

**LITERATURE REVIEW:
PENGARUH OLAHRAGA TERHADAP KEKAKUAN ARTERI
PENDERITA HIPERTENSI**

Muhammad Farid Syahbani¹, Fauzan Muttaqien², Asnawati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung
Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: syahbanifarid@gmail.com

Abstract: *Arterial stiffness is a predictor of cardiovascular disease incidence in adults and other cardiovascular disease risk factors. In hypertension patients with increased arterial stiffness (Pulse Wave Velocity (PWV) ≥ 8 m/s), it is recommended to exercise as one of the non-pharmacological therapies in lowering arterial stiffness of hypertension patients. An aim in this article is to find out the effect of exercise training at arterial stiffness of hypertensive patients. This writing is done by literature review method. Search for articles through the Pubmed and Cochrane Library databases. Articles used in English and published in the last 10 years. After the process of searching and selecting articles, obtained 20 articles used in this literature review. It was found that combined exercise, high-intensity interval training, aerobic exercise, stair climbing, isometric handgrip training (IHT), whole-body vibration (WBV), and taekwondo can reduce arterial stiffness of hypertension patients, but also obtained exercises that show increased arterial stiffness of hypertension patients namely resistance exercise.*

Keywords: *hypertension, exercise training, arterial stiffness*

Abstrak: **Kekakuan arteri adalah prediktor kejadian penyakit kardiovaskular pada orang dewasa dan faktor risiko penyakit kardiovaskular lainnya.** Pada penderita hipertensi dengan peningkatan kekakuan arteri (*Pulse Wave Velocity (PWV) ≥ 8 m/s*), disarankan melakukan olahraga sebagai salah satu terapi non farmakologi dalam menurunkan kekakuan arteri penderita hipertensi. Tujuan dalam penulisan ini adalah untuk mengetahui pengaruh olahraga terhadap kekakuan arteri penderita hipertensi. Penulisan ini dilakukan dengan metode *literature review*. Pencarian artikel melalui *database* Pubmed dan *Cochrane Library*. Artikel yang digunakan menggunakan Bahasa Inggris dan dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Setelah proses pencarian dan seleksi artikel, didapatkan 20 artikel yang digunakan pada *literature review* ini. Didapatkan bahwa olahraga gabungan, latihan interval intensitas tinggi, olahraga aerobik, *stair climbing*, *isometric handgrip training (IHT)*, *whole-body vibration (WBV)*, dan taekwondo dapat menurunkan kekakuan arteri penderita hipertensi, namun didapatkan pula olahraga yang menunjukkan peningkatan kekakuan arteri penderita hipertensi yaitu olahraga ketahanan.

Kata-kata kunci: hipertensi, latihan olahraga, kekakuan arteri

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang paling umum ditemukan dalam praktik kedokteran primer. Hipertensi sering disebut penyakit “*silent killer*” karena tanda dan gejalanya sangat jarang ditemui pada tahap awal dan hipertensi juga merupakan faktor risiko dari infark miokard, stroke, gagal ginjal akut, dan juga kematian.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada tahun 2015, akan terdapat 1,13 miliar jiwa yang menderita hipertensi di seluruh dunia.² Menurut laporan Riskesdas tahun 2018, terdapat 658.201 penduduk Indonesia terdiagnosis hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk umur ≥ 18 tahun.³

Kekakuan arteri adalah prediktor kejadian penyakit kardiovaskular pada orang dewasa dan faktor risiko penyakit kardiovaskular lainnya.⁴ Peningkatan kekakuan arteri ditandai dengan menurunnya daya elastisitas (distensibilitas) pada arteri besar. Usia tua, hipertensi, merokok, dan dislipidemia, dikenal sebagai faktor risiko vaskular, serta diabetes, dan obesita berkontribusi pada peningkatan kekakuan arteri.^{5,6}

Olahraga merupakan gerakan olah tubuh yang memberikan efek pada tubuh secara keseluruhan. Olahraga membantu merangsang otot-otot dan bagian tubuh lainnya untuk bergerak.⁷ Olahraga teratur merupakan salah satu intervensi untuk pencegahan dan terapi non farmakologi penyakit hipertensi dan beberapa penyakit kronis lainnya. Aktivitas fisik yang tinggi dan juga kebugaran kardiorespirasi yang tinggi telah membuktikan dapat mengurangi risiko hipertensi pada orang dengan tekanan darah normal. Selain itu, olahraga dapat mengurangi tekanan darah pada penderita hipertensi.⁸ Efek olahraga juga telah diselidiki pada kekakuan arteri. Olahraga

dikaitkan dengan 35% penurunan mortalitas kardiovaskular dan 33% penurunan mortalitas pada semua penyebab. Hampir 60% manfaat olahraga dikontribusikan pada penurunan berat badan, tekanan darah dan lipid serum, dan 40% lainnya oleh peningkatan hemodinamik vaskular termasuk fungsi endotel, penyesuaian arteri dan *remodeling*. Pada penderita hipertensi dengan peningkatan kekakuan arteri (*Pulse Wave Velocity* (PWV) ≥ 8 m/s), disarankan melakukan latihan aerobik untuk menurunkan PWV.⁶ Menurut penelitian Guimarães dkk terdapat penurunan kekakuan arteri pada penderita hipertensi setelah 16 minggu latihan interval intensitas tinggi, tetapi tidak dengan latihan olahraga intensitas sedang secara terus menerus.⁹ Penelitian dari Rodrigues dkk menunjukkan penderita hipertensi yang melakukan *isometric handgrip training* selama 12 minggu mengalami penurunan kekakuan arteri.¹⁰

Pada pencarian artikel ditemukan banyak perkembangan ilmu pengetahuan mengenai pengaruh olahraga terhadap kekakuan arteri penderita hipertensi, sehingga penulis tertarik untuk membuat *literature review* ini.

METODE PENULISAN

Metode yang digunakan pada penulisan ini adalah *literature review*. Pencarian artikel menggunakan *database* elektronik PubMed dan *Cochrane Library*. Artikel yang didapatkan pada penulisan ini menggunakan studi berbahasa Inggris yang diterbitkan tahun 2010-2020. Kata kunci yang digunakan penulis ialah: “*hypertension, exercise training, arterial stiffness*” dengan strategi pencarian menggunakan frase “...” dan operator logika *Boolean* yaitu *AND* dan *OR*. Hasil pencarian artikel yang diperoleh dari *database* PubMed sejumlah 327 artikel dan pada *Cochrane Library* sejumlah 84 artikel. Setelah melalui seleksi berupa pengecekan duplikasi artikel, judul,

abstrak dan teks lengkap, didapatkan 20 artikel yang relevan. Sehingga total artikel yang dicantumkan dalam penulisan *literature review* ini sebanyak 20 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Beberapa olahraga telah dilaporkan memiliki pengaruh terhadap kekakuan arteri penderita hipertensi. Dari 20 artikel yang digunakan pada *literature review* ini, terdapat 5 artikel dengan intervensi olahraga gabungan (olahraga aerobik dan ketahanan), tiga artikel dengan intervensi olahraga *whole-body vibration* (WBV), dua artikel dengan intervensi latihan interval intensitas tinggi (LIIT), dua artikel dengan intervensi olahraga renang, dua artikel dengan intervensi olahraga *isometric handgrip training* (IHT), satu artikel dengan intervensi olahraga aerobik, satu artikel dengan intervensi olahraga *continuous* dibandingkan dengan olahraga interval, satu artikel dengan intervensi olahraga aerobik dibandingkan dengan olahraga ketahanan, satu artikel dengan intervensi olahraga *stair climbing* (SC), satu artikel dengan intervensi olahraga taekwondo, dan 1 artikel dengan intervensi olahraga dan pengaturan pola makan berdasarkan panduan dari *European Society of Hypertension* (ESH).

Menurut penelitian Miura dkk olahraga gabungan berpengaruh terhadap penurunan kekakuan arteri yang pada penelitian ini dinilai pada baPWV. Pada penelitian ini, terdapat 200 subjek penelitian yang mana 92 orang penderita hipertensi dan 108 orang normotensi. Partisipan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok *hypertensive training* (HT), kelompok *hypertensive control* (HC), kelompok *normotensive training* (NT), dan kelompok *normotensive control* (NC). Kelompok intervensi melakukan program latihan yang dimbing oleh instruktur selama 12 minggu, seminggu dilakukan 2 kali dengan durasi 90 menit. Hasilnya, pada kelompok intervensi (HT dan NT) didapatkan penurunan yang signifikan

pada baPWV setelah 12 minggu program latihan. Pada kelompok hipertensi kontrol mengalami peningkatan baPWV.¹¹ Hal ini didapatkan pula pada penelitian lain dengan intervensi yang sama.¹²⁻¹⁴

Berdasarkan studi Figueroa dkk terdapat penurunan baPWV pada kelompok penderita hipertensi yang melakukan olahraga gabungan dan mengonsumsi susu protein (*whey* dan kasein), sedangkan tidak pada kelompok hipertensi yang melakukan olahraga gabungan dan hanya mengonsumsi karbohidrat. Hal ini dikarenakan *whey* dan kasein memiliki senyawa berupa tripeptide yang memiliki efek seperti antihipertensi.¹⁵

Collier dkk membandingkan olahraga aerobik dan olahraga ketahanan dalam penurunan kekakuan arteri yang dinilai pada *central PWV* dan *peripheral PWV*. Penelitian ini dilakukan dengan 4 kelompok yang dibagi berdasarkan jenis olahraga dan jenis kelamin (*aerobic exercise male* (AE M); *aerobic exercise female* (AE F); *resistance exercise male* (RE M); *resistance exercise female* (RE F)). Didapatkan bahwa terdapat hasil yang signifikan berdasarkan jenis kelamin pada *central PWV*. Pada kelompok RE M *central PWV* meningkat setelah olahraga, sedangkan pada RE F tidak terdapat perubahan karena massa otot yang lebih rendah pada wanita dapat memperoleh tekanan yang lebih sedikit dari olahraga ketahanan dibandingkan dengan pria, yang dapat meningkatkan perubahan fungsional yang lebih besar karena redaman sinyal tumpul pada endotelium, sedangkan pada kedua kelompok olahraga aerobik terdapat penurunan yang signifikan. Pada *peripheral PWV* tidak terdapat perubahan yang signifikan pada semua kelompok.¹⁶ Hal ini didukung oleh penelitian Collier dkk lainnya, yang menyatakan terdapat penurunan *central PWV* pada penderita hipertensi yang melakukan olahraga aerobik secara rutin dalam 4 minggu.¹⁷

Penelitian Figueroa dkk lainnya

menunjukkan penurunan baPWV dan legPWV pada penderita hipertensi yang melakukan olahraga WBV, sedangkan cfPWV (aorta) terjadi penurunan ketika subjek melakukan olahraga WBV dan mengonsumsi L-citrulline. L-Citrulline merupakan asam amino non-protein yang secara alami ditemukan di semangka, secara efisien diubah menjadi L-arginine, substrat untuk produksi endotel nitrat oksida (NO), vasodilator yang kuat. L-Citrulline, baik sintetis atau dari ekstrak semangka, telah terbukti mengurangi baPWV dan faPWV pada orang dewasa paruh baya tanpa olahraga. Ketika L-citrulline ditambah dengan olahraga WBV dapat mengurangi cfPWV.^{18,19,20} tinggi (LIIT). Penelitian dari Bahmanbeglou dkk menunjukkan bahwa pada subjek dengan hipertensi, LIIT dengan durasi singkat lebih efektif dibandingkan LIIT dengan durasi panjang dalam menurunkan PWV yang diukur dengan alat *vascular explorer (Enverdis)*.²¹ Sosner dkk melakukan penelitian dengan intervensi LIIT menggunakan alat *cycle ergometer* dan membagi menjadi 3 kelompok (kelompok latihan bersambung interval sedang; kelompok LIIT di tempat kering; kelompok LIIT di kolam renang). Kekakuan arteri yang dinilai pada cfPWV mengalami penurunan yang signifikan hanya pada kelompok yang melakukan LIIT di kolam renang.²² Pada penelitian Guimarães dkk terdapat penurunan kekakuan arteri (cfPWV) yang signifikan pada penderita hipertensi setelah 16 minggu latihan interval intensitas tinggi, tetapi tidak dengan latihan olahraga intensitas sedang secara terus menerus. Hal ini dikarenakan pada latihan olahraga intensitas sedang kurang efektif dalam segi durasi dan intensitas untuk menurunkan kekakuan arteri penderita hipertensi dibandingkan dengan latihan interval intensitas tinggi.⁹ Wong dkk menunjukkan bahwa olahraga renang dapat menurunkan kekakuan arteri (crPWV) penderita

hipertensi. Pada penelitiannya, penderita hipertensi diminta untuk mengikuti program olahraga renang selama 20 minggu dan didapatkan penurunan crPWV yang signifikan dibandingkan dengan penderita hipertensi yang tidak mengikuti program olahraga renang.²³ Namun, pada penelitian Nualnim dkk tidak didapatkan perubahan yang signifikan pada kekakuan arteri (faPWV) penderita hipertensi yang mengikuti program olahraga renang selama 12 minggu. Kurangnya waktu program olahraga merupakan faktor yang menyebabkan tidak terjadinya perubahan signifikan faPWV pada penelitian ini.²⁴

Perbedaan juga terdapat pada penelitian dengan intervensi olahraga *isometric handgrip training* (IHT). Rodrigues dkk menilai kekakuan arteri pada *central* PWV dan *peripheral* PWV. Penurunan yang signifikan terjadi pada *central* PWV, namun tidak terdapat perubahan pada *peripheral* PWV setelah olahraga IHT selama 12 minggu.¹⁰ Pada penelitian Farah dkk pada penderita hipertensi yang melakukan olahraga IHT selama 12 minggu, tidak didapatkan penurunan yang signifikan pada *central* PWV. Hal ini menunjukkan bahwa IHT tidak mengubah struktur pembuluh darah apabila dilakukan dalam jangka waktu yang singkat.²⁵

Penelitian dari Wong dkk menunjukkan olahraga *stair climbing* dapat menurunkan kekakuan arteri (baPWV) pada penderita hipertensi. Penderita hipertensi yang melakukan olahraga ini secara rutin selama 12 minggu, secara signifikan menunjukkan hasil yang efektif dalam menurunkan baPWV.²⁶ Taekwondo juga dapat menurunkan kekakuan arteri (baPWV) penderita hipertensi. Lee dkk membuktikan bahwa baPWV menurun secara signifikan setelah mengikuti program latihan taekwondo selama 12 minggu pada perempuan postmenopause yang menderita hipertensi derajat 2.²⁷

Penelitian Vamkavis dkk menunjukkan pentingnya pengaturan pola makan dan olahraga yang teratur dalam menurunkan kekakuan arteri (β stiffness index) pada penderita hipertensi. Pada penelitian ini, subjek hipertensi yang masuk dalam kelompok intervensi diminta untuk mengikuti program perubahan gaya hidup intensif selama 6 bulan dengan pengecekan tiap bulan berdasarkan panduan *European Society of Hypertension* (ESH) dan masing-masing orang membuat laporan mengenai aktivitas fisik yang dilakukan dengan pengisian kuisioner menggunakan *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ). Setelah 6 bulan, terdapat perubahan signifikan pada β stiffness index kelompok yang mengikuti program perubahan gaya hidup intensif.²⁸

PENUTUP

Hasil dari 20 artikel yang dimuat dalam *literature review* ini, terdapat 17 artikel yang terbukti bahwa olahraga dapat menurunkan kekakuan arteri penderita hipertensi, dua artikel tidak terdapat perbedaan yang bermakna, dan 1 artikel menunjukkan 2 hasil yang berbeda, yaitu peningkatan kekakuan arteri penderita hipertensi dan penurunan kekakuan arteri penderita hipertensi. Dari 17 artikel, dapat disimpulkan bahwa olahraga merupakan terapi non farmakologi untuk kekakuan arteri penderita hipertensi. Pada 2 artikel yang tidak mendapatkan perbedaan bermakna, intervensi yang dilakukan yaitu olahraga IHT dan renang, program olahraga yang singkat merupakan faktor yang memengaruhi perubahan kekakuan arteri pada olahraga ini. Selain IHT dan renang, olahraga intensitas sedang secara terus menerus juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dikarenakan kurang efektifnya durasi dan intensitas olahraga ini. Artikel yang menunjukkan 2 hasil yang berbeda melakukan intervensi dengan membandingkan olahraga aerobik dan

olahraga ketahanan. Pada olahraga aerobik didapatkan penurunan kekakuan arteri, namun pada olahraga ketahanan terjadi peningkatan kekakuan arteri.

Olahraga sebaiknya dilakukan secara teratur dengan pengawasan oleh ahlinya apapun jenis olahraga yang dilakukan. Pada penelitian selanjutnya terkait olahraga dan kekakuan arteri penderita hipertensi, perlu dilakukan program latihan dengan durasi yang panjang terutama pada olahraga yang tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada *literature review* ini. Selanjutnya dapat dilakukan penelitian hubungan jenis olahraga lainnya dengan kekakuan arteri penderita hipertensi sehingga didapatkan olahraga yang paling baik untuk menurunkan kekakuan arteri pada penderita hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Patnaik L, Paul KK, Pattnaik S, Sahu T. Lifestyle pattern and hypertension related knowledge, attitude and practices among diagnosed patients of hypertension attending a tertiary care hospital. *J Cardiovasc Diseases Res*. 2017;8(4):108-11.
2. Permadani I, Handayani OWK, Laksono B. The analysis of factor affecting to the hypertension symptom in pre elderly of selometro 2 health center wonosobo regency. *PHPJ*. 2019;4(2):149-56.
3. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
4. Pierce GL. Aortic stiffness in aging and hypertension: prevention and treatment with habitual aerobic exercise. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(90):1-7.
5. Alvim RDO, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira ADC. Arterial stiffness: pathophysiological and genetic aspects. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(5):433-6.

6. Wu CF, Liu PY, Wu TJ, Hung Y, Yang SP, Lin GM. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J Cardiol.* 2015;7(11):743-8.
7. Hasanudin, Ardiyani VM, Perwiraningtyas P. Hubungan aktivitas fisik dengan tekanan darah pada masyarakat penderita hipertensi di wilayah Tlogosuryo kelurahan Tlogomas kecamatan Lowokwaru kota Malang. *Nursing News.* 2018;3(1):791-6.
8. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise?. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(2):102-7.
9. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33:627-32.
10. Rodrigues SLC, Farah BQ, Silva G, Correia M, Pedrosa R, et al. Vascular effects of isometric handgrip training in hypertensives. *Clin Experiment Hypertension.* 2019:1-7.
11. Miura H, Takahashi Y, Maki Y, Sugiono M. Effects of exercise training on arterial stiffness in older hypertensive females. *Eur J Appl Physiol.* 2015:1-6.
12. Jeon K, Lee S, Hwang MH. Effect of combined circuit exercise on arterial stiffness in hypertensive postmenopausal women: a local public health center-based pilot study. *Menopause.* 2018;25(12):1442-7.
13. Son WM, Sung KD, Cho JM, Park SY. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause.* 2017;24(3):262-8.
14. Iurciuc S, Avram C, Turi V, Militaru A, Avram A, et al. Physical training, hemodynamic parameters and arterial stiffness: Friends or foes of the hypertensive patient?. *In vivo.* 2016; 30:521-8.
15. Figueroa A, Wong A, Kinsey A, Kalfon R, Eddy W, Ormsbee MJ. Effects of milk proteins and combined exercise training on aortic hemodynamics and arterial stiffness in young obese women with high blood pressure. *Am J Hypertens.* 2014;27(3):338-43.
16. Collier SR, Frechette V, Sandberg K, Schafer P, Ji H, et al. Sex differences in resting hemodynamics and arterial stiffness following 4 weeks of resistance versus aerobic exercise training in individuals with pre- hypertension to stage 1 hypertension. *BSD Journal.* 2011;2(9):1-7.
17. Collier SR, Sandberg K, Moody AM, Frechette V, Curry CD, et al. Reduction of plasma aldosterone and arterial stiffness in obese pre- and stage1 hypertensive subjects after aerobic exercise. *J Hum Hypertens.* 2015;29(1):53-7.
18. Figueroa A, Alvarez-Alvarado S, Ormsbee MJ, Madzima TA, Campbell J, Wong A. Impact of L- citrulline supplementation and whole-body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese post menopausal women with high blood pressure. *Exp Gerontol.* 2015;1(46):1-5.
19. Figueroa A, Kalfon R, Madzima TA, Wong A. Whole-body vibration exercise training reduces arterial stiffness in postmenopausal women with prehypertension and hypertension. *Menopause.* 2014;21(2):131-5.
20. Figueroa A, Kalfon R, Wong A. Whole-body vibration training decreases ankle systolic blood pressure and leg arterial stiffness in obese postmenopausal women with high blood pressure. *Menopause.* 2015;22(4):423-7.

21. Bahmanbeglou NA, Ebrahim K, Maleki M, Nikpajouh A, Ahmadizad S. Short-duration high- intensity interval exercise training is more effective than long duration for blood pressure and arterial stiffness but not for inflammatory markers and lipid profiles in patients with stage 1 hypertension. *JCRP*. 2019;39:50-55.
22. Sosner P, Gayda M, Dupuy O, Garzon M, Gremeaux V, et al. Ambulatory blood pressure reduction following 2 weeks of high-intensity interval training on an immersed ergocycle. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;2-9.
23. Wong A, Kwak YS, Scott SD, Pekas EJ, Son WM, et al. The effects of swimming training on arterial function, muscular strength, and cardiorespiratory capacity in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause*. 2018;26(6):653-7.
24. Nualnim N, Parkhust K, Dhindsa M, Tarumi T, Vavrek J, Tanaka H. Effects of swimming training on blood pressure and vascular function in adults >50 years of age. *Am J Cardiol*. 2012;109:1005-10.
25. Farah BQ, Rodrigues SLC, Silva GO, Pedrosa RP, Correia MA, et al. Supervised, but not home- based, isometric training improves brachial and central blood pressure in medicated hypertensive patients: A randomised controlled trial. *Front Physiol*. 2018;9(961):1-9.
26. Wong A, Figueroa A, Son WM, Chernykh O, Park SY. The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause*. 2018;25(7):1-6.
27. Lee SH, Scott SD, Pekas EJ, Lee S, Lee SH, Park SY. Taekwondo training reduces blood catecholamine levels and arterial stiffness in postmenopausal women with stage-2 hypertension: randomized clinical trial. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(7):675-81.
28. Vamvakis A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, Grammatikopoulou MG, Triantafyllou A, et al. Impact of intensive lifestyle treatment (diet plus exercise) on endothelial and vascular function, arterial stiffness and blood pressure in stage 1 hypertension: Results of the HINTreat randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(1326):1- 13.

