020). Los resultados de dicho estudio muestran que la relación entre el IMC y la PA elevada comenzó a partir del percentil 25 del IMC. Sin embargo, debido a que no todos los niños con HTA son obesos y no todos los que son obesos padecen HTA, se está considerando si la HTA relacionada y la no relacionada con la obesidad son la misma enfermedad (Armanini et al., 2017)

## **2.6 Insulina y actividad simpática**

La relación entre la insulina y la PA fue controvertida al principio. Ahora se acepta que la insulina está involucrada en la fisiopatología de la HTA relacionada con la obesidad (Tagle & Acevedo, 2018). Dado que la insulina estimula el sistema nervioso simpático (SNS) (Landsberg, 2001) y que los pacientes obesos tienen una mayor actividad de este sistema nervioso, se ha propuesto que la estimulación del SNS mediada por insulina es un factor más en la patogénesis de la HTA relacionada con la obesidad central (Grassi et al., 1998). En este sentido, disminuciones concomitantes en la PA y la actividad del SNS son observadas en pacientes obesos que reciben dietas bajas en energía y reducen la insulina (Kennedy et al., 1997). Adicionalmente, se debe

considerar que la insulina tiene una acción directa sobre el riñón estimulando la retención de sodio (Mancusi et al., 2020).

## **2.7 Fisiopatología de la HTA**

En la fisiopatología de la HTA intervienen múltiples factores. Entre estos factores, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es de mayor importancia ya que condiciona la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como la producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (NO) o de la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas (Bellido et al., 2003, 2003; Serrano et al., 2022; M. Wang et al., 2020). Estas interacciones complejas subrayan la importancia de un enfoque multifacético en el tratamiento de la hipertensión, dirigido no solo a bloquear el SRAA, sino también a manejar otros factores contribuyentes. Comprender estas vías puede mejorar el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas para controlar la hipertensión y reducir sus complicaciones asociadas.

## **2.8 Sistema renina-angiotensina-aldosterona**

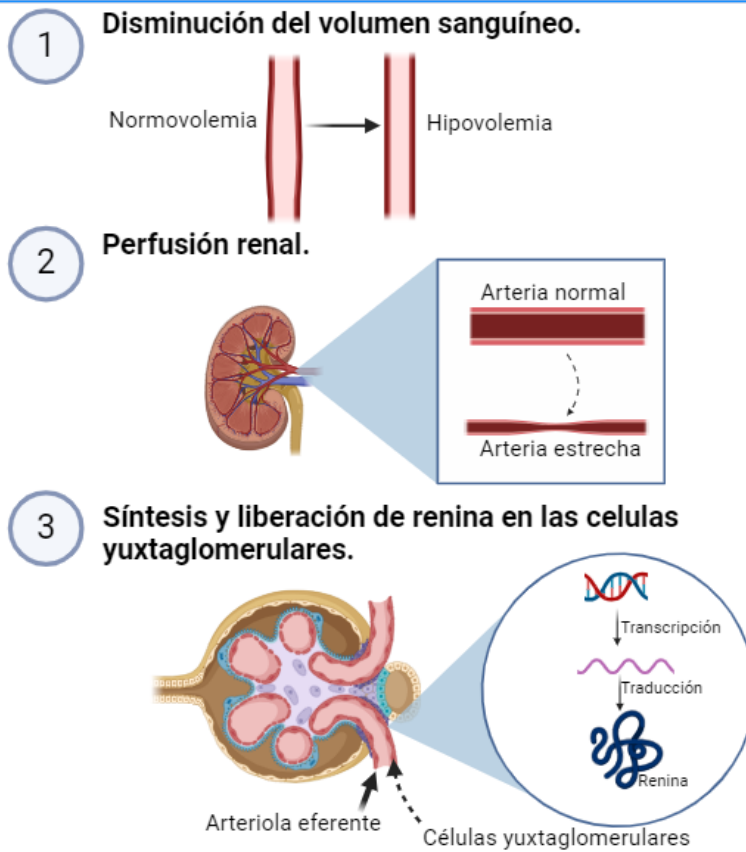
### **2.8.1. Renina**

La renina es una enzima secretada por el riñón en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo y la perfusión renal (Figura 1). Esta enzima escinde el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I) (Hsueh & Wyne, 2011). El sitio más importante de expresión de la renina es el riñón, particularmente en las células yuxtaglomerulares. Aunque en menor cantidad, la renina también es expresada en otros tejidos, tales como las glándulas suprarrenales, el músculo liso vascular, los testículos y los ovarios (Wagner Grau, 2018). La secreción de renina por las células

yuxtaglomerulares está controlada por señales intrarrenales. La presión de perfusión renal y la son señales que controlan la secreción de renina a nivel yuxtaglomerular y son dependientes de la ingesta de sodio, potasio o calcio y por el SNS (Barcia-Andrade & Duran-Pincay, 2022). La secreción de renina refleja la influencia de estas numerosas señales, integradas por las células yuxtaglomerulares a través de diversos mensajeros secundarios intracelulares, tales como el AMP cíclico y el calcio citosólico (Fray & Park, 1986).

Existen otros factores circulantes susceptibles de modificar la secreción de renina. Por ejemplo, , la hormona natriurética auricular (FAN) y la arginina-vasopresina (AVP) inhiben la secreción de renina (Benavente et al., 2010), y la angiotensina II (AII) (SE DEFINIÓ ANTES?) inhibe la secreción de renina independientemente de sus efectos vasoconstrictores en el riñón (Wagner Grau, 2018). Por otro lado, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) estimula la secreción de renina, y esto explica la variación diurna del nivel de renina, que es mayor en la mañana y disminuye a lo largo del día (ritmo circadiano) junto con la secreción de ACTH y cortisol (Armanini et al., 2017).

## Producción de renina



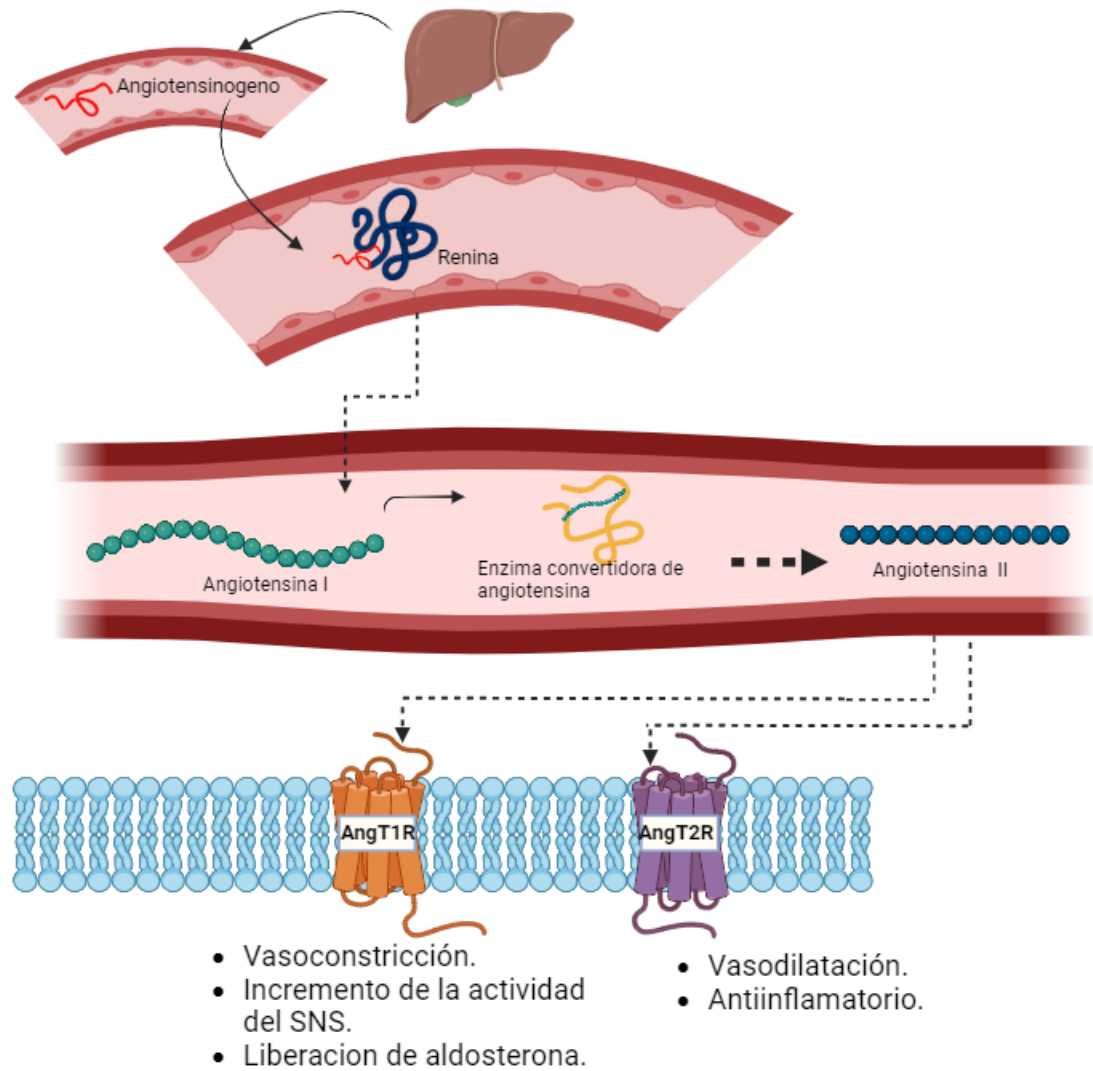
**Figura 1.** Síntesis y liberación de renina en células yuxtaglomerulares.

### **2.8.2. Angiotensina**

La angiotensina I es el sustrato de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I), enzima que se libera de las células endoteliales, convirtiendo la Ang I en Ang II (Wagner Grau, 2018). A su vez, la angiotensina II actúa en 2 receptores llamados receptores de angiotensina de tipo 1 y 2 (AngT1R y AngT2R) (De Mello & Frohlich, 2014). La angiotensina II conduce a una mayor retención de sodio, vasoconstricción (incluida la constricción preferencial de la arteriola eferente del riñón), estimulación de la sed y el deseo de sal, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y liberación de aldosterona de la zona de la glándula suprarrenal glomerulosa cuando se acopla al AngT1R, (De Mello, 2015). La acción de la Ang II es contrarreguladora a la del AngT1R cuando se acopla al AngT2R produciendo efectos antiinflamatorios, antifibróticos y vasodilatadores (figura 2) (Hsueh & Wyne, 2011).



## Síntesis de angiotensina II

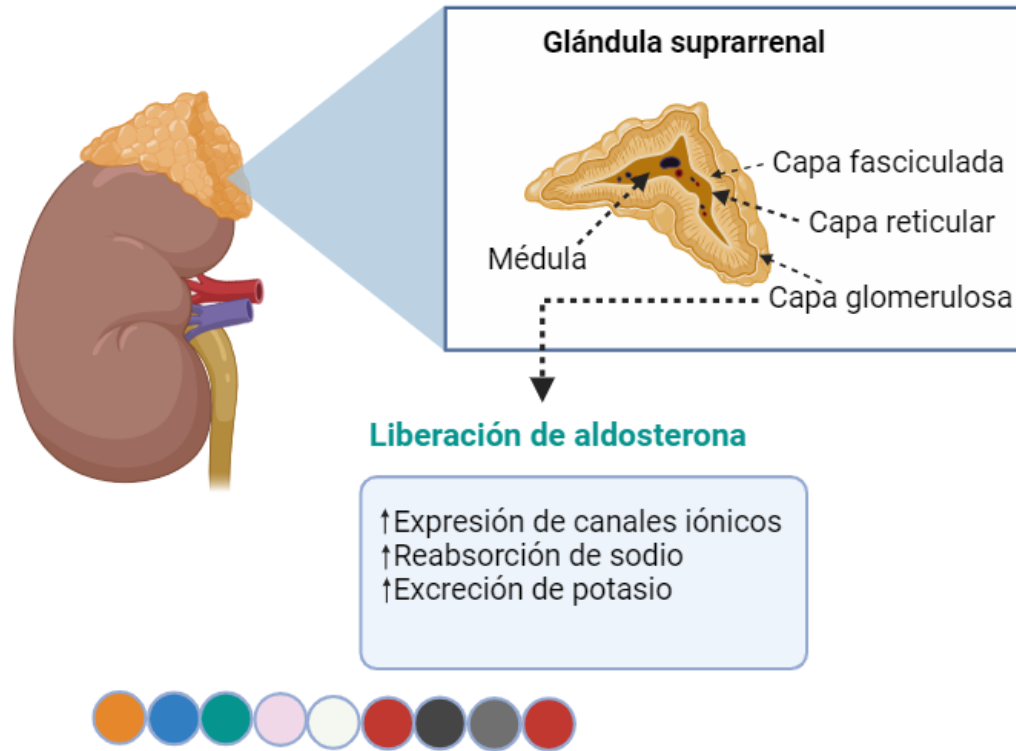


**Figura 2.** Síntesis de angiotensina y efecto sobre los receptores AngT1R (receptor tipo 1 de angiotensina) y AngT2R (receptor tipo 2 de angiotensina).

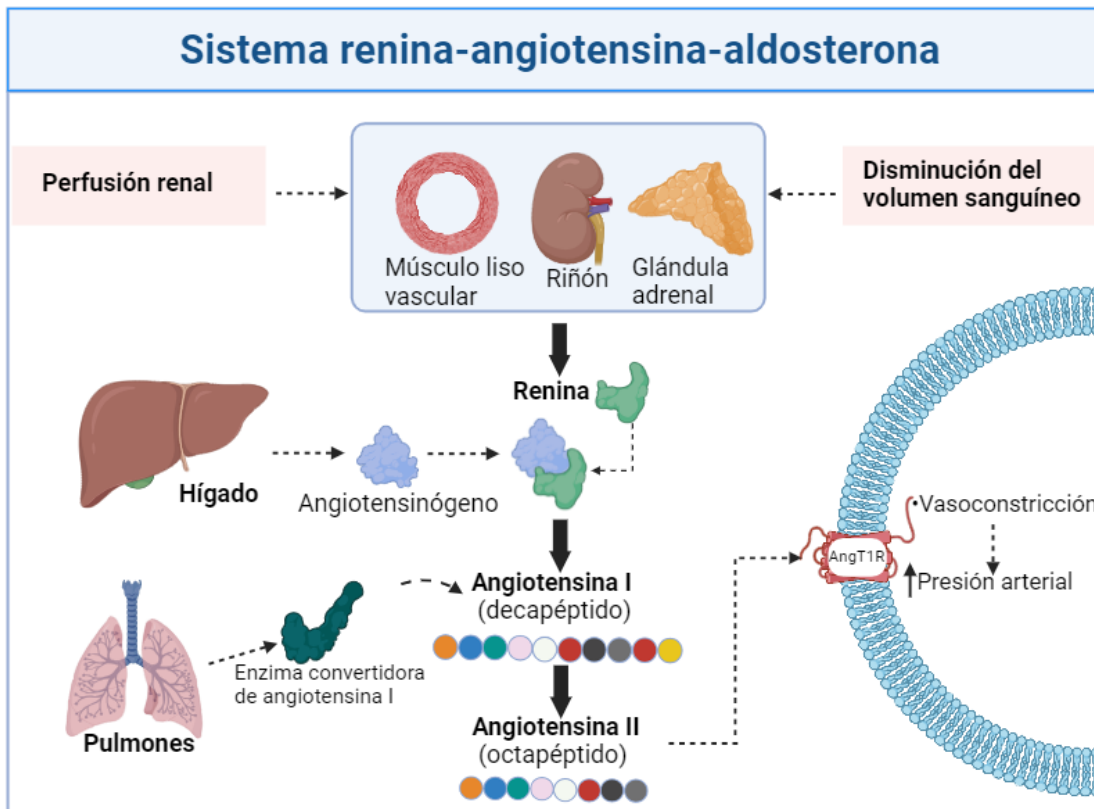
### **2.8.3. Aldosterona**

La aldosterona, la hormona terminal del RAAS, ejerce el 90% de la actividad mineralocorticoide de las secreciones suprarrenales y es un regulador clave del equilibrio del sodio, potasio y los líquidos corporales (Seeliger et al., 2005). La angiotensina II y el aumento de la concentración extracelular de  $K^+$ , los secretagogos más potentes de la aldosterona, aumentan la expresión del gen CYP11B2, que codifica la aldosterona sintasa (Ames et al., 2019). Actuando a través del receptor de mineralocorticoides (MR), la aldosterona modula la expresión de canales iónicos, bombas e intercambiadores en los tejidos epiteliales (riñón, colon y glándulas salivales y sudoríparas). En última instancia, esto conduce a un aumento en la reabsorción transepitelial de  $Na^+$  y agua y en la excreción de  $K^+$  (Jaisser & Farman, 2016) (Figura 3).

## Liberación de aldosterona



**Figura 3.** Liberación de aldosterona por las glándulas suprarrenales.



**Figura 4.** Esquema general de sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión.

## 2.9 Diagnostico

La base para diagnosticar la HTA es una medición de la PA realizada correctamente (Shalaeva & Messerli, 2023). No seguir las recomendaciones de las guías actuales es un error común durante la consulta médica (Beger et al., 2023). Muchos factores pueden afectar el resultado de una medición de la PA, como la preparación del paciente para la medición, la técnica utilizada para realizar el procedimiento y la selección del manguito (Shalaeva & Messerli, 2023). La preparación del paciente para la medición de la PA incluye el cese del consumo de café, tabaco y alcohol al menos una hora antes de la medición (Jordan et al., 2018), así como vaciar la vejiga (Jordan et al., 2018; Shalaeva & Messerli, 2023). También se debe preguntar al paciente sobre el consumo de medicamentos u otras sustancias que puedan afectar los valores de la PA (Shalaeva & Messerli, 2023). Después de un descanso de 5 minutos en posición sentada, en una habitación tranquila con una temperatura agradable, se puede realizar la medición (Jordan et al., 2018; Mancia et al., 2018; Shalaeva & Messerli, 2023).

La Guía de PA del Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology - ACC) al igual que la guía de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association - AHA) del 2017 apoyan el uso de dispositivos oscilométricos para obtener mediciones automatizadas de la PA en el consultorio, y recomiendan lecturas de la PA fuera del consultorio para confirmar la PA alta en el consultorio y para reconocer la HTA enmascarada (MH) y la de bata blanca (Whelton et al., 2018). La Sociedad Europea de Hipertensión recomendó la medición de la PA fuera del consultorio en 2007 como complemento a la medición de la PA en el consultorio (Backer et al., 2007). La guía clínica del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) de 2010 fue la primera en recomendar la confirmación del diagnóstico de HTA mediante mediciones fuera del consultorio, aunque esto

fue principalmente para excluir el sobretratamiento de los pacientes con HTA de bata blanca (Carey et al., 2021).

En 2017, la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) y su Consejo para la mejora de la calidad y la seguridad del paciente desarrollaron una nueva Guía de práctica clínica (GPC) pediátrica y actualizaron el diagnóstico sobre la HTA infantil. En dicha guía, la HTA infantil se define como la PAS y/o PAD al menos en el percentil 95 (sobre la base de los percentiles de edad, sexo y altura) en sujetos de hasta 17 años (Khoury & Madsen, 2018). La GPC fue actualizada y la HTA infantil se definió como la PAS y/o la PAD medidas al menos en el percentil 95 de los percentiles de edad, sexo y talla para niños de hasta 12 años de edad. Sin embargo, para adolescentes de 13 a 17 años de edad, la HTA se definió como la PAS/PAD al menos de 130/80 mmHg, sin ajuste por edad, sexo o altura (Dong et al., 2019).

## **2.10 Tratamiento farmacológico de la HTA**

Basadas en su eficacia para reducir la PA y el beneficio documentado en ensayos clínicos, la Guía ACC/AHA de 2017 y otras guías recientes continúan recomendando tiazidas o diuréticos de tipo tiazida, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) como opciones farmacológicas iniciales y como terapia complementaria, (Mancia et al., 2018.; Whelton et al., 2018). Los betabloqueantes generalmente no se recomiendan como agentes de primera línea en pacientes sin enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca debido al menor beneficio en la reducción de accidentes cerebrovasculares en comparación con los agentes recomendados de otras clases (Nerenberg et al., 2018; Thomopoulos et al., 2020; Whelton et al., 2018). En pacientes con HTA resistentes, se recomienda espironolactona o eplerenona para el control de la PA (Carey et al., 2021; Whelton et al., 2018).

## **2.11 Tratamiento no farmacológico de la HTA**

A pesar de la abundancia de opciones farmacéuticas para el tratamiento de la HTA, la modificación del estilo de vida y la dieta siguen siendo un enfoque importante en el tratamiento (Woolf & Bisognano, 2011)(Elliott, 2007). El ejercicio, la restricción de sal, la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) y la reducción de peso están bien establecidos como tratamientos no farmacológicos para controlar la PA (Woolf & Bisognano, 2011). La dieta DASH enfatiza el consumo de frutas y verduras siendo rica en fibra y baja en grasas (Fantin et al., 2019). La dieta DASH puede reducir la PAS hasta en 5,5 mmHg en todos los pacientes siendo el efecto hipotensor más pronunciado en pacientes con hipertensión (disminución de la PAS en 11,4 mmHg en promedio)(Appel et al., 1997). Reducir el consumo de sal en

combinación con la dieta DASH podría reducir aún más la PA (Sacks et al., 2001). Incluso, la adición de una rutina de ejercicio reglamentada en conjunto con el asesoramiento sobre pérdida de peso puede reducir aún más la PAS (hasta 3,7 mm Hg) (American Medical Association, 2003). Una reducción de sólo 5 mm Hg de la PAS se asocia con reducciones de la mortalidad del 14 % por accidente cerebrovascular, del 9 % por enfermedades cardíacas y del 7 % por mortalidad por todas las causas (Verma et al., 2021). Por lo tanto, las directrices actuales de la AHA recomiendan universalmente la dieta DASH baja en sal en combinación con un régimen de ejercicio y pérdida de peso para pacientes con hipertensión (Woolf & Bisognano, 2011).

Limitar la ingesta de alcohol también ayuda en el control de la PA (Fuchs et al., 2011) (Fuchs et al., 2011; Xin et al., 2001). Por otro lado, las dietas bajas en potasio provocan un aumento de la PA sistémica (Woolf & Bisognano, 2011), pero la suplementación con potasio provoca una disminución de la PAS en un orden de magnitud de 3 mmHg a 12 mmHg (Dickinson et al., 2006; He et al., 2005; Whelton, 1997). Aunque el mecanismo de este efecto no está claro, puede ser el resultado de una corrección de una alteración en la vasoconstricción mediada por norepinefrina que ocurre en el contexto de hipopotasemia relativa (Bianchetti et al., 1987). Además, se ha demostrado un efecto protector del potasio sobre el daño cardiovascular inducido por la HTA sensible a la sal, que probablemente se debe a los efectos antioxidantes del potasio (Ando et al., 2010; Wu et al., 2006). Vale la pena destacar que, un aumento del potasio en la dieta puede conllevar un beneficio similar al de la suplementación (He et al., 2005).

Varias intervenciones dietéticas, incluidas dietas como la dieta mediterránea y la dieta DASH (enfoques dietéticos para detener la hipertensión) han mostrado que una mayor ingesta de frutas, verduras y fibras se asocia con una presión arterial más baja (Estruch et al., 2013). De hecho, tres meses en dieta DASH



logran una mayor disminución de la PAS que una dieta rutinaria preparada en hospital en adolescentes con prehipertensión o HTA (Litwin & Kułaga, 2021). Así mismo, se ha demostrado que la dieta mediterránea induce un aumento de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), metabolitos clave producidos por el microbioma intestinal (De Filippis et al., 2016). Estos hallazgos respaldan la importancia de adoptar patrones dietéticos saludables, como la dieta mediterránea y la DASH, en el manejo y prevención de la hipertensión arterial. Además, sugieren que estos cambios en la alimentación pueden influir en la composición del microbioma intestinal, lo que potencialmente contribuye a los beneficios cardiovasculares observados

## **2.12 Ejercicio de baja intensidad en HTA**

Todas las directrices actuales para el tratamiento de la HTA destacan la importancia de las intervenciones no farmacológicas, ya que esta enfermedad se asocia con componentes del estilo de vida (James et al., 2014; Williams et al., 2004). Las personas con HTA que se encuentran en las categorías de elevaciones de la PA normal alta a etapa 1 (tabla 1), que son más bajas que el nivel en el que los médicos suelen comenzar a recetar fármacos antihipertensivos (L. Wang, 2004), las modificaciones en el estilo de vida tal vez sean incluso más importantes que el tratamiento farmacológico para controlar la PA, esto subraya la importancia de adoptar un enfoque integral que aborde tanto los aspectos farmacológicos como los no farmacológicos en el manejo de la HTA.

Las directrices actuales recomiendan aumentar la actividad física para prevenir la hipertensión (Brook et al., 2013; Pescatello et al., 2004; Whelton, 2002). Estas directrices surgen de una gran cantidad de literatura científica que demuestra los efectos protectores de la actividad física y el ejercicio (Diaz & Shimbo, 2013). El primer estudio que reportó los posibles efectos protectores de la actividad física para prevenir la hipertensión fue publicado en 1968 por Paffenbarger et al. En dicho estudio se informa que hacer ejercicio más de 5 horas a la semana se asocia con una menor incidencia de hipertensión dos o tres décadas más tarde en la vida (Paffenbarger et al., 1968). Siguiendo esta observación, otros mostraron el efecto reductor de la PA del ejercicio al implementar un programa de entrenamiento aeróbico por intervalos de 2 días a la semana en hombres hipertensos y normotensos (Boyer, 1970).

En el 2009 un protocolo de ejercicio aeróbico de baja intensidad aplicado a pacientes con hipertensión, provocó una disminución de la PAS en 11.1 mmHg y 5.2 mmHg de PAD, las características del protocolo se describen a continuación: modo de ejercicio, caminar; intensidad, baja (FC del 35 al 40 %); frecuencia, 4 días/semana; estímulo, caminar 0,8 km/día durante las primeras 2 semanas, con una progresión gradual en la distancia cada semana hasta alcanzar 4,8 km/día al final de 12 semanas (Hua et al., 2009). Lo anterior incluye el aumento de los niveles de actividad física (entrenamiento cardiovascular, 20-60 minutos, 3-5 días a la semana, a una intensidad correspondiente al 40-70% del VO<sub>2</sub> máx.) (Ruivo & Alcántara, 2012).

Se han recomendado intervenciones de actividad física en el estilo de vida como una forma de reducir la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardíaca (L. L. Lee et al., 2021). Algunos ensayos controlados aleatorios han proporcionado pruebas de los beneficios de la actividad física en la reducción de la PAS (Duru et al., 2010; Murphy et al., 2006); sin embargo, otros estudios

no encontraron tales beneficios (Elley et al., 2003; Lawton et al., 2008; Liira et al., 2014). Estos datos contradictorios podrían deberse a diferencias metodológicas en el tipo de actividad física utilizada en la intervención (frecuencia, duración, intensidad, modo de supervisión), la población objetivo o el diseño general del estudio (L. L. Lee et al., 2021). Además, a muchas personas les puede resultar difícil incorporar el ejercicio físico a su vida diaria por lo que se propone caminar como una de las formas más fáciles de actividad física de bajo costo y que muchas personas pueden realizar. Las pruebas de ensayos aleatorios y no aleatorios indican que caminar puede dar lugar a mejoras en la PAS y la PAD (L.-L. Lee et al., 2007). Es probable que caminar, como actividad cotidiana para la mayoría de las personas, sea la actividad de intensidad baja a moderada más relevante, y caminar a paso ligero es una forma común y factible de ejercicio aeróbico dinámico sostenible (Mabire et al., 2017; Tschentscher et al., 2013).

### **2.13 Probióticos**

La primera definición de probióticos estaba restringida a sustancias producidas por bacterias que promueven el crecimiento de otras bacterias (Lilly y Stillwell, 1965). En 1989 se planteó el concepto de complemento microbiano vivo cuya definición estaba ligada únicamente a la salud nutricional (Fuller, 1989; Huis in't Veld et al., 1994). Actualmente, por definición los probióticos son considerados como microorganismos vivos que deben ser ingeridos en cantidad suficiente para tener un efecto positivo en la salud que no se limita a los efectos nutricionales (Guarner y Schaafsma, 1998; Hill et al., 2014). Las tres definiciones dejan implícito que los probióticos pueden mejorar la salud y es ampliamente aceptado que esto ocurre al originar cambios en la microbiota residente, las células del epitelio intestinal y el sistema inmunológico (Wieërs et al., 2020).

Los microorganismos probióticos reciben su nombre por su género, especie y cepa. Un ejemplo es *Lactobacillus rhamnosus* GG. En este ejemplo, *Lactobacillus* es el género, *rhamnosus* es la especie y GG es la cepa. Este microorganismo también es conocido por su abreviatura, LGG (Williams, 2010). Los primeros probióticos disponibles contenían una sola especie de microorganismos, principalmente de los géneros *Saccharomyces* o *Lactobacillus* (Wieërs et al., 2020). La utilidad de dichos probióticos en la prevención de diarreas infecciosas y diarreas posantibióticas como la colitis por *Clostridium difficile* ha sido destacada en estudios de metanálisis (Goldenberg et al., 2017). En general, la mayoría de las cepas de probióticos se desarrollaron por su capacidad para resistir el pH gástrico bajo, dando lugar a una gran cantidad de variantes con propiedades fisiológicas desconocidas (Wieërs et al., 2020) que han mostrado efectos benéficos a la salud humana pero dichos efectos dependen de la dosis y la cepa utilizada (Sonnenburg, 2010).

#### **2.14 Efecto de los probióticos en la salud**

Actualmente, hay interés por descubrir compuestos bioactivos naturales que puedan desplazar a los compuestos sintetizados químicamente que se encuentran en los alimentos (Bernardini et al., 2018). Los probióticos se han utilizado de forma segura en alimentos y productos lácteos durante más de cien años (Doron & Snyderman, 2015) y se cree que pueden prevenir, mitigar o tratar enfermedades específicas (Yan & Polk, 2020). Varios ensayos clínicos han evaluado el uso de probióticos para combatir enfermedades que van desde la colitis necrotizante en bebés prematuros hasta la hipertensión en adultos (Bernardo et al., 2013; Khalesi et al., 2014). Existen bacterias que ejercen efectos benéficos en el intestino promoviendo la salud humana. Las bacterias que habitan en el colon tienen funciones relevantes como mantener

la homeostasis y la integridad de la barrera intestinal, así como regular la respuesta inflamatoria. (Aguilera & Daddaoua, 2023).

Las interacciones entre los componentes de la dieta y la microbiota intestinal, incluyendo los metabolitos que produce, desempeñan un papel en la salud cardiovascular (Oniszczuk et al., 2021). La creciente conciencia sobre el papel del microbioma intestinal en la enfermedad cardiovascular (ECV) promovió la evaluación y uso de probióticos en la prevención de la aterosclerosis y otras formas de ECV (Jonsson & Bäckhed, 2017; Tang et al., 2017). Aunque el conocimiento de los cambios en la composición del microbioma asociados con la enfermedad coronaria o la aterosclerosis es limitado, existe evidencia que respalda esta relación (Tang et al., 2019). Cada vez más investigaciones afirman que los probióticos, además de aliviar muchos trastornos relacionados con el sistema inmunológico, la metástasis del cáncer, la depresión, la ansiedad, la diabetes tipo 2 y la obesidad, promueven la salud cardiovascular (Kothari et al., 2019). Así, se ha propuesto el uso de probióticos para tratar enfermedades cardiovasculares.

### **2.15 Prebióticos**

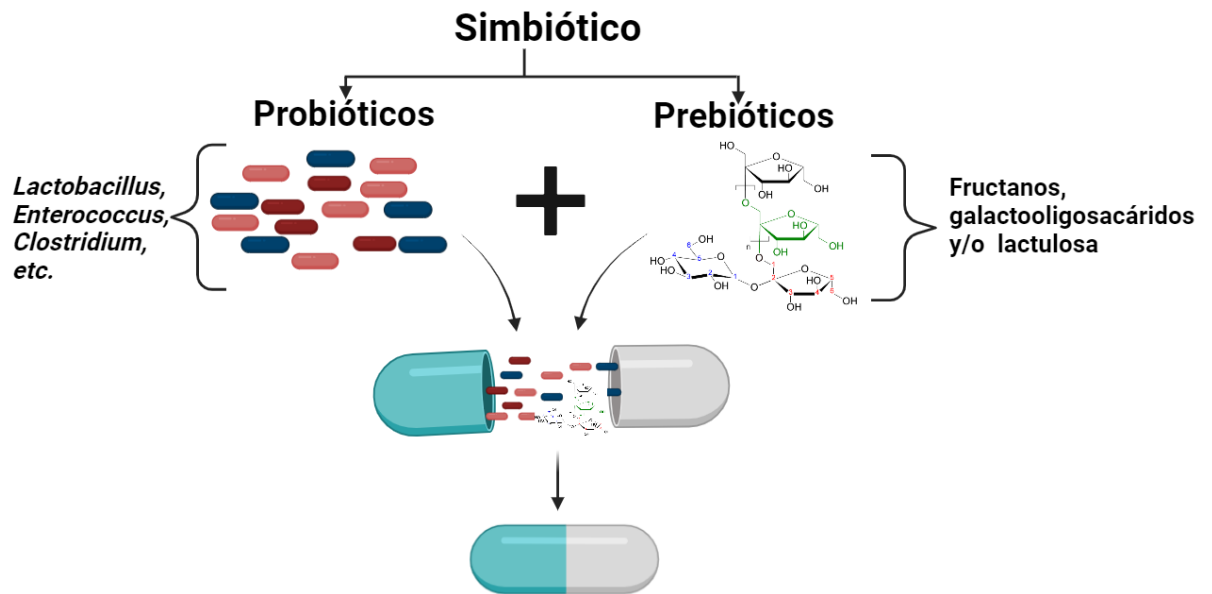
El concepto prebiótico se introdujo en 1995 y hacía referencia a un "ingrediente alimentario no digerible que beneficia al huésped al estimular el crecimiento y/o la actividad de un número limitado de bacterias en el colon mejorando la salud" (Y. Gibson & Roberfroid, 1995). La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) definió a los prebióticos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped y confiere un beneficio para la salud" (G. R. Gibson et al., 2017). El criterio de utilización selectiva distingue los prebióticos de otras sustancias o compuestos que pueden afectar ampliamente la microbiota gastrointestinal (Hughes et al., 2022). El principio rector de este criterio es que un número limitado de grupos

microbianos y metabolitos vinculados a un efecto beneficioso para la salud se ven involucrados (G. R. Gibson et al., 2017). Los prebióticos contienen únicamente sustancias que estimulan el crecimiento de microorganismos, es decir, carecen de bacterias en su composición (Olas, 2020). La ingesta de prebióticos favorece el crecimiento de bacterias benéficas, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que se encargan de inhibir la proliferación de bacterias dañinas (Farias et al., 2019; Mohanty et al., 2018).

Muchos de los beneficios para la salud esperados de las intervenciones prebióticas se atribuyen a una mayor fermentación sacarolítica y el consiguiente aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta, ambas características comunes entre las bacterias del colon (Macfarlane et al., 2006; Vieira-Silva et al., 2016). Algunas fibras dietéticas pueden clasificarse como prebióticos, aunque la mayoría de los prebióticos pueden clasificarse como fibras dietéticas (G. R. Gibson et al., 2017; Slavin, 2013). Actualmente, ISAPP solo acepta como prebióticos los fructanos tipo inulina (ITF), los galactooligosacáridos y la lactulosa (G. R. Gibson et al., 2017; Macfarlane et al., 2006).

## **2.16 Simbióticos**

Las combinaciones de prebióticos y probióticos se denominan simbióticos (Figura 6) (Farias et al., 2019). ISAPP definió como simbiótico a "una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustrato(s) utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud del huésped" (G. R. Gibson et al., 2017). Proporcionar simbióticos a la microbiota intestinal se está convirtiendo en una intervención prometedora en el enfoque nutricional integral para reducir la obesidad (Sergeev et al., 2020).



**Figura 6.** Formulación de simbióticos.

### 2.17 Microbiota intestinal y sus efectos en la salud humana

La microbiota intestinal (MI) se caracteriza por una diversidad ecológica de microorganismos que viven en coexistencia con sus huéspedes (Neish, 2009). Entre dichos microorganismos encontramos bacterias, arqueas, virus y eucariotas unicelulares (Eckburg et al., 2005). La MI coloniza especialmente en el colon, que es principalmente sitio anaeróbico y tiene un entorno rico en nutrientes que sirve como sitio preferido para la colonización microbiana intestinal (Tang et al., 2017). Además, la MI constituye y regula las barreras de la mucosa intestinal, controla la absorción y el metabolismo de nutrientes, ayuda a la maduración de los tejidos inmunológicos y previene la propagación de microorganismos patógenos (Li et al., 2008).

El intestino humano alberga una gran variedad de microorganismos que afectan significativamente la nutrición del huésped, la función metabólica, el

desarrollo intestinal, la maduración del sistema inmune y las células epiteliales (Hooper & Gordon, 2001). En general, la MI comprende 5 filos y aproximadamente 160 especies en el intestino grueso (Rajilić-Stojanović & de Vos, 2014). La MI promueve la digestión y absorción de alimentos para la producción de energía del huésped, mientras que en el colon, los carbohidratos complejos se digieren y posteriormente se fermentan en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como butirato, acetato y propionato (Hsu et al., 2015). El propionato y el acetato se transportan en el torrente sanguíneo y llegan a una variedad de órganos para ser utilizados como sustratos en el metabolismo energético, particularmente por las células de los hepatocitos, que usan el propionato para la gluconeogénesis (Samuel et al., 2008). La MI también juega un papel fundamental en la función del sistema inmunitario del huésped, la protección frente a patógenos y la estimulación y maduración de las células epiteliales (Belkaid & Hand, 2014).

### **2.18 Composición de la microbiota intestinal en la hipertensión**

Dentro del cuerpo humano residen billones de microbios diferentes denominados colectivamente microbiota humana (Duttaroy, 2021). La mayor población de microbios se encuentra en el intestino, que contiene 100 billones de microbios de al menos 1000 especies bacterianas diferentes (Eckburg et al., 2005). Varios estudios han asociado la disbiosis intestinal con la patología de la ECV, incluida la aterosclerosis, la hipertensión, la hiperactividad plaquetaria, el metabolismo anormal de los lípidos y la disfunción vascular (Z. Wang et al., 2011).

La microbiota intestinal adulta es dominada principalmente por cuatro filos: (1) *Firmicutes*, (2) *Bacteroidetes*, (3) *Actinobacteria* y (4) *Proteobacteria* (Duttaroy, 2021). Un delicado equilibrio en la composición de la microbiota intestinal es



clave para mantener la inmunidad intestinal y la homeostasis de todo el organismo. Alteraciones de dicho equilibrio (disbiosis) podría tener consecuencias fisiopatológicas devastadoras (Eckburg et al., 2005) (Sekirov et al., 2010). Aunque la caracterización de una microbiota "saludable" es todavía una evaluación incierta (Turnbaugh et al., 2007), la creciente evidencia sugiere que los cambios en la proporción de *Firmicutes* (F) y *Bacteroidetes* (B), conocida como la proporción F/B, pueden usarse como un biomarcador para condiciones patológicas (Mariat et al., 2009).

Diferencias en la composición de la MI entre modelos animales de hipertensión (ratas sensibles a Dahl, ratas espontáneamente hipertensas, ratas hipertensas inducidas por angiotensina-II y ratones con sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA)) y el respectivo tipo salvaje han sido documentadas (Adnan et al., 2017; Mell et al., 2015). Estas diferencias incluyen una menor abundancia de bacterias productoras de SCFA, una mayor abundancia de bacterias productoras de lactato (Yang et al., 2015), una menor abundancia de *Bacteroidetes* y una mayor abundancia de *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Cyanobacteria* en los modelos de hipertensión comparados con los animales control (Marques et al., 2017). Los estudios de intervención en modelos animales mostraron que los niveles de PA pueden modificarse mediante trasplantes de microbiota fecal y tratamiento con antibióticos (Yang et al., 2015).

Varios ensayos clínicos han evaluado el uso de probióticos y sus efectos en la regulación de la PA. Un metaanálisis de nueve ensayos aleatorizados mostró una disminución significativa de la PA sistólica y diastólica en pacientes que consumieron una dosis diaria de  $10^9$  UF de probióticos (Khaledi et al., 2014). Esta evidencia sugiere que la MI puede tener un papel clave en el control de la PA y que cualquier cambio en la composición y/o desequilibrio de la microbiota puede potencialmente resultar en HTA.

### 3 JUSTIFICACIÓN

La disbiosis intestinal se ha relacionado con el desarrollo de HTA. Contrariamente, la suplementación con probióticos genera cambios en la proporción *F/B* en el intestino, promoviendo, al igual que la actividad física de baja intensidad, la reducción de la PA. Sin embargo, no existen estudios que evalúen el posible efecto aditivo o sinérgico de la suplementación con probióticos/prebióticos en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad sobre la PA.

## 4 HIPÓTESIS

### 4.1 Hipótesis de trabajo

La suplementación con probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus sporegenes*, *Lactobacillus rhamnosus*) e inulina en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad disminuirá en mayor medida la PA de SHR que solo realizar la actividad física o recibir la suplementación.

## **5 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **5.1 Objetivo general**

Evaluar el efecto de la suplementación con un simbiótico (*Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Sporegenes*, *L. Rhamnosus* e inulina) y seguir un régimen de actividad física de baja intensidad sobre la PA en SHR.

### **5.2 Objetivos específicos**

1. Evaluar el efecto antihipertensivo tras la suplementación con probióticos (*L. acidophilus*, *L. sporegenes*, *L. rhamnosus*) e inulina en SHR.
2. Evaluar el efecto de un régimen de actividad física de baja intensidad sobre la PA en SHR.
3. Evaluar el posible efecto aditivo o sinérgico de la suplementación con probióticos (*L. acidophilus*, *L. sporegenes*, *L. rhamnosus*) e inulina en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad sobre la PA en SHR.

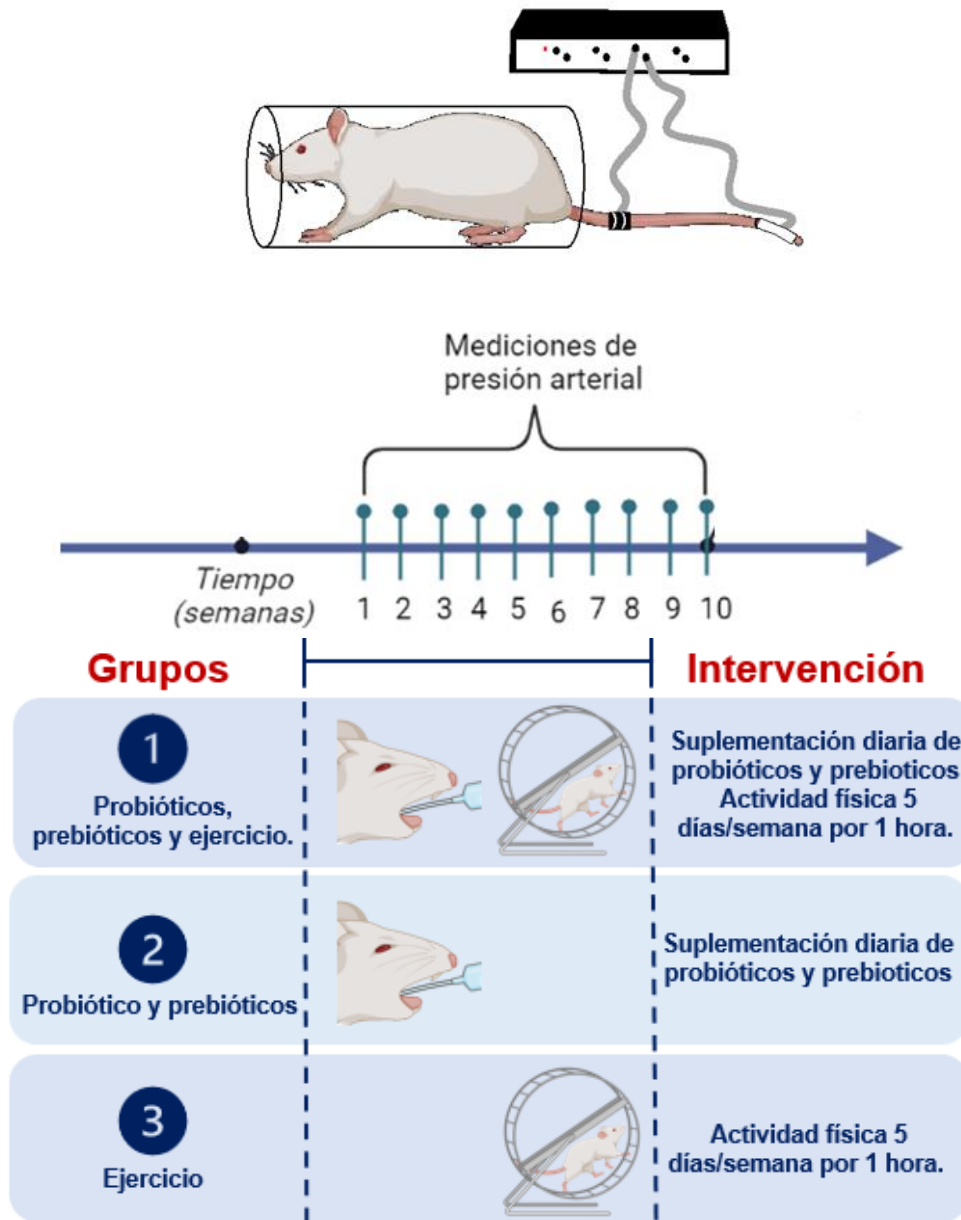
## 6 MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.2 Animales y aspectos éticos

El presente estudio es de carácter experimental aleatorizado con un diseño en paralelo. Se utilizaron ratas macho SHR de doce semanas de edad, libres de patógenos, con peso aproximado de 300-350 gr. Los animales se mantuvieron en condiciones controladas (temperatura ambiente de  $25\pm 2$  °C, humedad relativa entre 45 y 55 %, ciclo de 12 horas luz/oscuridad) en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía. Agua y alimento (Rodent Lab Chow 5001, Ralston Purina Inc., St. Louis, MO, EE. UU.) estuvieron disponibles *ad libitum*.

### 6.3 Grupos experimentales

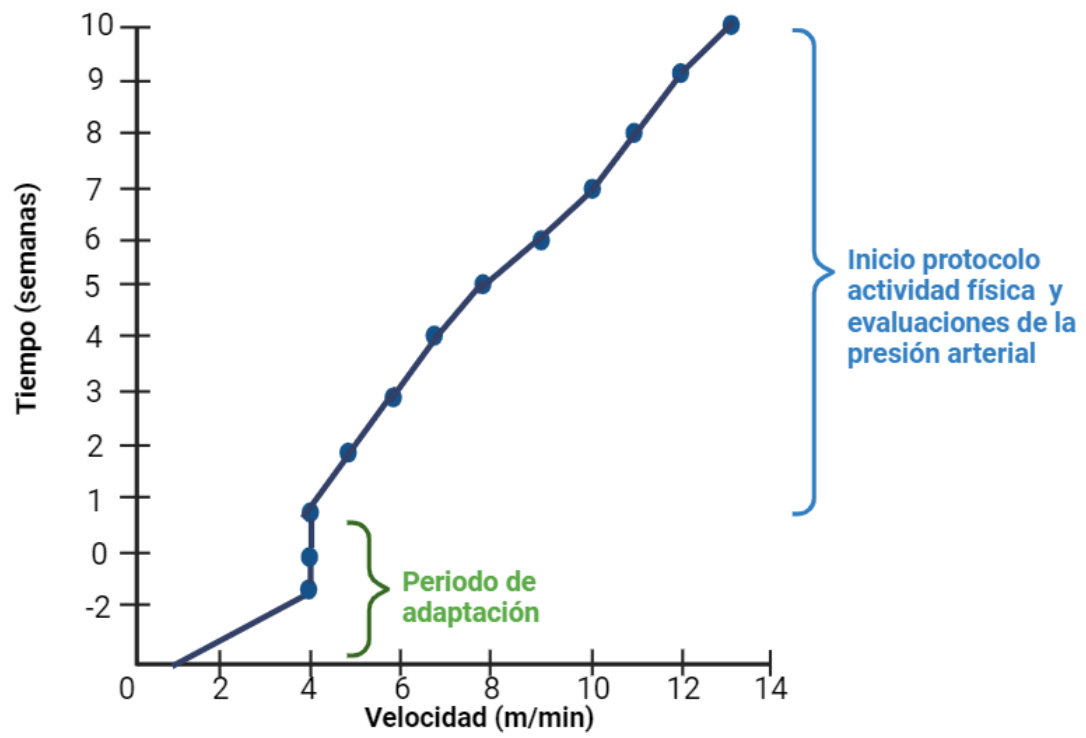
Ratas SHR se asignaron aleatoriamente a 3 grupos experimentales: 1) Grupo suplementado con simbiótico (probióticos y prebiótico), 2) Grupo suplementado con simbiótico en combinación con un régimen de actividad física de baja intensidad y 3) Grupo en régimen de actividad física de baja intensidad. Antes del inicio de los protocolos experimentales y las mediciones de la PA, los animales se sometieron a un período de adaptación de 2 semanas de acuerdo con la metodología de Cabrera-Chávez (Cabrera-Chávez et al., 2020). El periodo experimental tuvo una duración de 10 semanas (Figura 6).



**Figura 6.** Esquema general del experimental.

#### **6.4 Actividad física**

La actividad física de baja intensidad se realizó en una cinta rodante motorizada (80805A; Lafayette Instruments, Lafayette, IN, EE. UU.). Se inicio con un período de adaptación 2 semanas antes, con el objetivo mejorar la resistencia para iniciar con el protocolo de actividad física con una duración de 60 min (4 m/min) en la primer semana. Posteriormente, la velocidad se incrementó semanalmente en 1 m/min hasta alcanzar una velocidad máxima de 13 m/min (Figura 8) (Cabrera-Chávez et al., 2020).



**Figura 7.** Protocolo de actividad física de baja intensidad.



### **6.5 Preparación y administración de probióticos e inulina**

Como fuente de probióticos para la suplementación se utilizó el probiótico comercial “60 billion probiotics” de la marca B-life. El cual contiene una concentración de 60 mil millones de 3 diferentes Lactobacilos (*Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Sporegenes*, *Lactobacillus rhamnosus*) e inulina (20 mg) por capsula. Cada capsula se solubilizó en 3 mL de agua estéril y se administró un 1 mL de esta suspensión (20 mil millones de lactobacilos y 6.6 mg de inulina) a cada rata por vía intragástrica utilizando una sonda de polipropileno (1.0 x 1.6 mm, FTPU-16-38). La suplementación de los probióticos/inulina se realizó diariamente por un periodo de 10 semanas.

### **6.6 Mediciones de la presión arterial**

Las mediciones de la PA se realizaron utilizando un medidor de manguito de cola “CODA tail-cuff” siguiendo las instrucciones del fabricante (Kent Scientific, Torrington, CT, EE. UU.). Las evaluaciones de la PA se realizaron antes (tiempo 0) y una vez cada semana durante un periodo de 10 semanas.

### **6.7 Análisis estadístico**

Los datos fueron analizados usando GraphPad Prism versión 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos. Una prueba de Barlett´s fue utilizada para evaluar la homogeneidad de varianzas. Se utilizó un análisis de Brown-Forsythe and Welch ANOVA y la prueba post-hoc de Bejamini, Krieger y Yukutieli. Se utilizó la prueba de Dunnet para realizar comparaciones entre las medias del mismo grupo con respecto al tiempo 0. Un valor  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

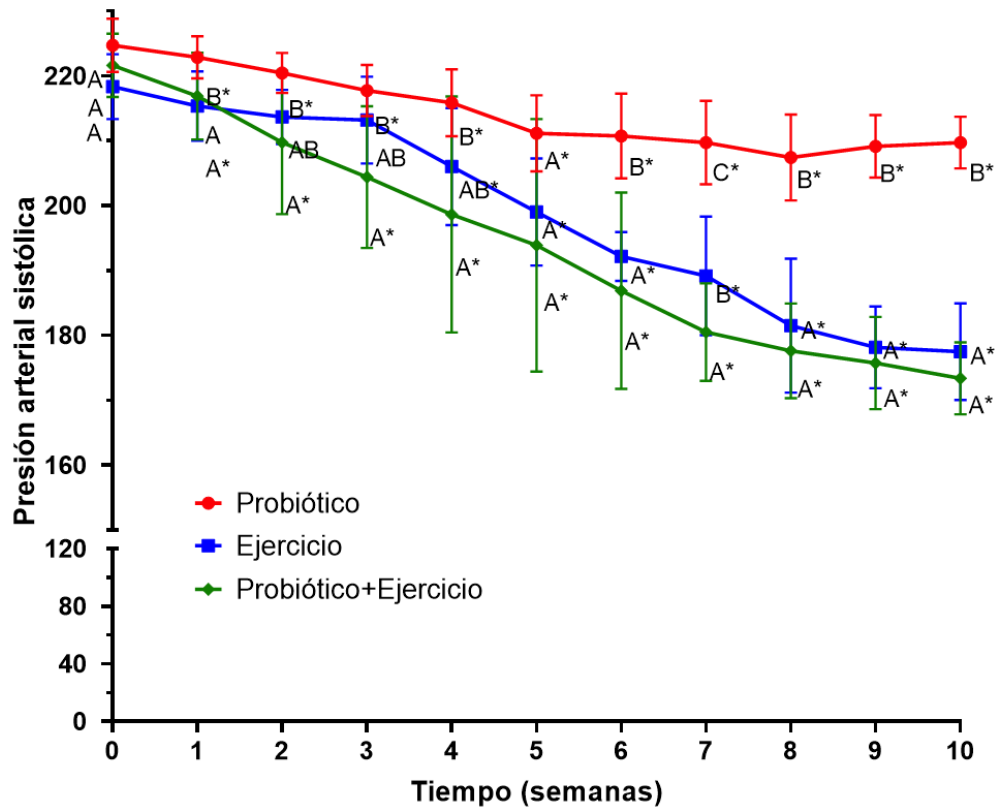
## 7 . RESULTADOS

### 7.1 Presión arterial sistólica

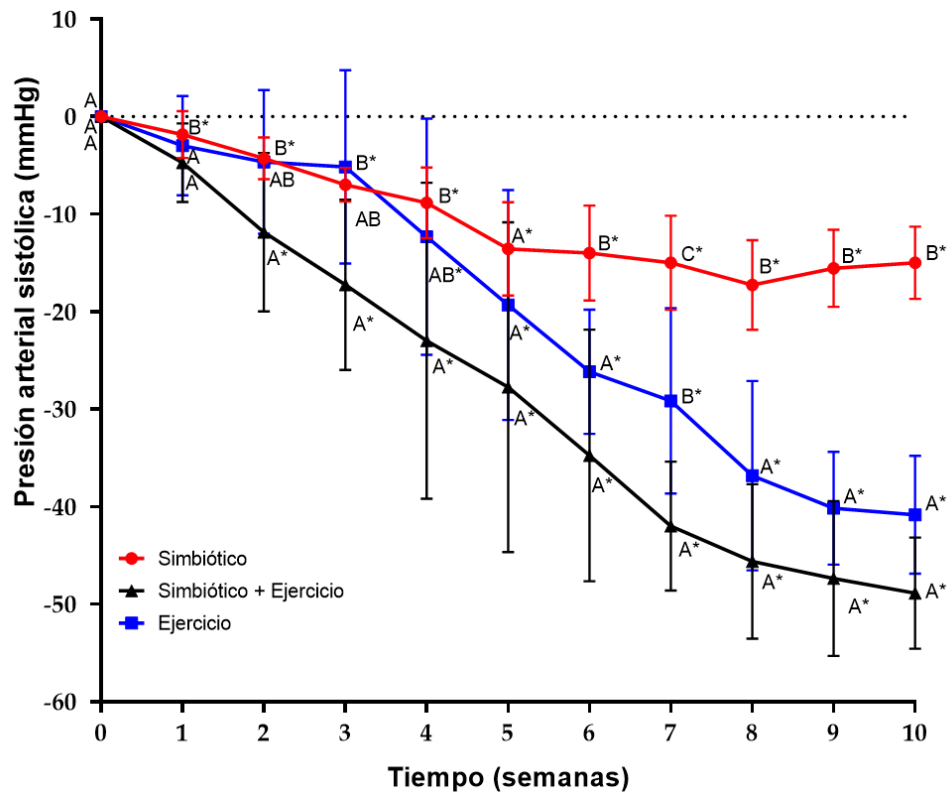
En la **Figura 8** se muestran los resultados de los diferentes tratamientos sobre la PAS. Los resultados mostraron que la suplementación con el simbiótico disminuyó la PAS a partir de la primera semana ( $p < 0.05$ ), alcanzando el mayor efecto hipotensor en la semana 8. La suplementación con el simbiótico mostró una disminución de -17.3 mmHg (7.7 %) y una reducción promedio a lo largo de las 10 semanas de -7.84 mmHg (3.58%) (Figura 9). El grupo que recibió la suplementación con el simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad mostró un efecto hipotensor de manera significativa en desde la semana 1 ( $p < 0.05$ ), con una disminución de -4.75 mmHg (2.14%). Interesantemente, se observó una tendencia en la disminución de la PAS a lo largo de las semanas del tratamiento, encontrando en la semana 10 una disminución mayor de -48.25 mmHg (21.77 %) y una disminución promedio durante el tratamiento completo de -30.32 (13.68 %). El grupo que realizó la actividad física de baja intensidad mostró un efecto hipotensor significativo en la semana 4 ( $p < 0.05$ ), con 12.6 mmHg (5.76 %) y en la semana 9 se observó el mayor efecto hipotensor con 40.14 mmHg (20.5 %), en promedio 21.76 mmHg (9.97%) durante las 10 semanas.

Todos los tratamientos disminuyeron la PAS con respecto a su tiempo 0. No obstante, la suplementación con simbiótico en conjunto con un régimen de actividad física de baja intensidad fue el tratamiento que mostró la mayor disminución en la PAS. Específicamente, este grupo mostró diferencias significativas en todas las semanas en comparación con el grupo de suplementación únicamente con el simbiótico ( $p < 0.05$ ). En comparación con el grupo de solo actividad física de baja intensidad, mostró valores menores en la PAS en todas

las semanas de evaluación, pero solo mostró diferencias estadísticamente significativas en la semana 7 ( $p < 0.05$ ).



**Figura 8.** Evaluación de la PAS en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.



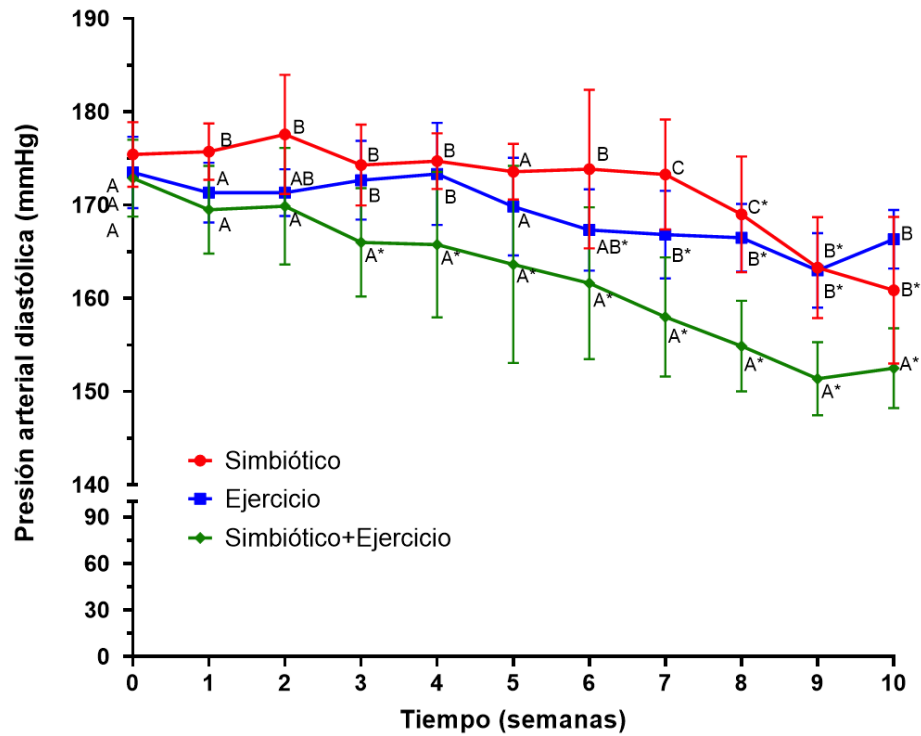
**Figura 9.** Disminución de la PAS en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.

## 7.2 Presión arterial diastólica

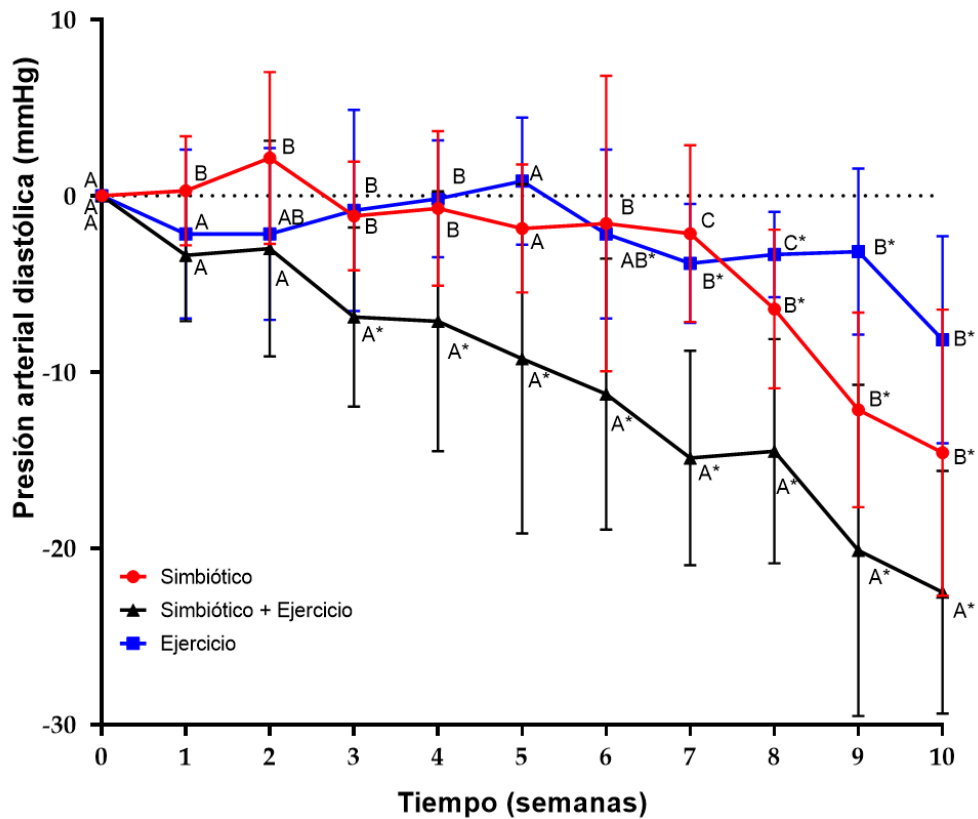
Los diferentes tratamientos mostraron efectos distintos sobre la PAD (Figura 10). En comparación con la PAS, el efecto hipotensor sobre la PAD se observó hasta semanas posteriores del inicio de la suplementación, mostrando una disminución estadísticamente significativa en el grupo simbiótico, ejercicio y ejercicio + simbiótico en la semana 8, 6 y 3, respectivamente ( $p < 0.05$ ). El grupo de SHR que recibieron la suplementación con el simbiótico en la semana 8 mostró una disminución de la PAD de 6.42 mmHg (3.64%) y en la semana 10 se observó el mayor efecto (14.57 mmHg (8.3%)). En comparación al tiempo 0, se observó una disminución promedio a lo largo de las semanas de -3.81 mmHg (2.17%).

La disminución mayor en la PAD por parte suplementación únicamente con simbiótico fue de 14.57 (8.3 %) y mostró una disminución promedio a lo largo de las semanas de tratamiento de 3.81 (2.17 %). El grupo que realizó solo ejercicio tuvo una disminución de la PAD del -6.89 (3.93%) mmHg con respecto al tiempo 0. La mayor disminución de la PAD se observó en la semana 9 (-21.5 mmHg (12.4%)) y obtuvo una disminución promedio a lo largo de las semanas de tratamiento de -11.28 mmHg (6.49%).

El resultado de combinar ambos tratamientos (simbiótico y ejercicio) mostró tener un efecto hipotensor mayor que solo recibir la suplementación (-20.37 vs -14.57 mmHg) o realizar el ejercicio físico de baja intensidad (-20.37 vs -7.17 mmHg) (Figura 10) tras las 10 semanas de intervención. Esta diferencia estadísticamente significativa se observó a partir de la semana 7, y se mantiene a lo largo de las semanas siguientes manteniendo esa tendencia (Figura 11). Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos individuales en las semanas 1, 7 y 8 ( $p < 0.05$ ).



**Figura 10.** Evaluación de la PAD en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.



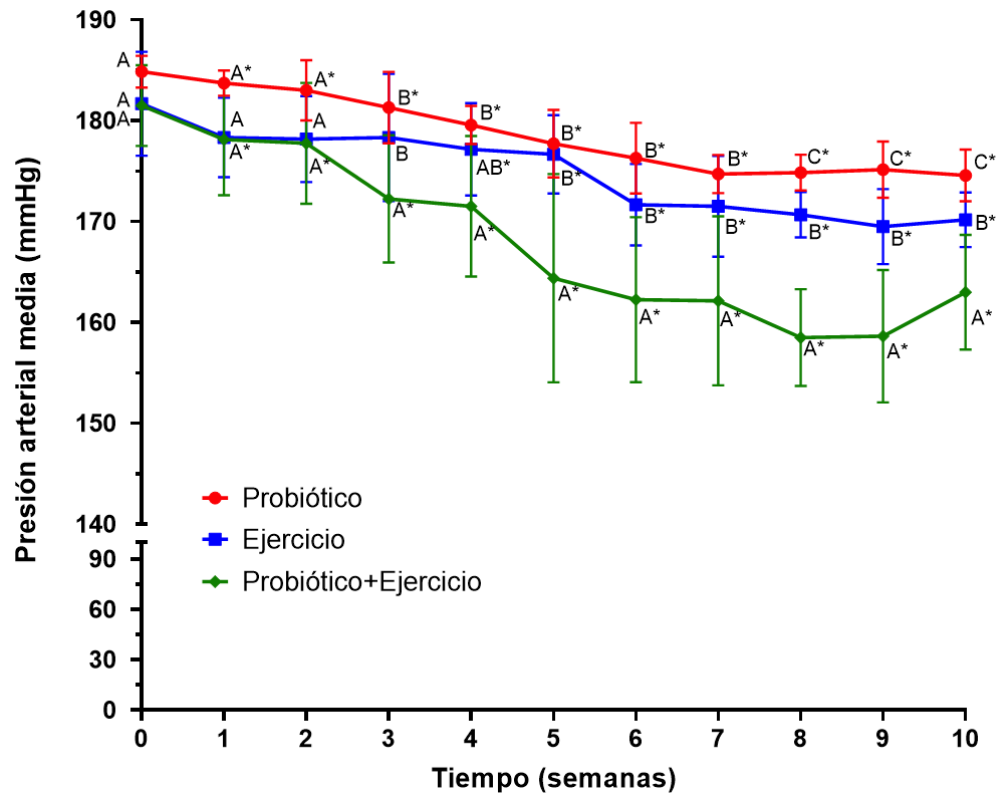
**Figura 11.** Disminución de la PAD en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.

### 7.3 Presión arterial media

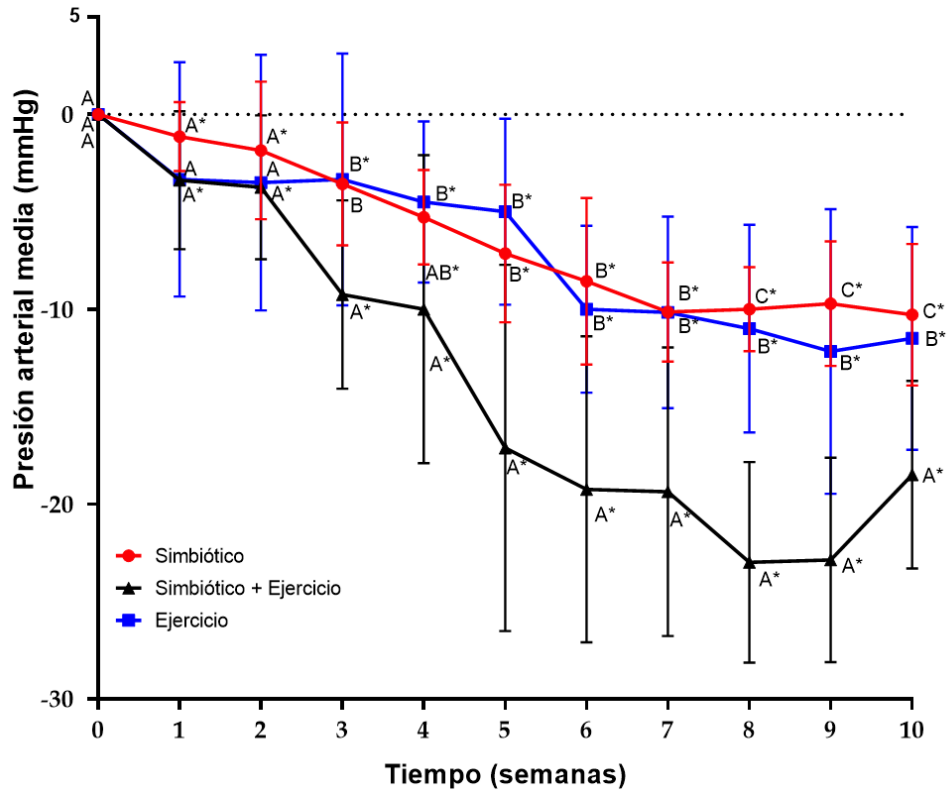
La Figura 12 muestra el efecto de los tres tratamientos evaluados sobre la PAM. El grupo que recibió solo la suplementación con simbiótico mostró una disminución en la PAM significativa desde la semana 1 ( $p < 0.05$ ) con respecto a su tiempo 0. La mayor disminución en la PAM fue observada a la semana 10, con una reducción del -10.08 mmHg (5.56%) y una disminución promedio durante todo el tratamiento de -7 mmHg (3.78%). El grupo que realizó solo ejercicio físico de baja intensidad mostró un efecto hipotensor de -5 mmHg (2%) en la semana 4 y la mayor disminución en la PAM se observó en la semana 8 con -11 mmHg (7.1%). Por último, el grupo suplementado con simbiótico más ejercicio de baja intensidad disminuyó significativamente la PAM a partir de la primera semana (-4.25 mmHg (2.74%)). El efecto hipotensor se observó a lo largo de todo el tratamiento ( $p < 0.05$ ), alcanzando una reducción promedio de -15 mmHg (8%) y la mayor disminución fue de -23 mmHg (13%) a la semana 8.

Similarmente que, en la PAS y PAD, el tratamiento con suplementación con simbiótico en conjunto con un régimen de actividad física de baja intensidad fue el que mostró la mayor reducción en la PAM. Particularmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas desde la semana 3 en comparación con solamente la suplementación con simbiótico o solo el régimen de actividad física de baja intensidad ( $p < 0.05$ ). El grupo con solo actividad física mostró diferencias estadísticamente significativas a partir de la semana 8 en comparación con el grupo con solo suplementación con simbiótico ( $p < 0.05$ ).





**Figura 12.** Evaluación de la PAM en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.



**Figura 13.** Disminución de la PAM en SHR. SHR (n=18) se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos: suplementado con simbiótico (probióticos + prebióticos), suplementado con simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y actividad física de baja intensidad. Letras diferentes (A, B y C) indican diferencias significativas entre grupos en la misma semana. Asteriscos (\*) indican cambios significativos entre el mismo grupo comparado con el tiempo 0. Los resultados se muestran como medias con desviación estándar.

## 8 DISCUSION

El ejercicio se recomienda como tratamiento de primera línea de la HTA debido a su efecto hipotensor en la PAS (American Medical Association, 2003; Brito et al., 2018; Hua et al., 2009). Por otra parte, se ha reportado que el tratamiento con probióticos y prebióticos modula la composición de la microbiota intestinal y puede disminuir la PA (Afric, 1989; Belkaid & Hand, 2014; Oniszczuk et al., 2021)(Aguilera & Daddaoua, 2023; Farias et al., 2019; Hughes et al., 2022). No obstante, existen pocos estudios que evalúen el efecto en conjunto de estos tratamientos en los niveles de PA. En este sentido, el presente estudio evaluó la suplementación con simbiótico, la actividad física de baja intensidad, así como la combinación de ambos tratamientos independientes en los niveles de PAS, PAD y PAM en ratas SHR.

La actividad física de baja intensidad disminuye la PA mediante la adaptación neurohumoral, la adaptación estructural vascular, la reducción de las catecolaminas y la resistencia periférica total, el aumento de la sensibilidad a la insulina y los cambios en los vasodilatadores y vasoconstrictores (Pescatello et al., 2019; Valenzuela et al., 2021). Por lo tanto, lo convierte en un tratamiento ideal para regular los niveles de PA en pacientes con HTA. En el presente estudio, la actividad física de baja intensidad mostró una disminución estadísticamente significativa de -12.3 mmHg a partir de la cuarta semana de tratamiento. Estos resultados difieren de otro estudio donde se usó el mismo protocolo de actividad física en SHR, observando una disminución significativa hasta la semana 7 de -8.5 mmHg (Cabrera-Chávez et al., 2020). Esta diferencia se puede atribuir a la edad de las SHR al iniciar con el ejercicio físico. Se ha reportado que ratas SHR alcanzan sus niveles máximos de PA a partir de las 10-12 semanas de edad (Rivera et al., 2013). En el presente trabajo, el protocolo de actividad física de baja intensidad se comenzó a las 12 semanas de

edad, en comparación al estudio anteriormente mencionado que comenzaron a las 8 semanas de edad (Cabrera-Chávez et al., 2020), lo cual podría explicar las diferencias en los niveles de PA encontrados.

De igual manera que la PAS, el ejercicio físico de baja intensidad demostró una disminución significativa en los niveles de PAD, particularmente en la sexta semana (-6.7 mmHg). Estos hallazgos son similares a lo reportado por Lopez y colaboradores, donde se observó una disminución de la PAD -7.9 mmHg al utilizar un programa de entrenamiento similar al de este estudio (Lopez et al., 2016). En contraste, se ha observado que el efecto de un entrenamiento moderado en cinta rodante motorizada no afecta significativamente la PAD (Gomes et al., 2019). Es importante destacar que no todos los estudios reportan el efecto sobre la PAD tanto en el ejercicio de baja intensidad (Cabrera-Chávez et al., 2020; Garcia-Pinto et al., 2011; C. Lee et al., 2021; Petriz et al., 2015) como la suplementación con probióticos (Gomez-Guzman et al., 2015; Friques et al., 2015; Thushara et al., 2016) incluso utilizando bacterias del género *Lactobacillus* (J. Liu et al., 2019; T. Liu et al., 2023), esto probablemente atribuido a la falta de efecto del tratamiento utilizado sobre los niveles de PAD.

La PAM es un parámetro que indica la presión arterial promedio durante un ciclo cardiaco y ha sido propuesto como un mejor indicador para predecir la presión arterial y comorbilidades asociadas a su elevación. En general, la PAM permite detectar de manera más precisa cambios asociados en la morfología cerebrovascular que la PAS o PAD (Kandil et al., 2023). En el presente estudio, el ejercicio físico de baja intensidad disminuyó la PAM significativamente (11.5 mmHg,  $p < 0.05$ ), lo cual está en línea con otros estudios similares donde se observó una disminución

de la PAM después de la implementación de un protocolo de actividad física de baja intensidad (Agarwal et al., 2011; Luo et al., 2022). En general, nuestros resultados están en línea con lo reportado entorno al efecto de la implementación de un régimen de actividad física de baja intensidad en los niveles de PA reportados por otros estudios.

La suplementación crónica de un simbiótico que contiene *L. acidophilus*, *L. Sporegenes* y *L. rhamnosus* e inulina disminuyó la PAS desde la semana 1 y el efecto se mantuvo a lo largo de las 10 semanas. Otros estudios que han suplementado probióticos y analizado su efecto sobre la PAS han obtenido resultados similares a los observados en este estudio (Friques et al., 2015; Gomez-Chen et al., 2014; Gomez-Guzman et al., 2015; Wang et al., 2023). Sin embargo, el efecto de la suplementación con probióticos sobre la PAS puede variar dependiendo del tipo del género y especie de bacteriana. Por ejemplo, se ha reportado que la suplementación con *Lactobacillus fermentum* y *L. coryniformis* disminuye la PAS entre -13.4 y -14.7 mmHg en SHR (Gomez-Guzman et al., 2015). Por otra parte, otro estudio donde se suplementó *Lactobacillus helveticus* en ratas SHR disminuyó la PAS 16.5 mmHg en SHR (Gomez-Chen et al., 2014).

Al igual que la PAS, la suplementación con el simbiótico disminuyó significativamente los niveles de PAD y PAM, teniendo un efecto comparable con otros estudios donde suplementan probióticos de diferente composición en ratas SHR. Estos resultados están en línea con lo reportado por otros estudios utilizando probióticos de diferente composición (Friques et al., 2015)(Boon-Yap et al., 2016) y muestran que la suplementación crónica de probióticos y/o simbióticos tienen la capacidad de modular la PA. Los efectos hipotensores de los probióticos pueden atribuirse potencialmente a la producción de ácidos

grasos de cadena corta (AGCC) como acetato, butirato, propionato y su posterior efecto vasodilatador consecuente de la estimulación de GPR43 y GPR109a, que están presentes en las arterias renales (Verhaar et al., 2020). Otro mecanismo en el que los AGCC podrían regular la PA se relaciona con la inhibición de la histona desacetilasa (Chang et al., 2014), y la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), y simultáneamente estimula la producción de partículas antiinflamatorias, como interleucina 10 (IL-10) (Säemann et al., 2000).

La actividad física y la suplementación con probióticos y/o simbióticos han mostrado evidencia sólida sobre su capacidad de modular los niveles de PA tanto en modelos *in vivo*, como en ensayos clínicos (Bernardo et al., 2013; Couch et al., 2008; Friques et al., 2015; Hughes et al., 2022; Khaledi et al., 2014). Sin embargo, existe poca información entorno al efecto en los niveles de PA usando estas terapias en su conjunto. Nuestros resultados indican que la combinación de la suplementación del simbiótico con la actividad física de baja intensidad tiene una mayor reducción en los niveles de PAS que solo recibir la suplementación (-20.35 vs -15.25 mmHg PAS) o realizar el ejercicio físico de baja intensidad (-20.35 vs -7.2 mmHg) en ratas SHR. Esta tendencia se sigue observando en los niveles de PAD (20.37 mmHg) y PAM (23.5 mmHg), donde la combinación de estos tratamientos tuvo una mayor reducción en los niveles de PA que los tratamientos individuales (Simbiótico, PAD: 14.57 mmHg, PAM: 10.28 y Actividad Física, PAD: 10.5 mmHg y PAM: 12.16 mmHg). Hasta el momento, existe una carencia de estudios donde se evalúe el efecto en los niveles de PA de una combinación de un régimen de actividad física de baja intensidad y una suplementación crónica de simbióticos en ratas SHR.

Por lo tanto, nuestros resultados no se pueden comparar directamente con algún otro protocolo similar donde se haya evaluado el efecto en conjunto de un régimen de actividad física y la suplementación de algún probiótico y/o simbiótico en los niveles de PA. La combinación de ejercicio físico y simbióticos puede potencialmente reducir la PA a través de múltiples mecanismos. Por ejemplo, el ejercicio mejora la función endotelial, reduce el estrés oxidativo y regula el sistema nervioso simpático (Gambardella et al., 2020), mientras que los probióticos modulan la microbiota intestinal, reducen la inflamación sistémica y regulan el sistema renina angiotensina aldosterona, principalmente por la producción de ácidos grasos de cadena corta a nivel intestinal (Chen et al., 2023; Zarezadeh et al., 2023). Estos efectos combinados podrían mejorar la elasticidad arterial, disminuir la resistencia vascular periférica, reducir el tono arterial basal y mejorar la función renal, resultando en una disminución significativa de la PAS, PAD y PAM. No obstante, existe una carencia de estudios que evalúen los mecanismos moleculares específicos que condicionan una reducción en los niveles de PA debido a terapia combinada de ejercicio y suplementación de simbióticos. Por lo tanto, futuros estudios que evalúen los mecanismos fisiológicos y moleculares que modulan el efecto en la PA son garantizados.

En la HTA, niveles persistentes de PA elevados aumentan significativamente el riesgo de padecer un evento cerebrovascular, como infarto agudo al miocardio, enfermedad coronaria, entre otros. En este sentido, se ha reportado que incluso una reducción de -5 mmHg en la PAS reduce el 10% de padecer cualquier evento cerebrovascular (Canoy et al., 2022). En el caso de la PAD, una reducción de 5-6 mmHg se ha asociado con una disminución del 20% de desencadenar una enfermedad coronaria (Collins et al., 1990). Esto en su conjunto nos

indica que una terapia combinada entre un régimen de actividad física de baja intensidad y una suplementación crónica con simbióticos podría disminuir eficazmente el riesgo de padecer algún evento cerebrovascular y este efecto preventivo podría ser incluso mayor que los tratamientos proporcionados de forma individual.

La principal fortaleza del estudio es que es uno de los primeros estudios que evalúa el efecto de una suplementación con un simbiótico combinado con actividad física de baja intensidad y proporciona información relevante del potencial uso de esta terapia combinada en el manejo de los niveles de PA en pacientes con HTA. No obstante, nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones. Un análisis del perfil de la microbiota intestinal nos podría haber proporcionado información esencial sobre cómo la composición de la microbiota intestinal modula los niveles de PA. A pesar de las limitaciones, el presente estudio proporciona evidencia de que la combinación de un régimen de actividad física de baja intensidad y la suplementación crónica con un simbiótico disminuye en mayor medida los niveles de PA en comparación de los tratamientos proporcionados de forma independiente y establece las bases para posteriores estudios sobre los mecanismos fisiológicos y/o moleculares que modulan dicha reducción.



## **9 CONCLUSION**

Tanto la actividad física de baja intensidad como la suplementación con simbióticos disminuyen significativamente la PA en SHR. La combinación de ambos tratamientos mostró una mayor reducción en los niveles de PAS, PAD y PAM en comparación con los tratamientos individuales. Aunque existen pocos estudios sobre la combinación de estas terapias, los resultados sugieren que el ejercicio físico y los simbióticos podrían actuar conjuntamente mediante mecanismos complementarios, modulando la microbiota intestinal y controlando la PA.

## 10 BIBLIOGRAFÍA

- Adnan, S., Nelson, J. W., Ajami, N. J., Venna, V. R., Petrosino, J. F., Bryan, R. M., & Durgan, D. J. (2017). Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiological Genomics*, 49(2), 96-104. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00081.2016>
- Afric, R. F. (1989). Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*, 66(5), 365-378. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>
- Aguilera, M., & Daddaoua, A. (2023). Prebiotics and Probiotics: Healthy Biotoools for Molecular Integrative and Modulation Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7559. <https://doi.org/10.3390/ijms24087559>
- American Medical Association. (2003). Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA*, 289(16). <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2083>
- Ames, M. K., Atkins, C. E., & Pitt, B. (2019). The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 363-382. <https://doi.org/10.1111/jvim.15454>
- Ando, K., Matsui, H., Fujita, M., & Fujita, T. (2010). Protective Effect of Dietary Potassium against Cardiovascular Damage in Salt-Sensitive Hypertension: Possible Role of its Antioxidant Action. *Current Vascular Pharmacology*, 8(1), 59-63. <https://doi.org/10.2174/157016110790226561>
- Angeli, F., Reboldi, G., Trapasso, M., Gentile, G., Pinzagli, M. G., Aita, A., & Verdecchia, P. (2019). European and US guidelines for arterial hypertension: Similarities and differences. *European Journal of Internal Medicine*, 63, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.016>
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P.-H., Karanja, N., Simons-Morton, D., McCullough, M., Swain, J., Steele, P., Evans, M. A., Miller, E. R., & Harsha, D. W. (1997). A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1117-1124. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361601>
- Armanini, D., Andrisani, A., Ambrosini, G., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2017). Role of adrenocorticotrophic hormone in essential hypertension and primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Hypertension*, 19(3), 287-289. <https://doi.org/10.1111/jch.12951>
- Backer, G. D., Dominiczak, A., Cifkova, R., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., & Zanchetti, A. (s. f.). *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*.
- Barcia-Andrade, Á. B., & Duran-Pincay, Y. (2022). *Sistema renina angiotensina, riesgo cardiovascular y de infecciones, actualización Renin angiotensin system, cardiovascular and infection risk, update Sistema renina angiotensina, risco cardiovascular e de infecção, atualização*. 7(4).
- Beger, C., Mayerböck, A., Klein, K., Karg, T., Schmidt-Ott, K. M., Randerath, O., & Limbourg, F. P. (2023). Current practice of blood pressure measurement in Germany:

- A nationwide questionnaire-based survey in medical practices. *Blood Pressure*, 32(1), 2165901. <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2165901>
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- Bellido, C. M., Fernández, E. L., & López, J. A. (2003a). *Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial*.
- Bellido, C. M., Fernández, E. L., & López, J. A. (2003b). *Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial*.
- Benavente, D., Mrcp, C. D. C., & Ferro, C. J. (2010). Principales componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Historia, modulación farmacológica e impacto clínico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(4), 516-529. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(10\)70567-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(10)70567-8)
- Bernardo, W. M., Aires, F. T., Carneiro, R. M., Sá, F. P. D., Rullo, V. E. V., & Burns, D. A. (2013). Effectiveness of Probiotics in the Prophylaxis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jornal de Pediatria*, 89(1), 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.004>
- Bhargava, M., Ikram, M. K., & Wong, T. Y. (2012). How does hypertension affect your eyes? *Journal of Human Hypertension*, 26(2), 71-83. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.37>
- Bianchetti, M. G., Weidmann, P., Beretta-Piccoli, C., & Ferrier, C. (1987). Potassium and norepinephrine- or angiotensin-mediated pressor control in pre-hypertension. *Kidney International*, 31(4), 956-963. <https://doi.org/10.1038/ki.1987.92>
- Brito, L. C., Fecchio, R. Y., Peçanha, T., Andrade-Lima, A., Halliwill, J. R., & Forjaz, C. L. M. (2018). Postexercise hypotension as a clinical tool: A “single brick” in the wall. *Journal of the American Society of Hypertension*, 12(12), e59-e64. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.10.006>
- Brook, R. D., Appel, L. J., Rubenfire, M., Ogedegbe, G., Bisognano, J. D., Elliott, W. J., Fuchs, F. D., Hughes, J. W., Lackland, D. T., Staffileno, B. A., Townsend, R. R., & Rajagopalan, S. (2013). Beyond Medications and Diet: Alternative Approaches to Lowering Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 61(6), 1360-1383. <https://doi.org/10.1161/HYP.0b013e318293645f>
- brown, C., Neufeld, K., & Tian, J. (2019). *Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial*.
- Cabrera-Chávez, F., Lopez-Teros, V., Gutiérrez-Arzapalo, P. Y., Cárdenas-Torres, F. I., Rios-Burgueño, E. R., Astiazaran-García, H., Murúa, J. A. H., González-Ochoa, G., Ramírez-Torres, G. I., & Ontiveros, N. (2020). Antihypertensive Effect of Amaranth Hydrolysate Is Comparable to the Effect of Low-Intensity Physical Activity. *Applied Sciences*, 10(16), 5706. <https://doi.org/10.3390/app10165706>
- Canoy, D., Nazarzadeh, M., Copland, E., Bidel, Z., Rao, S., Li, Y., & Rahimi, K. (2022). How Much Lowering of Blood Pressure Is Required to Prevent Cardiovascular Disease in Patients With and Without Previous Cardiovascular Disease? *Current Cardiology Reports*, 24(7), 851-860. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01706-4>

- Carey, R. M., Wright, J. T., Taler, S. J., & Whelton, P. K. (2021). Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circulation Research*, 128(7), 827-846. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318083>
- Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(6), 2247-2252. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111>
- Chen, Z., Liang, W., Liang, J., Dou, J., Guo, F., Zhang, D., Xu, Z., & Wang, T. (2023). Probiotics: Functional food ingredients with the potential to reduce hypertension. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1220877. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1220877>
- Collins, R., Peto, R., MacMahon, S., Godwin, J., Qizilbash, N., Collins, R., MacMahon, S., Hebert, P., Eberlein, K. A., Taylor, J. O., Hennekens, C. H., Fiebach, N. H., Qizilbash, N., & Hennekens, C. H. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *The Lancet*, 335(8693), 827-838. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90944-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90944-Z)
- Couch, S. C., Saelens, B. E., Levin, L., Dart, K., Falciiglia, G., & Daniels, S. R. (2008). The Efficacy of a Clinic-Based Behavioral Nutrition Intervention Emphasizing a DASH-Type Diet for Adolescents with Elevated Blood Pressure. *The Journal of Pediatrics*, 152(4), 494-501. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.022>
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., Serrazanetti, D. I., Di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turroni, S., Cocolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobbetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812-1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
- De Mello, W. C. (2015). Chemical Communication between Heart Cells is Disrupted by Intracellular Renin and Angiotensin II: Implications for Heart Development and Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00072>
- De Mello, W. C., & Frohlich, E. D. (2014). Clinical Perspectives and Fundamental Aspects of Local Cardiovascular and Renal Renin-Angiotensin Systems. *Frontiers in Endocrinology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00016>
- Deussen, A., & Kopaliani, I. (2023). Targeting inflammation in hypertension. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 32(2), 111-117. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000862>
- Diaz, K. M., & Shimbo, D. (2013). Physical Activity and the Prevention of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 659-668. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0386-8>
- Dickinson, H. O., Nicolson, D., Campbell, F., Beyer, F. R., & Mason, J. (2006). Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004641.pub2>
- Dong, Y., Song, Y., Zou, Z., Ma, J., Dong, B., & Prochaska, J. J. (2019a). Updates to pediatric hypertension guidelines: Influence on classification of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*, 37(2), 297-306. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001903>

- Dong, Y., Song, Y., Zou, Z., Ma, J., Dong, B., & Prochaska, J. J. (2019b). Updates to pediatric hypertension guidelines: Influence on classification of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*, *37*(2), 297-306. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001903>
- Doron, S., & Snyderman, D. R. (2015). Risk and Safety of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(suppl\_2), S129-S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- Duru, O. K., Sarkisian, C. A., Leng, M., & Mangione, C. M. (2010). Sisters in Motion: A Randomized Controlled Trial of a Faith-Based Physical Activity Intervention. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(10), 1863-1869. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03082.x>
- Duttaroy, A. K. (2021). Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*, *13*(1), 144. <https://doi.org/10.3390/nu13010144>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, *308*(5728), 1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- Elley, C. R., Kerse, N., Arroll, B., & Robinson, E. (2003). Effectiveness of counselling patients on physical activity in general practice: Cluster randomised controlled trial. *Primary Care*, *326*.
- Elliott, W. J. (2007). Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Yearbook of Cardiology*, *2007*, 3-5. [https://doi.org/10.1016/S0145-4145\(08\)70003-0](https://doi.org/10.1016/S0145-4145(08)70003-0)
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, *368*(14), 1279-1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- Fantin, Macchi, Giani, & Bissoli. (2019). The Importance of Nutrition in Hypertension. *Nutrients*, *11*(10), 2542. <https://doi.org/10.3390/nu11102542>
- Farias, D. D. P., De Araújo, F. F., Neri-Numa, I. A., & Pastore, G. M. (2019). Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends in Food Science & Technology*, *93*, 23-35. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.004>
- Flechtner-Mors, M., Neuhauser, H., Reinehr, T., Roost, H.-P., Wiegand, S., Siegfried, W., Zwiauer, K., Molz, E., & Holl, R. W. (2015). Blood Pressure in 57,915 Pediatric Patients Who Are Overweight or Obese Based on Five Reference Systems. *The American Journal of Cardiology*, *115*(11), 1587-1594. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.02.063>
- Flechtner-Mors, M., Thamm, M., Wiegand, S., Reinehr, T., Schwab, K. O., Kiess, W., Widhalm, K., Holl, R. W., & for the APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. (2012). Comorbidities Related to BMI Category in Children and Adolescents: German/Austrian/Swiss Obesity Register APV Compared to the German KiGGS Study. *Hormone Research in Paediatrics*, *77*(1), 19-26. <https://doi.org/10.1159/000334147>

- Flint, A. C., Conell, C., Ren, X., Banki, N. M., Chan, S. L., Rao, V. A., Melles, R. B., & Bhatt, D. L. (2019). Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*, *381*(3), 243-251. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803180>
- Fray, J. C., & Park, C. S. (1986). Forskolin and calcium: Interactions in the control of renin secretion and perfusate flow in the isolated rat kidney. *The Journal of Physiology*, *375*(1), 361-375. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016121>
- Friques, A. G. F., Arpini, C. M., Kalil, I. C., Gava, A. L., Leal, M. A., Porto, M. L., Nogueira, B. V., Dias, A. T., Andrade, T. U., Pereira, T. M. C., Meyrelles, S. S., Campagnaro, B. P., & Vasquez, E. C. (2015). Chronic administration of the probiotic kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Translational Medicine*, *13*(1), 390. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0759-7>
- Fuchs, F. D., Chambless, L. E., Whelton, P. K., Nieto, F. J., & Heiss, G. (2011). *Alcohol Consumption and the Incidence of Hypertension*.
- Gambardella, J., Morelli, M. B., Wang, X., & Santulli, G. (2020). Pathophysiological mechanisms underlying the beneficial effects of physical activity in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, *22*(2), 291-295. <https://doi.org/10.1111/jch.13804>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *14*(8), 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Gibson, Y., & Roberfroid, M. B. (1995). *Dietary Modulation of the Human Colonie Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics*.
- He, F. J., Markandu, N. D., Coltart, R., Barron, J., & MacGregor, G. A. (2005). Effect of Short-Term Supplementation of Potassium Chloride and Potassium Citrate on Blood Pressure in Hypertensives. *Hypertension*, *45*(4), 571-574. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000158264.36590.19>
- Hsueh, W. A., & Wyne, K. (2011). Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, *13*(4), 224-237. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x>
- Hua, L. P. T., Brown, C. A., Hains, S. J. M., Godwin, M., & Parlow, J. L. (2009). Effects of Low-Intensity Exercise Conditioning on Blood Pressure, Heart Rate, and Autonomic Modulation of Heart Rate in Men and Women with Hypertension. *Biological Research For Nursing*, *11*(2), 129-143. <https://doi.org/10.1177/1099800408324853>
- Hughes, R. L., Alvarado, D. A., Swanson, K. S., & Holscher, H. D. (2022). The Prebiotic Potential of Inulin-Type Fructans: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*, *13*(2), 492-529. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab119>
- Jaisser, F., & Farman, N. (2016). Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, *68*(1), 49-75. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011106>
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith, S. C., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright, J. T., Narva, A. S., & Ortiz, E.

- (2014). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, *311*(5), 507. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Jonsson, A. L., & Bäckhed, F. (2017). Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(2), 79-87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>
- Jordan, J., Kurschat, C., & Reuter, H. (2018). Arterial Hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
- Judd, E., & Calhoun, D. A. (2014). Apparent and true resistant hypertension: Definition, prevalence and outcomes. *Journal of Human Hypertension*, *28*(8), 463-468. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.140>
- Kandil, H., Soliman, A., Alghamdi, N. S., Jennings, J. R., & El-Baz, A. (2023). Using Mean Arterial Pressure in Hypertension Diagnosis versus Using Either Systolic or Diastolic Blood Pressure Measurements. *Biomedicines*, *11*(3), 849. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030849>
- Kasiakogias, A., Tsioufis, C., Konstantinidis, D., Iliakis, P., Leontsinis, I., Konstantinou, K., Koumelli, A., Kakouri, N., Dimitriadis, K., & Tousoulis, D. (s. f.). *Systolic versus diastolic blood pressure as predictors of cardiovascular events among treated hypertensive patients: A 6-year prospective study*.
- Khalesi, S., Sun, J., Buys, N., & Jayasinghe, R. (2014). Effect of Probiotics on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, *64*(4), 897-903. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469>
- Khoury, M., & Madsen, N. (2018). Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*, *172*(11), 1087. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.2882>
- Kothari, D., Patel, S., & Kim, S.-K. (2019). Probiotic supplements might not be universally effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *111*, 537-547. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.104>
- Kundu, R., Biswas, S., & Das, M. (2017). Mean Arterial Pressure Classification: A Better Tool for Statistical Interpretation of Blood Pressure Related Risk Covariates. *Cardiology and Angiology: An International Journal*, *6*(1), 1-7. <https://doi.org/10.9734/CA/2017/30255>
- Lawton, B. A., Rose, S. B., Elley, C. R., Dowell, A. C., Fenton, A., & Moyes, S. A. (2008). Exercise on prescription for women aged 40-74 recruited through primary care: Two year randomised controlled trial. *BMJ*, *337*(dec11 3), a2509-a2509. <https://doi.org/10.1136/bmj.a2509>
- Lee, L. L., Mulvaney, C. A., Wong, Y. K. Y., Chan, E. S., Watson, M. C., & Lin, H. H. (2021). Walking for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2021*(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008823.pub2>
- Lee, L.-L., Arthur, A., & Avis, M. (2007). Evaluating a community-based walking intervention for hypertensive older people in Taiwan: A randomized controlled trial. *Preventive Medicine*, *44*(2), 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.09.001>
- Li, Y., Wei, F.-F., Wang, S., Cheng, Y.-B., & Wang, J.-G. (2014). Cardiovascular Risks Associated With Diastolic Blood Pressure and Isolated Diastolic Hypertension.

- Current Hypertension Reports*, 16(11), 489. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0489-x>
- Liira, H., Engberg, E., Leppävuori, J., From, S., Kautiainen, H., Liira, J., Remes-Lyly, T., Tikkanen, H., & Pitkälä, K. (2014). Exercise intervention and health checks for middle-aged men with elevated cardiovascular risk: A randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 32(4), 156-162. <https://doi.org/10.3109/02813432.2014.984967>
- Litwin, M., & Kułaga, Z. (2021a). Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 36(4), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>
- Litwin, M., & Kułaga, Z. (2021b). Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatric Nephrology*, 36(4), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>
- Mabire, L., Mani, R., Liu, L., Mulligan, H., & Baxter, D. (2017). The Influence of Age, Sex and Body Mass Index on the Effectiveness of Brisk Walking for Obesity Management in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Physical Activity and Health*, 14(5), 389-407. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0064>
- Macfarlane, S., Macfarlane, G. T., & Cummings, J. H. (2006). Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(5), 701-714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03042.x>
- Mancia, G., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., ... Desormais, I. (s. f.). *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Mancia, G., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., McManus, R., ... Desormais, I. (2018). *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Manosroi, W., & Williams, G. H. (2019). Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*, 40(3), 825-856. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>
- Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P.-Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, 135(10), 964-977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545>
- Maximova, K., Chiolero, A., O'Loughlin, J., Tremblay, A., Lambert, M., & Paradis, G. (2011). Ability of different adiposity indicators to identify children with elevated blood pressure. *Journal of Hypertension*, 29(11), 2075-2083. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834be614>
- Maximova, K., O'Loughlin, J., Paradis, G., Hanley, J. A., & Lynch, J. (2010). Changes in Anthropometric Characteristics and Blood Pressure During Adolescence. *Epidemiology*, 21(3), 324-331. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181d61d10>



- Mell, B., Jala, V. R., Mathew, A. V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y., Haribabu, B., Vijay-Kumar, M., Pennathur, S., & Joe, B. (2015). Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological Genomics*, *47*(6), 187-197. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2014>
- Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, *134*(6), 441-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Mohanty, D., Misra, S., Mohapatra, S., & Sahu, P. S. (2018). Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience*, *26*, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2018.10.008>
- Murphy, M. H., Murtagh, E. M., Boreham, C. A., Hare, L. G., & Nevill, A. M. (2006). The effect of a worksite based walking programme on cardiovascular risk in previously sedentary civil servants [NCT00284479]. *BMC Public Health*, *6*(1), 136. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-136>
- Murray, C. J. L., & Lopez, A. D. (2013). Measuring the Global Burden of Disease. *New England Journal of Medicine*, *369*(5), 448-457. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1201534>
- Narkiewicz, K., & Redon, J. (2013). *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*.
- Nerenberg, K. A., Zarnke, K. B., Leung, A. A., Dasgupta, K., Butalia, S., McBrien, K., Harris, K. C., Nakhla, M., Cloutier, L., Gelfer, M., Lamarre-Cliche, M., Milot, A., Bolli, P., Tremblay, G., McLean, D., Padwal, R. S., Tran, K. C., Grover, S., Rabkin, S. W., ... Daskalopoulou, S. S. (2018). Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*, *34*(5), 506-525. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.022>
- Olas, B. (2020). Probiotics, Prebiotics and Synbiotics—A Promising Strategy in Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(24), 9737. <https://doi.org/10.3390/ijms21249737>
- Ondimu, D. O., Kikivi, G. M., & Otieno, W. N. (2019). Risk factors for hypertension among young adults (18-35) years attending in Tenwek Mission Hospital, Bomet County, Kenya in 2018. *Pan African Medical Journal*, *33*. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.210.18407>
- Oniszczyk, A., Oniszczyk, T., Gancarz, M., & Szymańska, J. (2021). Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*, *26*(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/molecules26041172>
- Paffenbarger, R. S., Thorne, M. C., & Wing, A. L. (1968). CHRONIC DISEASE IN FORMER COLLEGE STUDENTS. VIII. CHARACTERISTICS IN YOUTH PREDISPOSING TO HYPERTENSION IN LATER YEARS<sup>1</sup>. *American Journal of Epidemiology*, *88*(1), 25-32. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120864>
- Paradis, G., Lambert, M., O'Loughlin, J., Lavallée, C., Aubin, J., Delvin, E., Lévy, E., & Hanley, J. A. (2004). Blood Pressure and Adiposity in Children and Adolescents. *Circulation*, *110*(13), 1832-1838. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143100.31752.B7>

- Pescatello, L. S., Buchner, D. M., Jakicic, J. M., Powell, K. E., Kraus, W. E., Bloodgood, B., Campbell, W. W., Dietz, S., Dipietro, L., George, S. M., Macko, R. F., Mctiernan, A., Pate, R. R., & Piercy, K. L. (2019). Physical Activity to Prevent and Treat Hypertension: A Systematic Review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *51*(6), 1314-1323. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001943>
- Pescatello, L. S., Franklin, B. A., Fagard, R., Farquhar, W. B., Kelley, G. A., & Ray, C. A. (2004). Exercise and Hypertension: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *36*(3), 533-553. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000115224.88514.3A>
- Pinto, E. (2007). Blood pressure and ageing. *Postgraduate Medical Journal*, *83*(976), 109-114. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048371>
- Rimoldi, S. F., Scherrer, U., & Messerli, F. H. (2014). Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European Heart Journal*, *35*(19), 1245-1254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534>
- Rossi, G. P., Bisogni, V., Rossitto, G., Maiolino, G., Cesari, M., Zhu, R., & Seccia, T. M. (2020). Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, *27*(6), 547-560. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
- Sacks, F. M., Bray, G. A., & Iii, E. R. M. (2001). Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *The New England Journal of Medicine*.
- Säemann, M. D., Böhmig, G. A., Österreicher, C. H., Burtscher, H., Parolini, O., Diakos, C., Stöckl, J., Hörl, W. H., & Zlabinger, G. J. (2000). Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *The FASEB Journal*, *14*(15), 2380-2382. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0359fje>
- Seeliger, E., Wronski, T., Ladwig, M., Rebeschke, T., Persson, P. B., & Reinhardt, H. W. (2005). THE 'BODY FLUID PRESSURE CONTROL SYSTEM' RELIES ON THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM: BALANCE STUDIES IN FREELY MOVING DOGS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *32*(5-6), 394-399. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04201.x>
- Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*, *12*(1), 222. <https://doi.org/10.3390/nu12010222>
- Serrano, P. A. W., Revelo, C. E. A., Silva, R. I. P., German, K. O. I., Robles, J. C. C., Castellano, N. D. M., Guayta, C. A. L., Ordóñez, O. R. G., Andaluz, E. S. R., & Lara, M. A. A. (2022). *Fisiopatología de la hipertensión arterial: ¿Qué hay de nuevo?* <https://doi.org/10.5281/ZENODO.6981446>
- Shalaeva, E. V., & Messerli, F. H. (2023). What is resistant arterial hypertension? *Blood Pressure*, *32*(1), 2185457. <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2185457>
- Sharma, A. K., Metzger, D. L., & Rodd, C. J. (2018). Prevalence and Severity of High Blood Pressure Among Children Based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. *JAMA Pediatrics*, *172*(6), 557. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0223>
- Slavin, J. (2013). Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*, *5*(4), 1417-1435. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>

- Sonnenburg, J. L. (2010). *Without the trillions of microbes that inhabit our gut, we can't fully benefit from the components of our diet. But cultural differences in diet may, in part, dictate what food our gut microbiota can digest.*
- Tabrizi, J. S., Sadeghi-Bazargani, H., Farahbakhsh, M., Nikniaz, L., & Nikniaz, Z. (2016). Prevalence and Associated Factors of Prehypertension and Hypertension in Iranian Population: The Lifestyle Promotion Project (LPP). *PLOS ONE*, *11*(10), e0165264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165264>
- Tang, W. H. W., Bäckhed, F., Landmesser, U., & Hazen, S. L. (2019). Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(16), 2089-2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
- Tang, W. H. W., Kitai, T., & Hazen, S. L. (2017). Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, *120*(7), 1183-1196. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>
- Temu, T. M., Bahiru, E., Bukachi, F., Bloomfield, G. S., Muiruri, P., & Farquhar, C. (2017). Lay beliefs about hypertension among HIV-infected adults in Kenya. *Open Heart*, *4*(1), e000570. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000570>
- Thomopoulos, C., Bazoukis, G., Tsioufis, C., & Mancia, G. (2020). Beta-blockers in hypertension: Overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *Journal of Hypertension*, *38*(9), 1669-1681. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002523>
- Tschentscher, M., Niederseer, D., & Niebauer, J. (2013). Health Benefits of Nordic Walking. *American Journal of Preventive Medicine*, *44*(1), 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.09.043>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (s. f.). *2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines.*
- Valenzuela, P. L., Carrera-Bastos, P., Gálvez, B. G., Ruiz-Hurtado, G., Ordovas, J. M., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2021). Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(4), 251-275. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00437-9>
- Verhaar, B. J. H., Prodan, A., Nieuwdorp, M., & Muller, M. (2020). Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, *12*(10), 2982. <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
- Verma, N., Rastogi, S., Chia, Y., Siddique, S., Turana, Y., Cheng, H., Sogunuru, G. P., Tay, J. C., Teo, B. W., Wang, T., Tsoi, K. K. F., & Kario, K. (2021). Non-pharmacological management of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, *23*(7), 1275-1283. <https://doi.org/10.1111/jch.14236>
- Vieira-Silva, S., Falony, G., Darzi, Y., Lima-Mendez, G., Garcia Yunta, R., Okuda, S., Vandeputte, D., Valles-Colomer, M., Hildebrand, F., Chaffron, S., & Raes, J. (2016). Species–function relationships shape ecological properties of the human gut microbiome. *Nature Microbiology*, *1*(8), 16088. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.88>
- Wagner Grau, P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: Nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *64*(2), 175-184. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>

- Wang, L. (2004). Physician-Related Barriers to Hypertension Management. *Medical Principles and Practice*, 13(5), 282-285. <https://doi.org/10.1159/000079528>
- Wang, M., Kelishadi, R., Khadilkar, A., Mi Hong, Y., Nawarycz, T., Krzywińska-Wiewiorowska, M., Aounallah-Skhiri, H., Esmail Motlagh, M., Soon Kim, H., Khadilkar, V., Krzyżaniak, A., Ben Romdhane, H., Heshmat, R., Chiplonkar, S., Stawińska-Witoszyńska, B., El Ati, J., Qorbani, M., Kajale, N., Traissac, P., ... Xi, B. (2020a). Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. *Journal of Human Hypertension*, 34(4), 319-325. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0215-x>
- Wang, M., Kelishadi, R., Khadilkar, A., Mi Hong, Y., Nawarycz, T., Krzywińska-Wiewiorowska, M., Aounallah-Skhiri, H., Esmail Motlagh, M., Soon Kim, H., Khadilkar, V., Krzyżaniak, A., Ben Romdhane, H., Heshmat, R., Chiplonkar, S., Stawińska-Witoszyńska, B., El Ati, J., Qorbani, M., Kajale, N., Traissac, P., ... Xi, B. (2020b). Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. *Journal of Human Hypertension*, 34(4), 319-325. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0215-x>
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R., Levinson, B. S., DuGar, B., Feldstein, A. E., Britt, E. B., Fu, X., Chung, Y.-M., Wu, Y., Schauer, P., Smith, J. D., Allayee, H., Tang, W. H. W., DiDonato, J. A., Lusis, A. J., & Hazen, S. L. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), 57-63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>
- Whelton, P. K. (1997). Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277(20), 1624-1632. <https://doi.org/10.1001/jama.277.20.1624>
- Whelton, P. K. (2002). Primary Prevention of Hypertension Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*, 288(15), 1882. <https://doi.org/10.1001/jama.288.15.1882>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), e127-e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
- Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart De Foy, J.-M., Dequenne, I., De Timary, P., & Cani, P. D. (2020). How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 454. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
- Williams, B., Poulter, N. R., Brown, M. J., Davis, M., McInnes, G. T., Potter, J. F., Sever, P. S., & McG Thom, S. (2004). Guidelines for management of hypertension: Report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *Journal of Human Hypertension*, 18(3), 139-185. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001683>

- Woolf, K. J., & Bisognano, J. D. (2011). Nondrug Interventions for Treatment of Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13(11), 829-835. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00524.x>
- Wu, G., Tian, H., Han, K., Xi, Y., Yao, Y., & Ma, A. (2006). Potassium Magnesium Supplementation for Four Weeks Improves Small Distal Artery Compliance and Reduces Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 28(5), 489-497. <https://doi.org/10.1080/10641960600798705>
- Xin, X., He, J., Frontini, M. G., Ogden, L. G., Motsamai, O. I., & Whelton, P. K. (2001). *Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure*.
- Yan, F., & Polk, D. B. (2020). Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors—Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 11, 1428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01428>
- Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J. M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., Sahay, B., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Mohamadzadeh, M. (2015). Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*, 65(6), 1331-1340. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315>
- Zarezadeh, M., Musazadeh, V., Ghalichi, F., Kavyani, Z., Nasernia, R., Parang, M., Jamilian, P., Jamilian, P., Fakhr, L., Ostadrahimi, A., & Mekary, R. A. (2023). Effects of probiotics supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 33(2), 275-286. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.09.005>

