

**ALIMENTOS FERMENTADOS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS NO
TRANSMISIBLES: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA**

**Monica Liliana Coy Ulloa
Jeadran Malagón Rojas
Diana Pinzón Silva**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**

**ALIMENTOS FERMENTADOS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS NO
TRANSMISIBLES: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA**

**Monica Liliana Coy Ulloa
Jeadran Malagón Rojas
Diana Pinzón Silva**

Director: Jeadran Malagón Rojas

Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2020**



La Universidad EL BOSQUE no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

ALIMENTOS FERMENTADOS Y ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Jeadran N. Malagón-Rojas

jnmalagon@unbosque.edu.co

- Instituto Nacional de Salud de Colombia
- Facultad de Medicina, Universidad El Bosque de Colombia

Diana Pinzón

- Instituto Nacional de Salud de Colombia

Mónica Coy

- Facultad de Medicina, Universidad El Bosque de Colombia

RESUMEN

Las enfermedades crónicas no transmisibles tienen una alta prevalencia en el mundo actual y son la principal causa de muerte en el mundo. Por lo tanto, el estudio de las alternativas terapéuticas para estas condiciones ha mostrado un auge. Los alimentos fermentados son parte de la dieta habitual de múltiples personas alrededor del mundo. Los beneficios para la salud humana están siendo estudiados, así como también los beneficios terapéuticos que podrían tener en enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, hipertensión arterial, obesidad, entre otras. Se han evidenciado los efectos que tiene el consumo de alimentos fermentados en la regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona beneficiando a pacientes hipertensos, en el sistema inmunológico como antiinflamatorios, la reducción del riesgo cardiovascular, disminución en el peso corporal en pacientes con obesidad, entre otros beneficios. En esta revisión se pretende realizar una revisión narrativa de la literatura correspondiente a los registros existentes acerca de los beneficios del consumo de alimentos fermentados para la salud humana.

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) causan alrededor del 70% de las muertes que se producen cada año en el mundo, siendo la enfermedad cardiovascular la de mayor incidencia [1, 2]. Adicionalmente, entre los factores de riesgo más predominantes para ECNT se encuentran la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y el exceso de peso que, en conjunto, afectan a más de mil millones de personas a nivel mundial [1-5].

En este contexto, cada vez existe un mayor interés en el desarrollo y estudio de alternativas terapéuticas eficaces, de fácil acceso y aceptabilidad, como lo podrían ser aquellas relacionadas con la dieta y alimentación [6-8].

De esta forma, durante los últimos treinta años se viene incluyendo, dentro de diferentes guías nacionales alimentarias, a los alimentos fermentados como una alternativa viable y de fácil acceso, vinculada a las dietas tradicionales. Entre los alimentos mencionados por varias guías nacionales se encuentran el yogur, kefir, queso, kimchi, chucrut, tempeh, miso, kombucha, natto y aceitunas fermentadas [9-18]. Adicionalmente, este tipo de alimentos desde hace unas décadas ha llamado la atención de empresas de alimentos, que paulatinamente han desarrollado una generación de alimentos fermentados industriales [10, 19].

La fermentación de alimentos es casi tan antigua como la humanidad, acompañando el desarrollo de múltiples civilizaciones alrededor del globo [10]. A pesar de que no hay un consenso acerca de lo que se denomina un alimento fermentado, para efectos de la presente revisión se considerará que **el alimento fermentado es aquél alimento transformado como resultado de su exposición controlada a bacterias, hongos o levaduras que inducen la transformación biológica del alimento y la producción de compuestos bioactivos** [19, 20]. Esta transformación se traduce en un aumento del valor nutricional y de las características organolépticas de los alimentos [21].

Estos procesos generados por la fermentación pueden ser clasificados en diferentes tipos de acuerdo a los microorganismos que intervienen en la fermentación, o de los productos que se generan el proceso. Se conoce ampliamente que algunos productos de la fermentación son el alcohol y dióxido de carbono (levadura), el ácido acético (*Acetobacter*), ácido láctico (bacterias de los géneros *Leuconostoc*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*), ácido propiónico (*Propionibacterium freudenreichii*), amoníaco y ácidos grasos, entre otros [19].

Se ha señalado que estos compuestos bioactivos, productos de la fermentación, pueden tener diferentes efectos, entre los que se ha descrito la disminución de la presión sanguínea, modular la respuesta inmune, promover la actividad antioxidante, disminuir la resistencia a la insulina, entre otros [20].

En la actualidad no se conocen en su totalidad los mecanismos mediante los cuales los alimentos fermentados pueden contribuir a generar efectos benéficos sobre la salud humana. Algunos de los mecanismos estudiados han sido descritos ya en este libro, como por ejemplo el rol de la microbiota en la salud y la enfermedad (Capítulo 3),

los efectos del consumo de leches fermentadas sobre el sistema inmune (Capítulo 4), la transformación de los alimentos por intermedio de la fermentación (Capítulo 12) y el rol del ácido láctico en los efectos benéficos atribuidos a los alimentos fermentados (Capítulo 13).

Se han postulado dos vías principales mediante las cuales la ingesta de alimentos fermentados puede tener un efecto benéfico sobre la salud de las personas. En primer lugar, se encuentran aquellos relacionados con la ingesta de los productos del metabolismo o degradación bacteriana, como acetato, lactato, propionato, factores de crecimiento y la presencia de exopolisacáridos de membrana [20, 22]. Estos productos de degradación ejercen un efecto a nivel local, influyendo sobre la respuesta inmune del huésped o la homeostasis de la mucosa intestinal.

La segunda vía tiene que ver con la interacción generada por las bacterias vivas ingeridas con la microbiota residente, induciendo una mayor producción de propionato y butirato o la liberación de azúcares, aminoácidos, ácidos siálicos y sulfato que sirven como sustratos para los comensales residentes. Esta interacción también puede alterar el pH, esencialmente por medio de la producción de lactato y ácidos grasos de cadena corta, competencia de nicho o la excreción de bacteriocinas [20, 23]

En ambos casos, la producción de metabolitos o la interacción con el microbioma del huésped está dada por la cantidad de bacterias vivas o los productos de su degradación en los alimentos [23]. Se considera que entre mayor sea la concentración de bacterias vivas, mayor será el efecto sobre la microbiota del consumidor. En general la mayor parte de los alimentos fermentados tienen concentraciones de $1 \times 10^{5-7}$ bacterias por mL o gramo, aunque en el caso de los derivados de la leche estos pueden ser incluso mayores [23].

A su vez, se ha señalado en algunos casos que los péptidos derivados de la β -caseína presentes en leches fermentadas y yogur, pueden tener un efecto antiinflamatorio y anti-aterogénico [24]. Otro mecanismo de acción propuesto es la reducción de la presión arterial que por acción de ciertos productos de la fermentación pueden ejercer un efecto inhibitorio sobre el eje renina-angiotensina, como en el caso de la natoquinasa [25]. También, se ha propuesto que productos derivados de la fermentación de la soya contribuyen a reducir los niveles de angiotensina II y aldosterona [26]. En este mismo sentido, se ha señalado que alimentos fermentados como el yogur puede aportar péptidos derivados de la caseína β -, κ -, α 1-, generando patrones de inhibición del eje renina-angiotensina y alguna actividad sobre tolerancia al dolor en experimentos en animales [27].

De esta forma, con el advenimiento de la medicina de precisión, existe un interés creciente en conocer los beneficios potenciales del consumo de alimentos fermentados, como una estrategia de mejorar el valor nutricional y de recibir los beneficios bioactivos que poseen estos productos para la salud humana, con el fin de incluirlos como parte de los estilos de vida saludable, recomendarlos en el tratamiento de enfermedades crónicas como hipertensión [8, 28], diabetes mellitus tipo 2 [20, 29], enfermedad cardiovascular [30], síndrome metabólico, entre otros [7, 20].

El presente trabajo trata de dar cuenta de la evidencia científica sobre los beneficios sobre la salud proporcionados por el consumo de alimentos fermentados reportados, a través de una revisión narrativa de la literatura.

II. ALIMENTOS FERMENTADOS EN EL MANEJO Y ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Tal como se detalla en el Capítulo 4, se ha postulado que la acción de los alimentos fermentados sobre la microbiota intestinal tiene lugar en los receptores de patrones de reconocimiento (PRRs por sus siglas en inglés). Dentro de los PRRs más conocidos se encuentran los receptores *Toll-like* (TLR por sus siglas en inglés) y los receptores de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR por sus siglas en inglés). La unión de los receptores a las estructuras microbianas como lipopolisacáridos, ácidos nucleicos, y péptidos bacterianos entre otros, puede inducir la activación o modulación de la respuesta inmune adaptativa. Productos de la fermentación como el ácido lipoteicoico pueden tener un efecto antiinflamatorio, reduciendo la producción de radicales libres e interleuquina 2, además de aumentar la producción de interleuquinas IL-4, IL-6 y IL-10 [31]. Asimismo, en el Capítulo 13 se describen los efectos conocidos para el ácido láctico, otro producto de la fermentación bacteriana. Dichos efectos alcanzan distintos sistemas orgánicos y metabólicos, como el sistema inmune.

Debido a lo anterior, tal como se señala en el Capítulo 3, varios autores han sugerido el uso de alimentos fermentados para el manejo de enfermedades como la dermatitis atópica [32]. Un estudio realizado en Turquía encontró que la ingesta de alimentos fermentados como yogur, aceitunas en conserva y queso tenía un efecto protector para el desarrollo de dermatitis atópica en niños menores de cinco años (*odds ratio* 0,41; IC95%: 0,23 a 0,73) [33]. Un estudio de cohorte en población europea encontró que la incidencia de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa era menor en la población con mayor consumo de yogur y queso (*odds ratio* 0,61; IC95%: 0,32 a 1,19 y 0,80; IC95%: 0,50 a 1,30 respectivamente) [34].

III. ALIMENTOS FERMENTADOS, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La asociación entre microbiota intestinal y los componentes del síndrome metabólico como la obesidad, la inflamación sistémica crónica de bajo grado, la dislipidemia y el metabolismo alterado de la glucosa han sido presentados por varios autores [35-37]. Una de las estrategias sugeridas para la prevención del síndrome metabólico y las relacionadas con la alteración de la glucemia ha sido la intervención de la microbiota intestinal como blanco [35], tal como ha sido desarrollado en el Capítulo 3.

En este sentido, desde hace varias décadas atrás se viene estudiando el efecto del yogur sobre estas condiciones de salud. Una revisión sistemática de la literatura que tenía como objetivo evaluar el efecto del consumo de yogur en pacientes con síndrome metabólico, encontró beneficios a favor del consumo de este alimento [38]. Los estudios revisados, que agruparon alrededor de 100.000 participantes, mostraron en sus estimaciones asociaciones inversas entre el consumo de yogur y los cambios en la circunferencia de la cintura, cambios en el peso, riesgo de sobrepeso u obesidad y riesgo de síndrome metabólico durante el seguimiento. Los autores concluyen que el consumo de yogur (independientemente de si se trata descremado o sin descremar) puede contribuir a una reducción del porcentaje de grasa corporal y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (*odds ratio* 0,77; IC95%: 0,65 a 0,91 y 0,73; IC95%: 0,62 a 0,86; respectivamente) [39].

Se ha reportado en varios estudios el efecto del kimchi en la disminución de la resistencia periférica a la insulina y el índice de masa corporal. Un estudio aleatorizado realizado en pacientes con diagnóstico de pre-diabetes encontró que el consumo de 300 g de kimchi fresco o fermentado, repartidos en tres comidas al día, al cabo de ocho semanas, reducía los niveles plasmáticos de glucemia, pasando de $105,7 \pm 12,5$ mg/dL to $101,7 \pm 8,9$ mg/dl en el grupo de kimchi fermentado ($p = 0,05$) (40). No obstante, tras dos semanas de suspender la administración de kimchi, los efectos sobre la glucemia se revertían.

Asimismo, se sugiere que el consumo de kimchi tiene efectos positivos asociados con el síndrome metabólico, incluyendo la disminución de las cifras de presión arterial, el porcentaje de grasa corporal y el colesterol total, en especial el kimchi fermentado [41].

Existen varios estudios en curso que sugieren que alimentos fermentados como natto, y sauerkraut, entre otros y sus efectos sobre el síndrome metabólico pero a la fecha no hay resultados disponibles [42].

IV. ALIMENTOS FERMENTADOS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existen algunos ensayos clínicos aleatorizados que sostienen el efecto antihipertensivo de varios alimentos fermentados entre los que se mencionan leches fermentadas, yogur y queso, entre otros.

El primer caso es relacionado con el efecto que tiene la administración de leches fermentadas con *Lactococcus lactis* NRRL B-50571. Los péptidos bioactivos generados durante el proceso de acidificación de la leche parecieran tener un efecto regulador sobre la angiotensina y la bradiquinina, reduciendo las cifras de presión arterial en pacientes con prehipertensión e hipertensión grado 1 [43]. Pacientes que consumen a diario 150 mL de leche fermentada tiene efecto de reducción de la presión arterial, además de disminuir los niveles de LDL circulando en sangre. Los beneficios sobre la presión arterial se pueden observar hasta una semana luego de finalizada la intervención [44].

Sin embargo, otros estudios realizados administrando leches fermentadas con altos contenidos de lactotri péptidos (IPP y VPP) no han encontrado los beneficios anteriormente descritos [45]. Tampoco se observaron efectos significativos sobre los niveles de angiotensina II, glucemia, y la excreción de sodio y potasio, creatinina.

Por otro lado, se ha reportado en algunos estudios la acción hipotensora que pueden tener ciertos tipos de bebidas lácteas similares al yogur. Un ensayo clínico aleatorizado realizado para determinar el efecto del consumo 450 mL/día de una bebida láctea con *S. thermophilus* y *L. delbrueckii*, comparada con una bebida láctea que además de tener *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* fue enriquecida con *L. rhamnosus* vs en adultos hipertensos. Ambas intervenciones fueron comparadas contra un placebo de características organolépticas similares [46]. Los autores reportaron el efecto reductor sobre la presión arterial sistólica en los participantes que recibieron la bebida láctea comparada contra placebo, siendo esta más notoria en el grupo que recibió la bebida láctea con *S. thermophilus*, *L. delbrueckii* y *L. rhamnosus*. Los autores además reportaron una disminución estadísticamente significativa en los niveles de LDL en los grupos de intervención comparados con placebo [46].

A su vez, la administración de ciertos tipos de queso se ha asociado a una reducción de las cifras de tensión arterial. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, en Italia para evaluar el efecto del consumo diario de 30 g del queso Grana Padano en la reducción de la TA en individuos con HTA moderada [47]. Los autores encontraron que el consumo a diario de queso Grana Padano tiene un efecto positivo en la reducción de la presión arterial en sujetos con HTA moderada. En promedio se redujo 3,5 mmHg de la presión arterial sistólica y 2,4 mmHg de la presión arterial diastólica (con un valor $p = 0,0063$ y $p = 0,0065$ respectivamente).

V. ALIMENTOS FERMENTADOS Y EXCESO DE PESO

La evidencia frente al consumo de ciertos alimentos fermentados y desenlaces en salud como reducción de peso o niveles de colesterol no es concluyente y diferentes trabajos parecen mostrar resultados diferentes. Durante un estudio que incluyó 75 mujeres pre menopáusicas con sobrepeso u obesidad entre los 25-45 años, se administró de forma aleatoria 200 mL de kéfir en dos porciones al día y lo comparó contra placebo [48]. Las diferencias entre los grupos frente al índice de masa corporal no fueron significativas. No obstante, el grupo que recibió kéfir presentó niveles de LDL y colesterol total significativamente inferiores al grupo control ($p < 0,005$), tras ocho semanas de consumo de 200 mL de kéfir dos veces al día [48].

La acción sobre el peso, índice masa corporal también ha sido reportada con la administración de productos de huevo fermentado. Un estudio aleatorizado, doble ciego, se realizó para evaluar el efecto de reducción de tejido adiposo visceral al consumir diariamente clara de huevo fermentada [49]. La intervención iba dirigida a sujetos con sobrepeso y obesidad en Japón. El consumo de 200 mL de una bebida de

clara fermentada con *Lactobacillus acidophilus* una vez al día durante 12 semanas, encontró una disminución del área de tejido adiposo visceral, medida en TAC abdominal, además de la cantidad de tejido adiposo visceral los niveles de colesterol total y niveles de LDL oxidado.

VI. APROXIMACIÓN AL IMPACTO ECONÓMICO POTENCIAL DE LA PROMOCIÓN DEL CONSUMO DE CIERTOS ALIMENTOS FERMENTADOS SOBRE LOS SISTEMAS DE SALUD PÚBLICOS Y PRIVADOS

Hasta donde sabemos, no existen muchos estudios de economía de la salud acerca de los alimentos fermentados. No obstante, los estudios adelantados en el campo de los probióticos y el consumo de algunos lácteos enriquecidos con probióticos podrían ser un espejo del impacto económico.

Un estudio realizado en los Países Bajos, Francia y Suecia que tenía como objetivo evaluar el efecto de la administración de productos lácteos sobre el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis encontró hallazgos interesantes. Para el caso de prevención de fracturas se encontró que un incremento del consumo de lácteos hasta llegar a 1.300 g/día de calcio se traduciría en prevenir 2.600 fracturas de cadera al año en los tres países, lo que redundaría en el beneficio de 7.883 años de vida perdidos menos, por discapacidad, en los tres países. Esto significa un ahorro de 169 millones de Euros al año sumando a los tres países [50].

Otro de los escenarios es el relacionado a los alimentos adicionados con probióticos o postbióticos debido al efecto que pueden tener estos en la reducción de casos de infecciones comunes en la infancia. Un estudio realizado en Francia que pretendía evaluar el efecto económico de la suplementación con probióticos en infecciones respiratorias comunes, encontró que la suplementación rutinaria con probióticos reduciría 291.000 formulaciones de antibióticos y 581.000 días de incapacidad por enfermedad. El impacto económico de los probióticos sobre el ahorro en el sistema de salud oscilaría entre 14,6 y 37,7 millones de Euros [51].

Finalmente, un estudio de simulación económica que evaluó el efecto de la suplementación con probióticos en Canadá reportó que el uso de probióticos redujo los casos de administración de antibióticos entre 52.000 y 84.000, además de disminuir los días de ausentismo laboral por enfermedad (entre 330.000 y 500.000 días menos). El ahorro para el sistema de salud fue estimado entre 1,3 y 8,9 millones de dólares canadienses y entre 61,2 y 99,7 millones dólares canadienses por pérdidas de productividad [52].

Desde esta perspectiva la administración de probióticos y lácteos fermentados pudiera tener efectos beneficiosos no solo para los individuos sino para las economías y sistemas de salud. La inclusión de alimentos fermentados como vía de administración de bacterias vivas con efectos biológicos benéficos para el huésped podría constituir una alternativa en un futuro cercano, reduciendo el uso de antibióticos, los eventos adversos y el gasto de los sistemas de salud.

VII. DECLARACIÓN DE POSIBLES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

- [1] Enfermedades no transmisibles [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018.
- [2] WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. 9–19 p.
- [3] Collaborators G 2015 O. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27.
- [4] Obesidad y sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018.
- [5] Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–59.
- [6] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases : lifetime risks , healthy life-years lost , and age-specific associations in 1 · 25 million people. 2019;383.
- [7] Speyer H, Jakobsen AS, Westergaard C, Nørgaard HCB, Pisinger C, Krogh J, et al. Lifestyle Interventions for Weight Management in People with Serious Mental Illness: A Systematic Review with Meta-Analysis, Trial Sequential Analysis, and Meta-Regression Analysis Exploring the Mediators and Moderators of Treatment Effects. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2019.
- [8] Wadden TA, Tsai AG, Tronieri JS. A Protocol to Deliver Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care Settings: The MODEL-IBT Program. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Oct;27(10):1562–6.
- [9] Barengolts E. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: Review of randomized controlled trials. *Endocr Pr* [Internet]. 2016;22(10):1224–34.
- [10] Melini F, Melini V, Luziatelli F, Ficca AG, Ruzzi M. Health-Promoting Components in Fermented Foods: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019 May;11(5).
- [11] Barengolts E, Smith ED, Reutrakul S, Tonucci L, Anothaisintawee T. The Effect of Probiotic Yogurt on Glycemic Control in Type 2 Diabetes or Obesity: A Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019 Mar;11(3).

- [12] Public Health England. From Plate to Guide: What, why and how for the eatwell model [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 20]. 7–22 p.
- [13] National Health and Medical Research Council. Australian Guidelines Dietary. [Internet]. 2013 [cited 2019 Nov 20]. 1–226 p.
- [14] (NICUS) TNIC of the U of S. Milk, cheese and other dairy products [Internet]. Milk cheese other dairy products. [cited 2019 Nov 20].
- [15] ICBF. Plato saludable de la familia colombiana: Guías alimentarias Basadas en Alimentos para la población colombiana mayor a 2 años. 2013. 1–314 p.
- [16] Jang YA, Lee HS, Kim BH, Lee Phd Y, Lee HJ, Moon JJ, et al. Revised dietary guidelines for Koreans. Vol. 17, Asia Pac J Clin Nutr. 2008.
- [17] The Nutrition Information Centre of the University of Stellenbosch (NICUS). Food Based Dietary Guidelines: The South African Food Based Dietary Guidelines [Internet]. [cited 2019 Nov 20].
- [18] MAFF. Traditional Dietary Cultures of the Japanese.
- [19] Vinderola G. Dried cell-free fraction of fermented milks: new functional additives for the food industry. Trends Food Sci Technol. 2008;19(1):40–6.
- [20] Gille D, Schmid A, Walther B, Vergères G. Fermented food and non-communicable chronic diseases: A review. Nutrients [Internet]. 2018;10(4).
- [21] Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligne B, et al. Health benefits of fermented foods : microbiota and beyond. Curr Opin Biotechnol. 2017;44:94–102.
- [22] Derrien M, van Hylckama Vlieg JET. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. Vol. 23, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2015. p. 354–66.
- [23] Rezac S, Kok CR, Heermann M, Hutkins R. Fermented foods as a dietary source of live organisms. Front Microbiol. 2018;9.
- [24] Fekete ÁA, Givens DI, Lovegrove JA. Casein-Derived Lactotripeptides Reduce Systolic and Diastolic Blood Pressure in a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. 2015;659–81.
- [25] Kim JY, Gum SN, Paik JK, Lim HH, Kim K-C, Ogasawara K, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial. Hypertens Res [Internet]. 2008 Aug;31(8):1583–8.
- [26] Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food : a review. 2015;52(May):2522–9.

- [27] Miguel M, Recio I, Ramos M, Delgado MA, Aleixandre MA. Antihypertensive effect of peptides obtained from *Enterococcus faecalis*-fermented milk in rats. *J Dairy Sci* [Internet]. 2006;89(9):3352–9.
- [28] Guerrero AEC, Domínguez González K, González Márquez H, Gómez Ruiz LC. El efecto antihipertensivo de las leches fermentadas. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(1):58–65.
- [29] Bhagavathi S, Periyainaina K, Mani Iyer P, Chaiyavat C. A Mini Review on Antidiabetic Properties of Fermented Foods. *Nutrients*. 2018;10:1–18.
- [30] Brassard D, Tessier-grenier M, Côté JA, Labonté M-ève, Desroches S, Couture P, et al. Systematic Review of the Association between Dairy Product Consumption and Risk of Cardiovascular-Related Clinical Outcomes 1 – 3. *Adv Nutr*. 2016;7:1026–40.
- [31] Kim KW, Kang S, Woo S, Park O, Ahn KB, Song K, et al. Lipoteichoic Acid of Probiotic *Lactobacillus plantarum* Attenuates Poly I : C-Induced IL-8 Production in Porcine Intestinal Epithelial Cells. 2017;8(September):1–8.
- [32] Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci*. 2017 May 1;86(2):90–6.
- [33] Celik V, Beken B, Yazicioglu M, Ozdemir PG, Sut N. Do traditional fermented foods protect against infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Aug;30(5):540–6.
- [34] Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, Chan SSM, Van Schaik FDM, Khaw KT, et al. Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: Results from a European prospective cohort investigation. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jun 1;22(6):1403–11.
- [35] Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Nov 20];31(4):283–93.
- [36] Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013 Feb;34(1):39–58.
- [37] Bellikci-Koyu E, Sarer-Yurekli Bp, Akyon Y, Aydin-Kose F, Karagozlu C OA. Effects of Regular Kefir Consumption on Gut Microbiota in Patients with Metabolic Syndrome: A Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Nutrients*. 2019 Sep 4;11(9):2089.
- [38] Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, Moghadasian MH. Cardiovascular benefits of probiotics: A review of experimental and clinical studies. Vol. 7, *Food and Function*. Royal Society of Chemistry; 2016. p. 632–42.
- [39] Sayon-Orea C, Martínez-González MA, Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M. Associations between Yogurt Consumption and Weight Gain and Risk of Obesity and Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2017 Jan;8(1):146S-154S.

- [40] An SY, Lee MS, Jeon JY, Ha ES, Kim TH, Yoon JY, et al. Beneficial effects of fresh and fermented kimchi in prediabetic individuals. *Ann Nutr Metab*. 2013 Oct;63(1–2):111–9.
- [41] Kim EK, An SY, Lee MS, Kim TH, Lee HK, Hwang WS, et al. Fermented kimchi reduces body weight and improves metabolic parameters in overweight and obese patients. *Nutr Res*. 2011 Jun;31(6):436–43.
- [42] Chan M, Baxter H, Larsen N, Jespersen L, Ekinci EI, Howell K. Impact of botanical fermented foods on metabolic biomarkers and gut microbiota in adults with metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019 Jul;9(7):e029242.
- [43] Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb 1;77(2):326–30.
- [44] Beltrán-Barrientos LM, González-Córdova AF, Hernández-Mendoza A, Torres-Inguanzo EH, Astiazarán-García H, Esparza-Romero J, et al. Randomized double-blind controlled clinical trial of the blood pressure-lowering effect of fermented milk with *Lactococcus lactis*: A pilot study2. *J Dairy Sci*. 2018 Apr 1;101(4):2819–25.
- [45] Engberink MF, Schouten EG, Kok FJ, Van Mierlo LAJ, Brouwer IA, Geleijnse JM. Lactotripeptides show no effect on human blood pressure: Results from a double-blind randomized controlled trial. *Hypertension*. 2008 Feb;51(2):399–405.
- [46] Qian B, Xing M, Cui L, Deng Y, Xu Y, Huang M, et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LB340. Vol. v. 78, *Journal of dairy research*. Cambridge University Press; 2011.
- [47] Crippa G, Zabzuni D, Bravi E, Piva G, De Noni I, Bighi E, et al. Randomized, double blind placebo-controlled pilot study of the antihypertensive effects of Grana Padano D.O.P. cheese consumption in mild - Moderate hypertensive subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7573–81.
- [48] Fathi Y, Ghodrati N, Zibaenezhad MJ, Faghieh S. Kefir drink causes a significant yet similar improvement in serum lipid profile, compared with low-fat milk, in a dairy-rich diet in overweight or obese premenopausal women: A randomized controlled trial. *J Clin Lipidol*. 2017 Jan 1;11(1):136–46.
- [49] Matsuoka R, Kamachi K, Usuda M, Wang W, Masuda Y, Kunou M, et al. Lactic-fermented egg white improves visceral fat obesity in Japanese subjects—double-blind, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2017 Dec 8 [cited 2019 Nov 20];16(1):237
- [50] Lötters FJB, Lenoir-Wijnkoop I, Fardellone P, Rizzoli R, Rocher E, Poley MJ. Dairy foods and osteoporosis: An example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):139–50.

[51] Lenoir-wijnkoop I, Gerlier L, Bresson J, Pen C Le. Public Health and Budget Impact of Probiotics on Common Respiratory Tract Infections : A Modelling Study. PLoS One. 2015;10(4):1–17.

[52] Lenoir-Wijnkoop I, Gerlier L, Roy D, Reid G. The clinical and economic impact of probiotics consumption on respiratory tract infections: Projections for Canada. PLoS One. 2016;11(11):1–16.