

*Relación dieta - microbiota intestinal:
el papel del patrón mediterráneo*



PREMIOS ESTRATEGIA NAOS 2024

CORPORACIÓN ALIMENTARIA PEÑASANTA S.A. (CAPSA FOOD)

CENTRAL LECHERA ASTURIANA

INSTITUTO CENTRAL LECHERA ASTURIANA PARA LA NUTRICIÓN PERSONALIZADA

ÍNDICE

1. Título del proyecto, programa o iniciativa	2-4
2. Datos identificativos de la persona que lo dirige o representa	5
3. Datos de la institución a la que representa	6
4. Breve resumen del proyecto, origen, metodología y resultados	7
5. Objetivos, material y métodos utilizados para su desarrollo	8-9
6. Identificación de las actuaciones realizadas	10-13
7. Implicación y sinergias de los diferentes sectores implicados	14-15
8. Descripción de la incorporación de la perspectiva de género y equidad en todo el proceso, desde el diseño hasta la evaluación de los resultados, así como de cualquier medida que fomente la igualdad entre mujeres y hombres	16
9. Evaluación de proceso y de resultados: metodología, indicadores y el impacto sobre la salud de la población diana.	17-21
10. Continuidad y sostenibilidad del proyecto prevista para los próximos años, y la financiación económica con la que se cuenta para desarrollarlo	22
11. Planteamiento innovador y original	23-24
12. Inclusión de criterios de sostenibilidad y relación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030	25-26
13. Bibliografía	27-29

1. Título del proyecto, programa o iniciativa

La microbiota intestinal humana es un ecosistema muy dinámico y de alta complejidad, compuesta por cerca de 100 trillones de células microbianas con aproximadamente 9.9 millones de genes en su totalidad.

En los últimos años, se ha estudiado ampliamente y se ha visto su intervención activa de forma importante con diversos procesos fisiológicos. Su composición, diversidad y metabolismo va cambiando a lo largo de las distintas etapas de la vida. El tipo de nacimiento y la atención neonatal proporcionada influye de manera importante en la composición de enterobacterias y bifidobacterias.

La microbiota es capaz de adaptarse, a corto y largo plazo, en su composición, diversidad y metabolismo, dependiendo de los hábitos dietéticos. La primera influencia de la dieta es la lactancia materna, la cual tiene beneficios indiscutibles en el desarrollo de la inmunidad innata y maduración del tejido linfoide asociado a intestino. En bebés alimentados con leche materna, se ha visto abundancia en la población de *Bifidobacterium* y *Lactobacilli* dominante, las cuales tienen capacidad de extraer compuestos bioactivos de los oligosacáridos no digeribles de la leche materna (HMO). A su vez, la fermentación de estos HMO promueve la generación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) como el butirato, el cual tiene un papel metabólico importante (1).

Estas diferencias en la microbiota, inducidas por hábitos dietéticos de larga evolución, confieren a la microbiota un metagenoma diverso capaz de tener funciones específicas. El papel de la dieta es relevante, inclusive en la vida adulta. Quienes llevan dietas restrictivas, o ricas en vegetales, presentan un incremento en la población fermentadora de polisacáridos, asociados con un beneficio a la salud; en cambio en una dieta rica en carnes rojas se vieron incrementadas las bacterias con capacidad de metabolizar ácidos biliares. Se relacionan con incremento en productos proinflamatorios y con desarrollo de intolerancia a la glucosa el consumo de endulzantes artificiales, emulsificantes y aditivos alimentarios no digeribles. La dieta baja en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) se relaciona con un decremento en bacterias involucradas en el consumo de gas. El consumo de quesos incrementa la Bifidobacteria, que incrementa la protección ante otros patógenos y produce más ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Los polifenoles del té, café y algunos vegetales se relacionan con reducción del riesgo de síndrome metabólico, ya que incrementan la cantidad de bacterias productoras de butirato y disminuyen la producción de productores de lipopolisacáridos relacionados con el incremento de riesgo cardiovascular.

Estos cambios en la microbiota repercuten en **riesgo o protección ante una patología en específico**, lo cual le confiere a la dieta un **papel muy importante con potencial terapéutico accesible** (1).

Dado que el perfil microbiano intestinal es único para cada individuo y evoluciona a lo largo de la vida, el microbioma intestinal nos presenta más complejidades, así como nuevas oportunidades para la nutrigenómica y la nutrición personalizada. Cuando estudiamos los efectos de los nutrientes dietéticos en la expresión génica, debemos ser conscientes de que estos mismos pueden estar mediados por las bacterias intestinales (2).

En relación con la obesidad, y dadas las evidencias actuales, aún no está del todo claro cuál es el perfil de microbiota que se atribuye a la presencia de obesidad, aunque un factor claramente implicado sería la diversidad en la microbiota intestinal o sus posibles cambios funcionales. Por otra parte, los probióticos sabemos que afectan, directamente, a la microbiota intestinal, modulando su composición y, posiblemente, su funcionalidad. Un gran número de estudios en humanos han evaluado el impacto de los probióticos en la obesidad (3). En los últimos años se ha comprobado que la microbiota intestinal tiene un papel determinante en el control del peso corporal (3).

En muchas ocasiones, la decepcionante eficacia de las intervenciones dietéticas para la obesidad, y sus complicaciones, puede deberse, entre otros factores, a la falta de consideración de las variabilidades interindividuales en las respuestas nutricionales. Los estudios recientes demuestran que no todos los individuos responden de la misma manera a los cambios en el estilo de vida, y esto, ciertamente, se aplica a los cambios en la dieta. Los factores fundamentales, sugeridos para determinar nuestra respuesta individualizada a los alimentos y las implicaciones biológicas de su consumo, incluyen nuestro microbioma y las variaciones interpersonales en una variedad de exposiciones ambientales y factores de estilo de vida (4).

La contribución genética al riesgo de enfermedades ha sido conocida y estudiada durante décadas, mientras que la contribución de la microbiota ha sido ignorada hasta hace poco y es cada vez más apreciada para contribuir a las respuestas individualizadas a los alimentos, e incluso para vincular una variedad de factores ambientales a la fisiología del huésped. La inclusión del microbioma, como elemento necesario para explicar la singularidad personal, ha llevado a un cambio de paradigma en términos de nuestra comprensión de la variabilidad interindividual y cómo influye en las respuestas los factores ambientales como la dieta. Estamos ahora en una era en la que finalmente tenemos las tecnologías que nos permiten idear enfoques basados en datos para intervenciones dietéticas personalizadas que tienen en cuenta la variación a nivel de nuestro microbioma.

Pero ¿cómo contribuir desde el mundo de la empresa a la mejora de la diversidad bacteriana intestinal a través de la alimentación? En Central Lechera Asturiana y desde el Instituto Central Lechera Asturiana para la Nutrición Personalizada (ICLANP) apostamos por la alimentación saludable y por la salud. Prueba de ello es la investigación y trabajo llevados a cabo con el compromiso de ofrecer a las personas pruebas diagnósticas, así como productos alimenticios que, junto con unos hábitos saludables, mejoren la diversidad bacteriana a través de la alimentación. La base para la realización de todo ello era empezar por **conocer primero el microbioma de la población sana española**.

A pesar de la creciente evidencia de la relación entre el intestino humano y la salud, y entre dieta y la microbiota intestinal, el número de microbiomas intestinales que se han estudiado mundialmente hasta el momento, a nivel de país, es sorprendentemente bajo.

Los países mediterráneos, entre los que se encuentran algunos de los más longevos y sanos del mundo, no han sido considerados hasta la fecha en esos estudios a gran escala. De ahí, que nosotros nos planteamos su abordaje, ya que en España no se habían realizado antes y creímos importante conocer como era el microbioma de una persona sana española, con una dieta característica, la mediterránea.

Además, este conocimiento nos valdría posteriormente de patrón comparativo para detectar posibles desequilibrios en otros microbiomas que no se ajustara a él.

Así, analizando la microbiota de una persona y comparándola con el patrón obtenido en el estudio del microbioma español, podemos saber si contiene marcadores de alguna alteración y hacerle recomendaciones de manera personalizada para restaurar el equilibrio de su microbiota. Siempre a través de la alimentación saludable y con el fin de cuidar así su salud. Esta es la base de nuestro proyecto y el que estamos presentando en este documento.

Los recientes avances en la investigación de la microbiota intestinal enfatizan el potencial de modificar la composición de las bacterias intestinales como una intervención novedosa y efectiva para la ayuda en el manejo de enfermedades y la promoción de la salud. En la actualidad son numerosos los estudios que confirman que una alteración en la composición de la microbiota intestinal ha estado relacionada con varias enfermedades. Por ejemplo, un aumento de la proporción de *Firmicutes* con respecto al género *Bacteroides* se ha relacionado con la obesidad (5).

Iniciamos el estudio del microbioma español en 2019 y en diciembre del año 2021 se publica en la revista Scientific Reports, bajo el título **“Secuenciación del gen 16S rRNA y rangos de referencia para taxones microbianos clínicamente relevantes del microbioma intestinal humano en personas sanas de España”**. Fue llevado a cabo por investigadores y científicos de la Cátedra Universidad Complutense de Madrid (UCM)/Central Lechera Asturiana de Formación e Investigación en Nutrición y Educación para la Salud, adscrita al Departamento de Medicina de la Universidad UCM, de Darwin Bioprospecting Excellence, y del ICLANP, siendo financiado por este último prácticamente en su totalidad.

El estudio del microbioma español nos ha dado la información necesaria sobre cómo es la microbiota intestinal sana. Nuestros resultados reflejan la diversidad del microbioma español teniendo en cuenta la edad, el sexo del individuo sano y el lugar donde reside y confirman correlaciones microbioma-salud entre determinados marcadores microbianos y toda clase de variables dietéticas, pero que todas incluyen alimentos de la dieta mediterránea.

2. Datos identificativos de la persona que lo dirige

El proyecto lo presenta **Central Lechera Asturiana** desde su **Instituto Central Lechera Asturiana para la Nutrición Personalizada** con sede en Sierra de Granda S/N 33199- Granda, Siero.

Marta Hernández Cabria, Directora de Calidad y Nutrición, es la **Directora del proyecto**.

Dada la envergadura del proyecto ha sido necesario el trabajo en equipo de varios departamentos dentro de la organización de Capsa Food, además de Nutrición, como son I+D, Calidad y Marketing.

3. Datos de la institución a la que representa

Central Lechera Asturiana nace en **1967** como consecuencia de la dramática situación que estaba viviendo el campo asturiano cuando Jesús Saenz de Miera y Zapico crea el Grupo Sindical de Colonización al que se incorporan más de 12.000 ganaderos asturianos con el objetivo de crear un productor de leche asturiano a gran escala. Ese mismo año, finaliza la **construcción de la factoría en Granda (Principado de Asturias)**. Unos años más tarde, en el 1971 comienza la comercialización de su marca **Central Lechera Asturiana** y se lanza al mercado español la **primera botella de plástico no retornable**.

Posteriormente en el año **1997**, nace **Corporación Alimentaria Peñasanta, S.A (CAPSA FOOD)**, una sociedad anónima, sin participación de capital extranjero, hoy líder de ventas en España en las categorías de leche, nata y mantequilla. Cuenta con seis instalaciones productivas en Granda y Cabrales en el Principado de Asturias, Outeiro de Rei y Villagarcía de Arosa en Galicia, Zarzalejo en la Comunidad de Madrid y Lácteas Flor de Burgos en Castilla y León. CAPSA-FOOD surge tras la fusión de Central Lechera Asturiana y de las mercantiles Lacto Agrícola Rodríguez S.A. (Larsa) en Galicia y Cebalsa, Ato S.A. (Ato) en Cataluña; siendo Central Lechera Asturiana el mayor accionista.

Recientemente en 2024, CAPSA FOOD ha firmado el contrato de compra del **40% del capital de INNOLACT S.L.**

ICLANP nace en 2018 con el objetivo de investigar y mejorar el estado de salud y bienestar del individuo a través de la nutrición de precisión poniéndola a disposición de la sociedad, gracias a la colaboración de instituciones con una sólida reputación científica, como son:

- **Cátedra de Nutrición y Salud de la Universidad Complutense de Madrid Central Lechera Asturiana**, dirigida por el doctor Luis Collado.
- **Darwin Bioprospecting Excellence**, empresa integrada por científicos de la Universitat de València y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) que cuentan con más de 25 años de experiencia en microbiología.
- **SNGULAR**, creadora de la empresa BuyVIP como socio tecnológico.
- **CAPSA FOOD**, empresa láctea líder en España que, dentro de su plan estratégico y de RSC, tiene como uno de sus ejes principales el desarrollo de productos que aporten valor y contribuyan a la mejora de la salud y nutrición de los consumidores.

4. Breve resumen del proyecto, origen, objetivo, metodología y resultados

En Europa existían, hasta la fecha, únicamente cuatro estudios de microbioma intestinal procedentes de personas sanas: Reino Unido, Alemania, Países Bajos y Bélgica (6,7,8,9). El elaborado en España es el primero realizado en un país mediterráneo.

Uno de los principales rasgos de la cultura española es la dieta mediterránea, caracterizadas por el consumo prevalente de vegetales, grasas, legumbres, judías, cereales, pescado y grasas insaturadas. Los beneficios de este tipo de dieta son bien conocidos y su impacto sobre el microbioma se había empezado a estudiar en algunos trabajos previos, pero no se había abordado estudio alguno sobre la microbiota intestinal a nivel epidemiológico.

El objetivo era, por una parte, caracterizar el microbioma “normal” de la población sana española, como particular de país con una dieta mediterránea, y, por otra parte, posteriormente, una vez obtenido este patrón, poderlo utilizar comparativamente en futuras pruebas diagnósticas. En el caso de que estas pruebas arrojaran diferencias con el perfil obtenido, como consecuencia de disbiosis de la microbiota u otros desequilibrios, siempre se podría perseguir el equilibrio mediante la intervención dietética, teniendo en cuenta los resultados de este estudio.

El **‘Proyecto de microbioma español’** se diseñó en 2018 y, un año más tarde, en 2019, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. Durante dos años se ha llevado a cabo el proceso de reclutamiento de voluntarios y análisis de muestras, superando los obstáculos de la pandemia. Los científicos han trabajado con muestras que han aportado al estudio alrededor de 70 millones de datos.

Los resultados confirman “claramente la asociación entre algunos de los alimentos que caracterizan la Dieta Mediterránea (DM) (verduras y frutos secos, básicamente) con la abundancia de taxones bacterianos que, a su vez, se asocian a beneficios para la salud”.

Todo ello, supone un gran paso en el conocimiento del papel de la microbiota de cada individuo en aspectos como el procesamiento de nutrientes, la producción de vitaminas, la presencia de genes de resistencia a antibióticos.

5. Objetivos, material y métodos utilizados para su desarrollo

El objetivo principal del estudio fue establecer el **primer mapa español de la microbiota de la población sana y relacionarla con el abanico de variables dietéticas**. Otros objetivos dentro del mismo fueron:

- Comprender si los cambios en el microbioma humano se pueden correlacionar con cambios en la salud humana.
- Desarrollar nuevas herramientas tecnológicas y bioinformáticas necesarias para apoyar estos objetivos y abordar las implicaciones éticas, legales y sociales planteadas por la investigación en microbiomas humanos.
- Al aprovechar los enfoques metagenómicos para la secuenciación del ADN genómico, este ensayo sentará las bases para futuros estudios de comunidades microbianas asociadas a los humanos.

El reclutamiento se realizó a través de la web del Instituto Central Lechera de Nutrición: www.iclanp.com, así como también, todas las encuestas realizadas previas para determinar el estado de salud de cada persona y someterlo a los criterios de inclusión/exclusión del estudio. Todas las muestras estaban asociadas a los metadatos básicos del donante (rango de edad, sexo y región), y proporcionaron metadatos ampliados (peso, altura, hábitos alimentarios, condiciones médicas, etc.) a través de cuestionarios.

- **Cuestionario estándar EQ-5D-5L** (EuroQol Group, 2009) para evaluar el estado de salud genérico y para preseleccionar a los participantes con valores satisfactorios en cinco aspectos diferentes (movilidad autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión). (anexo 1)
- **Cuestionario *ad hoc*** para recuperar los datos de los participantes en cuanto a edad, sexo y ubicación, y para evaluar los diferentes criterios de inclusión/exclusión. (anexo 1)

Los voluntarios que obtuvieron una evaluación positiva en los pasos anteriores completaron un cuestionario adicional, sobre sus **hábitos alimenticios**. (anexo 1)

Una vez seleccionados los participantes para el estudio, se les hizo llegar un kit para la recolección de la muestra de heces para analizar su microbiota con unas instrucciones para la recolección de la misma. La toma de muestras fue realizada por cada participante con el Kit de Recogida y Conservación de Ácido Nucleico en Heces (Norgen Biotek). (anexo 2)

- **Sistema Norgen's Stool Nucleic Acid Collection and Preservation System**, es un sistema completo diseñado para la recogida, almacenamiento a temperatura ambiente y transporte de ácidos nucleicos de muestras de heces. Cada estuche entregado contiene: guantes de nitrilo, torundas con alcohol, papel de recogida Fe-Col® y el tubo de recogida y conservación de ácidos nucleicos en heces de Norgen que contiene el conservante de heces de Norgen en formato líquido. El conservante de heces elimina la necesidad de procesar o congelar inmediatamente las muestras y permite enviarlas a instalaciones de análisis centralizadas a temperatura ambiente. Los componentes del Stool Preservative permiten almacenar las muestras a temperatura ambiente durante más de 2 años para el ADN y hasta 7 días para el ARN. El conservante de heces también previene el crecimiento de bacterias Gram negativas y Gram positivas y de hongos, e inactiva los

virus, lo que permite que las muestras no infecciosas resultantes se manipulen y envíen de forma segura.

Una vez que la muestra estaba lista, se gestionaba la recogida de esta desde el Departamento de Nutrición del ICLANP, para que el personal de Correos Express acudiese al domicilio de la persona y hacer llegar la muestra al laboratorio.

Todas las muestras anonimizadas fueron procesadas en las instalaciones de Darwin Bioprospecting Excellence, SL (Valencia, España) siguiendo las normas IHMS (International Human Microbiome Standards).

Las muestras de heces se recibieron y procesaron en diferentes lotes. Se extrajo su ADN utilizando el Kit de Aislamiento de Ácido Nucleico de Heces. La secuenciación se llevó a cabo con ciclos de 2X250pb y 2 × 300pb en un dispositivo MiSeq de Illumina. La secuenciación del microbioma dio lugar a 36.441.101 lecturas unidas tras el filtrado de calidad y la eliminación de quimeras, con una mediana de 71.402 lecturas por muestra.

Una vez obtenidos los resultados, se enviaba a los participantes un informe con los mismos y además, unas recomendación para un estilo de vida saludable.

En cuanto a la disponibilidad de datos obtenidos: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-01002-1>

Los datos brutos de secuenciación del microbioma están disponibles únicamente para uso en investigación. El acceso a los datos puede solicitarse mediante el siguiente formulario en línea: [https:// forms. office. com/r/ v8rG8 j6r0B](https://forms.office.com/r/v8rG8j6r0B).

6. Identificación de las actuaciones realizadas

El mapa elaborado en España es el primero realizado en un país mediterráneo (10). El proyecto del conocimiento del microbioma español se diseñó en 2018 y fue aprobado por el **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid**. Desde entonces, y durante dos años, se ha llevado a cabo el proceso de reclutamiento de voluntarios y análisis de muestras, superando los obstáculos de la pandemia.

Este estudio fue dirigido a **personas sanas** con una edad comprendida entre los **18 y 70 años que cumplían los criterios de inclusión y que, por el contrario, no cumplían ninguno de los criterios de exclusión**, relacionados con una serie de infecciones, enfermedades, así como la ingesta de antibióticos en los últimos seis meses.

Los criterios de inclusión se detallan a continuación:

- Sujetos de sexo masculino o femenino
- Edad comprendida entre 18 y 70 años en el momento de la inclusión en el estudio.
- Deben ser capaces de proporcionar un consentimiento informado firmado y fechado.
- Sujetos sanos dispuestos y capaces de proporcionar muestras de heces.

Criterios de exclusión:

Se excluyó de la participación en este estudio a todo sujeto que cumpliera alguno de los siguientes criterios:

- Índice de masa corporal mayor o igual a 35 o menor o igual a 18 en el momento de la inclusión en el estudio.
- Uso de cualquiera de los siguientes medicamentos en los últimos 6 meses:
 - Antibióticos sistémicos (intravenosos, intramusculares u orales); Oral, intravenoso, intramuscular, corticosteroides orales, intravenosos, intramusculares, nasales o inhalados; Citocinas, Metotrexato o agentes citotóxicos inmunosupresores.
- Consumo de grandes dosis de probióticos comerciales (mayor o igual a 108 UFC / día): Incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, chicles o polvos en los que el probiótico es un componente primario principal. Los componentes dietéticos ordinarios como bebidas / leches fermentadas, yogures, alimentos no se aplican).
- Enfermedad aguda en el momento de la inscripción. La enfermedad aguda se define como la presencia de enfermedad moderada o grave con o sin fiebre moderada o grave, con o sin fiebre.
- Enfermedad pulmonar crónica, clínicamente significativa (no resuelta, que requiera tratamiento médico o medicamentos continuos), anormalidades de la función pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, hepática o renal, determinadas por el historial médico.
- Antecedentes de cáncer, excepto carcinomas de células escamosas o basales de la piel que hayan sido tratados médicamente mediante escisión local.
- Historial dietético inestable definido por cambios importantes en la dieta durante el mes anterior, en los que el sujeto ha eliminado o aumentado significativamente un grupo importante de alimentos en la dieta.
- Historia reciente de consumo crónico de alcohol.

- Prueba positiva de VIH, VHB o VHC.
- Cualquier inmunosupresión confirmada o sospechada o estado/condición de inmunodeficiencia (primaria o adquirida)
- Cirugía mayor del tracto gastrointestinal, con excepción de colecistectomía y apendicectomía en los últimos cinco años. Cualquier resección intestinal mayor en cualquier momento.
- Antecedentes de trastornos o enfermedades gastrointestinales activos no controlados, incluyendo: enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa leve-moderada-grave, enfermedad de Crohn leve-moderada-grave o colitis indeterminada); síndrome del intestino irritable moderado-grave; gastroenteritis, colitis o gastritis, diarrea persistente o crónica de etiología desconocida, infección recurrente por infección por Clostridium difficile o infección por Helicobacter pylori no tratada; estreñimiento crónico.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Tratamiento o sospecha de haber sufrido síndrome de shock tóxico.
- Pacientes que no puedan comprender o cumplimentar los cuestionarios propuestos.

Se diseñó un grupo de muestra **530 voluntarios sanos**, de acuerdo con los datos demográficos oficiales (www.ine.es) con el fin de tener una imagen representativa de la población española en términos de edad, sexo, edad y sexo y geografía (distribuidos en 17 comunidades autónomas y 2 ciudades autónomas). La muestra constó de **267 mujeres y 263 hombres**, con una edad comprendida entre los 18 y los 70 años, de todo el territorio español (incluyendo las Islas Canarias y Baleares, Ceuta y Melilla) (10). Finalmente, **528 participantes proporcionaron metadatos ampliados** (peso, talla, hábitos alimentarios, condiciones médicas, etc.) a través de cuestionarios en línea.

El número de individuos clasificados por regiones muestra a continuación:

Regiones	Tamaño muestra
ANDALUCÍA	96
ARAGÓN	15
ASTURIAS	12
ISLAS BALEARES	12
PAIS VASCO	25
ISLAS CANARIAS	20
CANTABRIA	7
CASTILLA Y LEÓN	28
CATALUÑA	86
CEUTA	1
EXTREMADURA	12
GALICIA	30
CASTILLA-LA MANCHA	23
MADRID	75
MELILLA	1
MURCIA	17
NAVARRA	7
LA RIOJA	4
COMUNIDAD VALENCIANA	57

Los voluntarios que obtuvieron una evaluación positiva en los pasos anteriores completaron un cuestionario adicional, en línea sobre los **hábitos alimenticios**. En concreto, se preguntó a los participantes por su consumo semanal y/o mensual (en número de raciones) de 43 alimentos diferentes (por ejemplo, pan, yogur, leche, etc.) y grupos de alimentos (por ejemplo, frutos secos, bebidas azucaradas, etc.). En el caso de los participantes que sólo proporcionaron el consumo semanal de determinados alimentos o grupos de alimentos, el consumo mensual se calculó multiplicando el consumo semanal por cuatro. Estos datos se utilizaron para **establecer asociaciones entre las variables relacionadas con la dieta y los marcadores microbianos**, como se describe a continuación. Los participantes seleccionados firmaron un consentimiento informado que contenía toda la información sobre los objetivos, la metodología general y los aspectos de gestión y protección de datos.

Toma de muestras de heces

La toma de muestras de heces fue realizada por cada participante con el Kit de Recogida y Conservación de Ácido Nucleico en Heces (Norgen Biotek), y las muestras anonimizadas fueron procesadas en las instalaciones de Darwin Bioprospecting Excellence, SL (Valencia, España) siguiendo las normas IHMS (International Human Microbiome Standards).

Secuenciación del microbioma

Las muestras se recibieron y procesaron en diferentes lotes desde mayo de 2019 hasta septiembre de 2020. Se extrajo ADN de las muestras de heces utilizando el Kit de Aislamiento de Ácido Nucleico de Heces (Norgen Biotek) siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, se utilizó el kit Qubit × 1 dsDNA HS Assay (Qubit 2.0 Fluorometer, Thermo Fisher, Waltham, Estados Unidos) para la cuantificación del ADN. Siguiendo el protocolo de bibliotecas de amplicones de Illumina, se generaron bibliotecas de amplicones de ADN utilizando una PCR de ciclo limitado: desnaturalización inicial a 95 °C durante 3 minutos, seguida de 25 ciclos de recocido (95 °C 30 s, 55 °C 30 s, 72 °C 30 s) extensión a 72 °C 5 minutos, utilizando una KAPA HiFi HotStart ReadyMix (KK2602). A continuación, se añadieron a los amplicones adaptadores de secuenciación Illumina y códigos de barras de doble índice (Nextera XT index kit v2, FC-131-2001). Las bibliotecas se normalizaron y agruparon antes de la secuenciación. A continuación, el grupo que contenía los amplicones indexados se cargó en el cartucho de reactivos MiSeq v3 (MS-102-3003) con un 10% de control PhiX para mejorar la llamada de bases durante la secuenciación, tal como recomienda Illumina para la secuenciación de amplicones. La secuenciación se llevó a cabo con ciclos de 2X250pb y 2 × 300pb en un dispositivo MiSeq de Illumina.

Análisis bioinformático y estadístico

Se evaluó la calidad de las lecturas con el plugin Demux, y posteriormente se recortaron los primeros del principio de las lecturas mediante DADA2 (q2-dada2) (11). Este plugin también se utilizó para denoiseñar y truncar las lecturas a 245 pb. Este complemento también se utilizó para eliminar el ruido y truncar las lecturas a 245 pb, y para agruparlas en variantes de secuencia de amplicón (ASV). Se utilizó SILVA (v. 138) (12) como base de datos de referencia para la asignación taxonómica. Se utilizó la nomenclatura de la taxonomía SILVA para preparar las figuras (es decir, se utilizó Bacteroidota en lugar de Bacteroidetes).

Los datos del microbioma se analizaron y visualizaron en RStudio, utilizando principalmente los paquetes phyloseq (13) y ggplot2. Las curvas de rarefacción se construyeron con las funciones

iNEXT y ggiNEXT (iNEXT) (14). Las correlaciones entre variables cuantitativas: **consumo mensual de alimentos o grupos de alimentos, IMC, edad, etc.** y la abundancia relativa de marcadores del microbioma se evaluaron mediante la prueba de correlación de rangos de Spearman. Las variables categóricas (sexo, región, etc.) se analizaron con DESeq2, utilizando su función integrada para normalizar los recuentos brutos del microbioma (15). Todos los valores p obtenidos en ambos casos se ajustaron mediante la función p.adjust de R con el procedimiento Benjamini-Hochberg (FDR), y la significación se definió con un valor p ajustado < 0,05. Las correlaciones significativas se representaron en mapas térmicos utilizando el paquete pheatmap. Las métricas de diversidad alfa se calcularon en el nivel ASV. Para las pruebas de diversidad alfa, todas las muestras se enrarecieron a 15.000 lecturas para mitigar la profundidad de secuenciación desigual. Diecisiete muestras no alcanzaron este umbral y, por tanto, se descartaron para el análisis de diversidad alfa.

Todos los procedimientos seguidos en este estudio (incluida la gestión y protección de datos) fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España). Todos los métodos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices y normativas pertinentes. Todos los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado.

7. Implicación y sinergias de los diferentes sectores implicados

Este proyecto nace en Central Lechera Asturiana desde el ICLANP y cuenta con un equipo de expertos y colaboradores de primer nivel, que se presentan a continuación:

1. **Instituto Central Lechera Asturiana para la Nutrición Personalizada**, nace en 2018 con la misión de investigar y mejorar el estado de salud y bienestar del individuo a través de la nutrición de precisión, gracias a la colaboración de instituciones con una sólida reputación científica y con el aporte de los últimos avances tecnológicos.
2. **Cátedra Central Lechera Asturiana de Nutrición y Salud de la Universidad Complutense de Madrid**. Dirigida por el Dr. Luis Collado, fue creada en 2011 en el marco del desarrollo de los convenios de colaboración Empresa - Universidad recogidos en la Ley Orgánica de Universidades (LOU). Está inscrita en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, a la que también están asociados hospitales como el Hospital Clínico de San Carlos, el Hospital Universitario 12 de Octubre y el Hospital Universitario Gregorio Marañón.
3. **Darwin Bioprospecting Excellence**. Equipo científico de la Universidad de Valencia y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). es una empresa fundada por científicos de la Universitat de València y del CSIC con más de 25 años de experiencia en microbiología. Desde su sede en el Parc Científic de la Universitat de València, DARWIN centra sus servicios en la exploración del microbioma, así como en la selección de microorganismos naturales con aplicaciones en alimentación, salud y medio ambiente. Para ello, el equipo de DARWIN cuenta con una amplia experiencia en el estudio de la ecología microbiana, así como un intenso dominio de las técnicas microbiológicas y de análisis de datos de secuenciación masiva.
4. **Sngular**. Es el socio tecnológico de una multinacional de software con 600 personas y más de 20 años de experiencia. Sngular lleva desarrollando eCommerces a medida desde 2003, y en 2005 creó BuyVIP, que 5 años después fue comprada por Amazon y siguió operando con la plataforma construida por Sngular durante dos años más como su puerta de entrada al mercado europeo.
5. **CAPSA FOOD**. Empresa láctea líder en España, siendo Central Lechera Asturiana su marca de referencia. Dentro de su plan estratégico y de Responsabilidad Social Corporativa, tiene como uno de sus ejes principales el desarrollo de productos que aporten valor y contribuyan a mejorar la salud y nutrición de los consumidores. CAPSA FOOD es la primera empresa de alimentación española con el Sello de Excelencia Europea EFQM +500. Asimismo, tiene un fuerte compromiso con la nutrición y alimentación saludable de las personas.

A medida que el proyecto avanza se han ido incorporando al mismo, otros colaboradores como:

6. **Instituto de Medicina Oncológica y Molecular de Asturias, IMOMA**. Es una entidad de referencia en Medicina Personalizada. Su objetivo es adaptar las intervenciones a las

necesidades únicas de cada individuo y enfermedad y para ello dispone de las últimas tecnologías, como la secuenciación de ADN de nueva generación. Con ella, el IMOMA lleva a cabo la secuenciación de regiones marcadoras del ADN microbiano que permiten identificar los distintos tipos de bacterias que conforman cada microbioma individual.

7. **IDEPA.** Es la agencia de Desarrollo Económico del Principado de Asturias, dependiente de la Consejería de Industria, Empleo y Promoción Económica. La misión es procurar el desarrollo económico equilibrado y sostenible del Principado de Asturias, mediante la creación y consolidación de un tejido empresarial diversificado, moderno y competitivo. La visión como organización es ser una institución líder y referente de la promoción empresarial, ejemplo de gestión eficiente y competencia técnica e integradora del compromiso del Gobierno regional y los agentes económicos y sociales, a favor del desarrollo sostenible del Principado de Asturias.

El proyecto del Microbioma Español fue subvencionado en una pequeña parte (27.463 euros) por este Organismo.

8. Descripción de la incorporación de la perspectiva de género y equidad en todo el proceso, desde el diseño hasta la evaluación de los resultados, así como de cualquier medida que fomente la igualdad entre mujeres y hombres

En el ICLANP trabajamos por satisfacer el bienestar social de nuestro capital humano. Es por ello que, nos centramos sobre el principio de igualdad interna y competitividad externa. La salud es una función habilitadora, es decir, permite a las personas alcanzar otras metas, incluida una responsabilidad en el cumplimiento de sus funciones profesionales.

Conscientes de que el talento y el compromiso de nuestro equipo es nuestro mayor activo y la base en la que sustentamos nuestros conocimientos como compañía, apostamos por el empleo de calidad. Gestionamos el talento a través de la selección, el desarrollo y la formación, a la vez que potenciamos las relaciones, contribuyendo a crear un buen entorno de trabajo.

Acorde a nuestro firme compromiso de ser una empresa socialmente responsable, garantizamos entre nuestros empleados la igualdad de oportunidades, a la vez que fomentamos la estabilidad laboral. Queremos satisfacer tanto el bienestar económico como social de nuestro capital humano.

Para ello, trabajamos sobre el principio de igualdad interna y competitividad externa, situándonos en línea con las mejores condiciones retributivas del mercado, apoyando los salarios con nuestra política de compensación.

Como reflejo de nuestra apuesta por la **igualdad y conciliación**, contamos con el certificado EFR (Empresa Familiarmente Responsable), persiguiendo la mejora del equilibrio persona-familia-sociedad- empresa. Materializamos este compromiso a través de diferentes acciones en materia de igualdad, entre las que destacan la prevención del acoso y la inserción de la mujer en el mundo laboral, así como un amplio catálogo de medidas de conciliación:

- Igualdad de oportunidades en materia de clasificación profesional.
- Fomento de la promoción interna.
- Reducción de la jornada laboral.
- Teletrabajo
- Horarios flexibles.



Contamos también con el sello **TOP EMPLOYER**, que evalúa a nivel mundial las Políticas de Recursos Humanos y las condiciones de trabajo, acredita que somos una de las mejores compañías para trabajar en España y refrenda nuestro compromiso como Empleador Ejemplar.



9. Evaluación de proceso y de resultados: metodología, indicadores y el impacto sobre la salud de la población diana

Descripción de la muestra

Un total de 530 individuos (267 mujeres y 263 hombres) de todo el territorio español (incluidas las Islas Canarias, Baleares, Ceuta y Melilla) formaron parte del estudio. La muestra fue diseñada para ser **representativa de la población española** en términos de sexo, edad y distribución geográfica.

Todas las muestras se asociaron a metadatos básicos del donante (rango de edad, sexo y región), mientras que **528 participantes proporcionaron metadatos ampliados** (peso, talla, hábitos alimentarios, condiciones médicas, etc.) a través de los cuestionarios realizados en línea.

Para establecer correlaciones entre los datos del microbioma (a nivel de phylum y género) y el consumo mensual de 43 alimentos diferentes (pan, yogur, leche, etc.) y grupos de alimentos (frutos secos, bebidas azucaradas, etc.) se utilizó la información sobre los hábitos alimentarios de los 528 participantes. También se incluyó como variable el índice de masa corporal (IMC). Para reducir la complejidad y la dimensionalidad de los datos del microbioma a nivel de género, sólo se incluyeron los géneros con una abundancia > 0,01% (n = 171).

La metodología llevada a cabo en el estudio ha sido comentada en el apartado nº5 del presente documento.

Este es el primer análisis a gran escala del microbioma intestinal de un país mediterráneo.

Indicadores y distintas asociaciones encontradas

La relación ***Firmicutes/Bacteroidota (F/B)*** se ha utilizado ampliamente para detectar disbiosis asociada a patologías, aunque la utilidad de este marcador es actualmente objeto de debate (16).

El **aumento o la disminución del cociente F/B se relaciona con la disbiosis**, de modo que el primero suele observarse con la obesidad y la segunda con la enfermedad inflamatoria intestinal (17,18). En nuestro estudio, la media del cociente F/B estaba en consonancia con los cocientes observados en otras cohortes sanas de regiones geográficas distantes como EE.UU., Reino Unido, Chile, Colombia y Argentina.

Se ha demostrado también que la diversidad alfa desempeña un papel esencial para comprender el microbioma intestinal humano, ya que la pérdida de diversidad microbiana se ha relacionado con la disbiosis intestinal en varias enfermedades humana (19,20).

De todas las variables incluidas en el estudio (sexo, IMC, hábitos alimentarios, etc.), **sólo la edad se asoció significativamente con la diversidad alfa** (correlación positiva).

Además, se estudió la relación entre la edad, el sexo y los hábitos alimentarios. El consumo mensual de dieciséis diferentes alimentos o grupos de alimentos se asoció a la edad, mientras que diecisiete variables dietéticas dependían del sexo. En general, el consumo de alimentos más saludables (p. ej., ensalada o cítricos) aumentaba con la edad, mientras que los hábitos dietéticos menos saludables (p. ej., consumo de bebidas azucaradas o patatas fritas) presentaban una correlación negativa con la edad.

En cuanto al sexo, las mujeres tendían a adherirse a patrones dietéticos más saludables y un mayor consumo de frutas y verduras.

En nuestro estudio, encontramos **diferencias menores entre el microbioma de los hombres y el de las mujeres**. Curiosamente, los hombres españoles mostraron una mayor abundancia de *Faecalibacterium* que las mujeres.

Se ha demostrado que la abundancia de *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia* depende de la edad (21). En nuestro estudio, se detectó una reducción de la abundancia de *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* con la edad, pero no se observaron asociaciones significativas entre la edad y *Akkermansia* o *Bacteroides*.

La abundancia del filo *Proteobacteria* y del género *Faecalibacterium* fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (Figura 1).

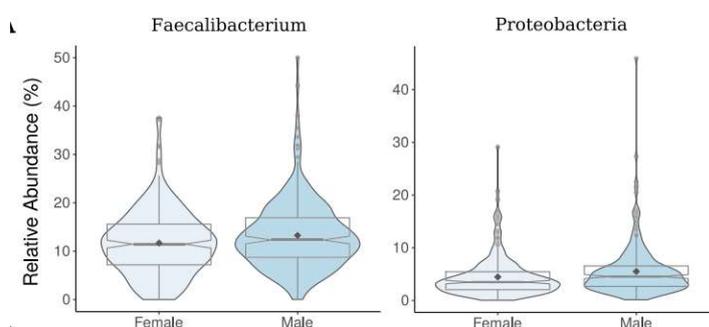


Figura 1. Abundancia relativa por sexo y edad de *Faecalibacterium* y *Proteobacteria*

Asociaciones del microbioma intestinal con variables relacionadas con la dieta.

Se ha demostrado que la dieta es un factor crucial para comprender la configuración de la microbiota intestinal humana y su modulación a lo largo de la vida (22,23,24). También cabe destacar que España suele considerarse un ejemplo paradigmático de adherencia a la dieta mediterránea, que se ha relacionado con múltiples efectos beneficiosos (25,26). Por ello, investigamos cómo el consumo de diferentes alimentos o grupos de alimentos influía en la composición del microbioma fecal.

Los dos filos bacterianos más dominantes en el microbioma intestinal español fueron *Firmicutes* y *Bacteroidota* seguidos de *Proteobacterias*, *Verrucomicrobiota* y *Actinobacteriota*. Esta composición taxonómica es la típica en individuos sanos (10).

Tanto *Verrucomicrobiota* como el grupo *Eubacterium eligens* y *Flavonifractor* dieron lugar al mayor número de asociaciones significativas a nivel de filo y género (cinco y siete asociaciones, respectivamente).

Algunos de nuestros hallazgos confirman los de otras cohortes y estudios, subrayando la solidez de las asociaciones a través de diferentes diseños experimentales, metodologías y variables ambientales. Por ejemplo, encontramos una correlación positiva entre el *Bifidobacterium* y la ingesta de lácteos.

También se identificó una asociación entre el yogur, la galactosa y la lactosa con una mayor abundancia de *Streptococcus thermophilus*.

Otro caso interesante es el del grupo *Eubacterium eligens* y el grupo *Ruminococcus torques*. El primero se asoció positivamente con los alimentos saludables y negativamente con la carne picada (incluidas las hamburguesas y las salchichas) y las bebidas espirituosas, así como con el grupo pizza/croqueta/otros lo que es similar a lo observado en otros estudios (27,28).

Además, *Eubacterium eligens* se relacionó con una mayor adherencia a la DM, mientras que *Ruminococcus torques* se ha asociado negativamente con la DM (29,30).

En conjunto, y teniendo en cuenta que la población española sigue la DM, el grupo *Flavonifractor*, *Ruminococcus torques* y *Eubacterium eligens* podrían proponerse como marcadores microbianos intestinales de la adherencia o no a esta dieta.

Por otra parte, el consumo mensual de frutos secos se asoció con el mayor número de marcadores microbianos. Aunque las distintas variables dietéticas analizadas mostraron correlaciones con diferentes taxones microbianos, el consumo de verduras de guarnición, ensalada, judías verdes/huerto/espinacas, y frutos secos, dio lugar a correlaciones similares en términos de patrones microbianos. Curiosamente, estas asociaciones tendían a ser opuestas a las establecidas para el consumo de bebidas azucaradas (figura 2A).

El género *Flavonifractor* fue un ejemplo paradigmático, se asoció positivamente con las bebidas azucaradas, pero negativamente con el consumo de frutos secos, frutas y verduras varias. De forma similar, la abundancia del grupo *Ruminococcus torques* se asoció positivamente con indicadores de consumo de carne, y negativamente con frutos secos y judías verdes/fríjoles.

Por el contrario, el grupo *Eubacterium eligens* se asoció positivamente con el consumo de frutos secos, ensaladas y judías verdes/espinacas, y negativamente con el consumo de carne picada, entre otros.

Sorprendentemente, los taxones asociados con el IMC no mostraron ninguna correlación con otras variables de la dieta, excepto los grupos *Marvinbryantia* y *Christensenellaceae R-7*, que se asociaron negativamente con el IMC y positivamente con el consumo de frutos secos. En nivel de filo, se estableció una correlación entre el IMC y las Proteobacterias. Además, cinco variables de la dieta (correspondientes a alimentos o grupos de alimentos con un alto contenido en azúcar) se asociaron con una reducción de *Verrucomicrobiota* (figura 2 B).

Otras asociaciones destacables halladas fueron:

- Una correlación negativa entre *Akkermansia*, un género que se ha relacionado inversamente con varias enfermedades (31) y un mayor consumo de bebidas azucaradas y espirituosas.
- Una correlación inversa entre el consumo de vino y tanto *Bifidobacterium* como *Acidaminococcus*.
- Una correlación positiva entre el consumo de legumbres, alimentos clave de la DM, y *Coprococcus*. Se demostró que este género aumenta con indicadores más elevados de calidad de vida y se reduce en la depresión (32).
- Varias correlaciones entre el IMC y diferentes géneros, incluida una asociación positiva con la abundancia de *Roseburia*.

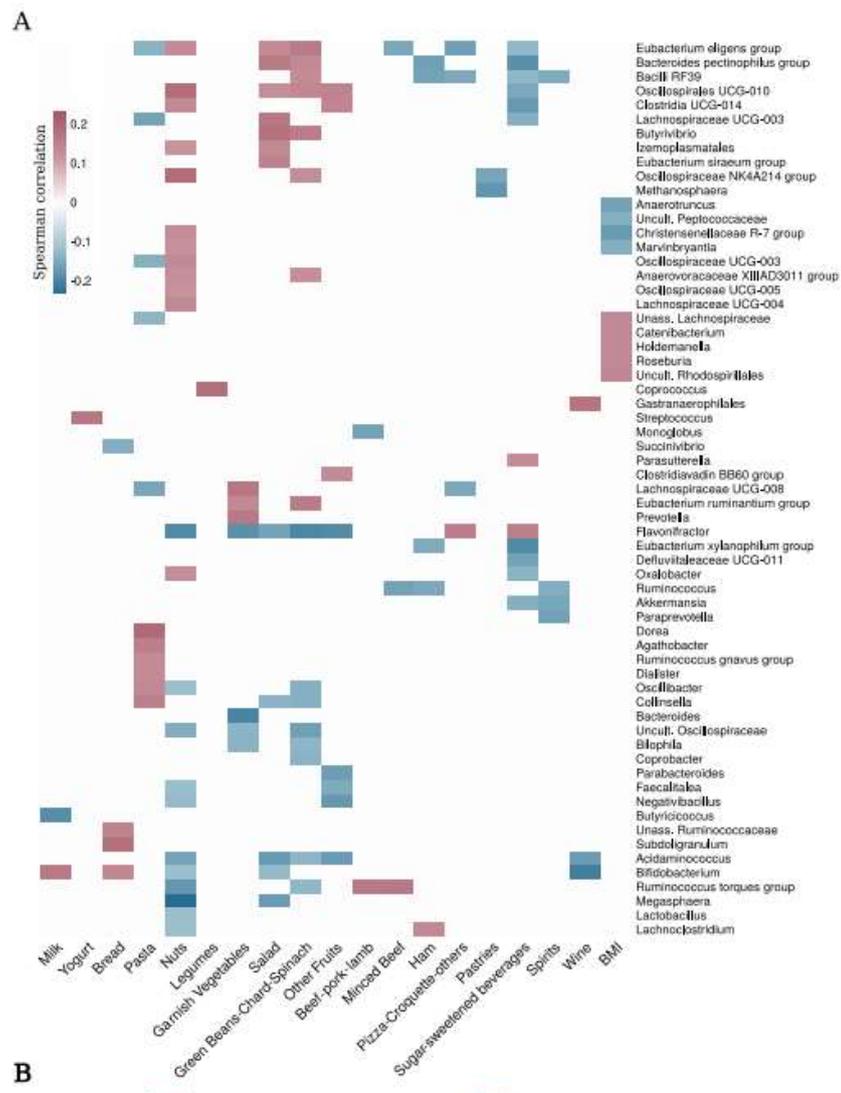


Figura 2. Asociaciones de taxones microbianos (A: Género; B: Phyla) con el consumo de determinados alimentos o grupos de alimentos

Impacto sobre la salud de la población diana

En conjunto, el presente trabajo constituye el primer análisis completo del microbioma intestinal de un país mediterráneo.

Nuestros hallazgos confirman claramente la asociación entre algunos de los alimentos que caracterizan la **dieta mediterránea** (verduras y frutos secos, fundamentalmente) con la **abundancia de taxones bacterianos** que, a su vez, se asocian con **beneficios para la salud**.

Además, se ha demostrado que **los hábitos dietéticos dependen del sexo y de la edad**. En concreto, las **mujeres** tienden a seguir **pautas alimentarias más sanas**, mientras que los jóvenes consumen más alimentos o grupos de alimentos menos sanos.

Esto sugiere que la **adherencia a la DM en España está disminuyendo entre los jóvenes**, lo que podría tener un **impacto negativo en el estado de salud** y la **composición del microbioma intestinal de la población española**.

A pesar de las dificultades encontradas al comparar nuestra investigación con otros estudios debido a sesgos metodológicos, nuestros resultados demuestran la robustez de las asociaciones entre rasgos de estilos de vida saludables y marcadores microbianos concretos, algunos de los cuales no han sido estudiados en profundidad en estudios anteriores sobre el microbioma a escala nacional.

En conjunto, nuestros resultados sugieren firmemente un **doble efecto de la dieta mediterránea sobre la salud de los españoles**: los directos (es decir, los valores nutricionales «inherentes» como el contenido en vitaminas, fibra, grasas saludables, etc.) e indirectos a través de una asociación aún no del todo comprendida, pero fuerte entre alimentos específicos, marcadores microbianos y salud.

10. Propuesta sobre la continuidad del proyecto prevista para los próximos años, y la financiación económica con la que se cuenta para desarrollarlo

El Estudio del microbioma español, describe el microbioma del español sano, proporcionando una sólida base para futuros estudios que investiguen los efectos de la composición del microbioma intestinal y las desviaciones en la adherencia a la dieta mediterránea.

Está previsto, en una segunda fase y, si el equipo investigador obtiene la financiación se realizará la secuenciación completa del ADN extraído de las muestras para secuenciar todos los genes microbios presentes en las muestras. Esto tiene implicaciones muy relevantes para conocer el papel de la microbiota de cada individuo en aspectos como el procesamiento de nutrientes, la producción de vitaminas, la presencia de genes de resistencia a antibióticos, etc.

Actualmente, las muestras del ADN sobrante están almacenadas bajo custodia del centro que se encargó de la secuenciación del gen 16S rRna (Darwin Bioprospecting), siendo la propiedad de dichas muestras del ICLANP.

Desde el Instituto Central Lechera Asturiana para la Nutrición Personalizada seguimos trabajando día a día con el objetivo de promover la salud a través de la nutrición de precisión.

A continuación, se muestran los datos de inversión que se destinó al **Estudio del Microbioma Español** durante los años **2019-2021**. Cabe destacar que una parte de la cuantía total ha sido subvencionada por el Instituto del Desarrollo Económico del Principado de Asturias, IDEPA, concretamente 27.463,30 €. El Nº de Expediente correspondiente es: IDE/2020/000363

ESTUDIO MICROBIOMA ESPAÑOL* (€)	2019-2021
Test microbioma	137.200
Actividades científicas y publicaciones	40.324
Sueldos y salarios	60.345
Otros servicios (estudio piloto, otros análisis, logística muestras)	65.325
TOTAL	202.870

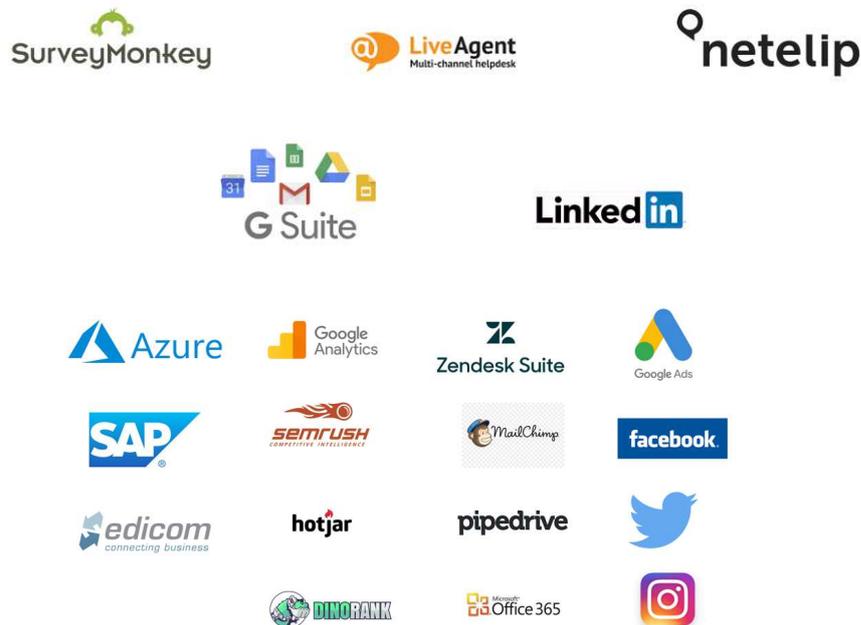
11. El planteamiento innovador y original

Hasta la fecha no existe ningún tipo de estudio en España como este. El planteamiento más innovador y original del proyecto ha sido, por un lado, el hecho de que una empresa privada investigue el mundo de la microbiota intestinal basándose en la alimentación saludable, concretamente en la DM. Además, podremos utilizar después el patrón que hemos obtenido, como comparador para poder conocer el estado del microbioma de una persona y mejorarlo mediante intervención dietética.

Por otra parte, destacar que el estudio del microbioma español constituye la democratización de una investigación, pionera en España y en el mundo, llevada al ciudadano de a pie, con el fin de mejorar su salud a través de su microbiota, valiéndonos de la alimentación saludable.

El hecho de que una empresa privada emplee fondos en pro del beneficio social y que el patrón obtenido pueda ser utilizado por otros organismos, instituciones, centros investigadores..., supone un hito social y de solidaridad poco frecuente e innovador, a la par que puede servir de ejemplo a otras organizaciones, de forma, que la puesta en común de las investigaciones, nos ayuden a conseguir avances científicos que nos permitan mejorar la salud de la población.

Además de las novedades técnicas de secuenciación utilizadas en los laboratorios, los proveedores con los que hemos trabajado a nivel informático para el desarrollo del Estudio del Microbioma Español, utilizando todas las herramientas disponibles para trabajar con éxito en el reclutamiento de las personas, trabajo de los datos obtenidos y puesta en valor de la información extraída a través de las redes sociales más en auge.



En la actualidad, los problemas provocados por una mala alimentación y, consecuentemente, una mala nutrición, dominan la situación sanitaria a nivel global. Es por esta razón por la que una la Nutrición Personalizada (NP) cobra cada vez más relevancia a la hora de seguir avanzando para reducir esta situación.

Además, podemos trasladar este mapa del microbioma español sano a pruebas de comparación diagnósticas para aquellas personas interesadas en conocer su microbioma. Esto nos va a permitir detectar si existen marcadores de alteración en ella y mejorarlos con un determinado tipo de alimentación.

La NP es una rama de la ciencia de la alimentación que ha ganado terreno en la actualidad, debido a los avances científicos. Se puede definir como aquella que utiliza de manera específica la información de cada individuo, basada en la evidencia, para proporcionar soluciones que puedan desencadenar un cambio en su comportamiento y, en consecuencia, una mejora en la salud. Las últimas evidencias científicas indican que, intervenciones personalizadas ayudan a impulsar el cambio de comportamiento dietético e influyen positivamente en los resultados de salud. Esto ha supuesto la necesidad de instaurar pruebas con el objetivo de conocer las necesidades exactas del consumidor, para proporcionarle servicios y productos que sean capaces de cubrir exactamente lo que se necesita.

El estilo de vida, la alimentación, el consumo de antibióticos o el proceso de envejecimiento determinan cambios en la composición de la microbiota intestinal y, como consecuencia, la posibilidad de padecer enfermedades crónicas no transmisibles. Actualmente, se dispone de suficiente evidencia científica que refuerza la **importancia de la dieta** para el establecimiento, la estructura y la actividad funcional de la **microbiota intestinal**, así como estudios que demuestran el papel de la alimentación saludable en determinadas enfermedades, a través de sus efectos sobre el equilibrio de las bacterias intestinales (33).

La **modulación de la microbiota intestinal, a través de la intervención dietética**, se ha convertido en una estrategia preventiva y terapéutica para muchas afecciones. Los hábitos dietéticos y, sobre todo, la disminución del consumo de fibra se ha relacionado con determinados patrones de la composición de la microbiota. Una alimentación no adecuada tiene impacto directo en la aparición de enfermedades no transmisibles como la obesidad, el síndrome metabólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. A la vez, una dieta saludable, así como intervenciones nutricionales personalizadas pueden ser valiosas a la hora de recuperar el equilibrio en microbiota. Alcanzar una mayor diversidad, lo que puede suponer, a la larga, una prevención en dichas enfermedades (33). Sirvan como ejemplos, por un lado, un reciente metaanálisis que muestra que la administración de determinadas cepas probióticas reduce significativamente el peso corporal, el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa en personas obesas (34), y, por otro, una propuesta de intervención dietética como modelo de la llamada nutrición de precisión (35).

Los estudios que identifican asociaciones entre microbiota y salud en los seres humanos proporcionan pruebas que señalan el papel de la dieta en determinadas enfermedades, a través de sus efectos sobre las comunidades microbianas del intestino. La modulación de esta microbiota con una alimentación saludable o el empleo de probióticos y prebióticos seguramente ayude a prevenir enfermedades como la obesidad ó el síndrome metabólico.

12. Inclusión de criterios de sostenibilidad y relación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Agenda 2030

El estudio está totalmente alineado con uno de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030. En concreto, **el ODS 3 -Salud y Bienestar** pretende garantizar una vida sana y promover el bienestar a todas las personas, pudiendo acceder a los más altos sistemas de salud y asistencia sanitaria, sin importar su condición social o poder adquisitivo. El practicar una **Nutrición Personalizada basada en la dieta mediterránea**, a través del conocimiento del estado de la microbiota, implica una **mejora en la salud de la población** y por tanto un **aumento en la esperanza de vida**.

La **sostenibilidad**, entendida desde una perspectiva general, consiste en satisfacer las necesidades de las generaciones actuales sin comprometer a las necesidades de las futuras, al mismo tiempo que se garantiza un equilibrio entre el crecimiento de la economía, el respeto al medioambiente y el bienestar social.

Los sistemas alimentarios actuales ponen en peligro la producción actual y futura de alimentos y no satisfacen adecuadamente las necesidades nutricionales de la población. Es por ello por lo que la necesidad de cambiar a sistemas alimentarios más sostenibles es cada vez más evidente, pero esto no es sencillo de alcanzar.

En la última década, más y más países han comenzado a incorporar directrices de sostenibilidad en sus políticas alimentarias y en sus programas de educación al consumidor. Las recomendaciones promueven prácticas y elecciones alimentarias específicas, lo que se puede relacionar con el alcance de una adecuada nutrición personalizada. Dichas recomendaciones incluyen, por ejemplo: tener una alimentación que incluya alimentos de origen vegetal, tener como prioridad alimentos locales y de temporada, reducir el desperdicio de alimentos, consumir pescado de reservas sostenibles y reducir el consumo de alimentos altamente procesados y bebidas azucaradas.

Las dietas **saludables y sostenibles** como la dieta mediterránea son esenciales para promover la nutrición para todos, proteger el medio ambiente y luchar contra el desperdicio de alimentos. En España, una mayor adherencia a la DM **reduciría las emisiones de gases efecto invernadero (72%), el uso del suelo (58%), el consumo de energía (52%) y el consumo de agua (33%)**. Es decir, se ha demostrado que seguir la dieta mediterránea puede ser un elemento estratégico para combatir el cambio climático. (36)

Ante este contexto, la dieta mediterránea se convierte en una pieza clave para afrontar **11** de los **17 ODS** de la Organización de las Naciones Unidas (ONU).

El reconocimiento de la Unesco, con la consiguiente mayor visibilidad y aceptación de la DM en todo el mundo, junto con más y mejores evidencias científicas sobre sus beneficios y efectividad en la longevidad, la calidad de vida y la prevención de enfermedades, ha llevado a este patrón dietético a un nivel sin precedentes. Para ello, la DM debería identificarse como un modelo alimentario saludable y ambientalmente sostenible, así como un patrimonio cultural antiguo que confiere identidad y pertenencia. (37)

En conclusión, una **nutrición personalizada y sostenible** debería ser aquella que tenga en cuenta a las personas, al planeta y a la sociedad. Esto implicaría un mayor enfoque en las prácticas agrarias y de abastecimiento, respetuosas con el medio ambiente, cadenas de suministro de

circuito cerrado, el desarrollo de soluciones para alimentar a poblaciones necesitadas y encontrar el valor nutricional y de salud a nivel individual.

13. Bibliografía

1. Khavandegar A, Heidarzadeh A, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Ejtahed HS, Larijani B, et al. Adherence to the Mediterranean diet can beneficially affect the gut microbiota composition: a systematic review. *BMC Med Genomics*. 2024;17(1):91.
2. Randeni N, Bordiga M, Xu B. A Comprehensive Review of the Triangular Relationship among Diet-Gut Microbiota-Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17).
3. Soldán M, Argalášová L, Hadvinová L, Galileo B, Babjaková J. The Effect of Dietary Types on Gut Microbiota Composition and Development of Non-Communicable Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024;16(18):3134.
4. Larrosa Pérez M, Martínez-López S, González-Rodríguez LG, Loria Kohen V, de Lucas Moreno B. Microbiota-diet interactions: towards personalized nutrition. *Nutr Hosp*. 2022;39(3):39-43.
5. Merino Rivera JA, Taracena Pacheco S, Díaz Greene EJ, Rodríguez Weber FL. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med*. 2021;19 (1):92-100.
6. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560–4.
7. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352(6285):565–9.
8. Rühlemann MC, Hermes BM, Bang C, Doms S, Moitinho-Silva L, Thingholm LB, et al. Genome-wide association study in 8,956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome. *Nat Genet*. 2021;53(2):147–55.
9. Jackson MA, Verdi S, Maxan M-E, Shin CM, Zierer J, Bowyer RCE, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort. *Nat Commun*. 2018;9(1):2655.
10. Latorre-Perez A, Hernández M, Iglesias JR, Morán J, Pascual J, Porcar M, et al. The Spanish gut microbiome reveals links between microorganisms and Mediterranean diet. *Sci Rep*. 2021;11(1):21602.
11. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001.
12. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJA, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581–3.
13. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:590-6.
14. Hsieh TC, Ma KH, Chao A. iNEXT: an R package for rarefaction and extrapolation of species diversity (Hill numbers). *Methods Ecol Evol*. 2016;7(12):1451–6.
15. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol*. 2014;15:550.
16. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020;12(5):1474.

17. Oduaran OH, Tamburini FB, Sahibdeen V, Brewster R, Gómez-Olivé FX, Kahn K, et al. Gut microbiome profiling of a rural and urban South African cohort reveals biomarkers of a population in lifestyle transition. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):330.
18. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms.* 2020;8(11):1715.
19. Wilkins LJ, Monga M, Miller, AW. Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Sci. Rep.* 2019; 9:1–10.
20. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: Should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front. Microbiol.* 2016; 7:1–12.
21. Salazar N, Arbolea S, Fernández-Navarro T, de Los Reyes-Gavilán CG, Gonzalez S, Gueimonde M. Age-associated changes in gut Microbiota and dietary components related with the immune system in adulthood and old age: A cross-sectional study. *Nutrients.* 2019;11(8).
22. Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A, La Vecchia C, Bamia C. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: Meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2018; 120: 1081–1097.
23. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(1):35–56.
24. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(12):742–53.
25. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Le Roy CI. Effect of diet on the gut Microbiota: Rethinking intervention duration. *Nutrients.* 2019;11(12):2862.
26. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health: A critical review. *Circ Res.* 2019;124(5):779–98.
27. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565–9
28. Asnicar F, Berry SE, Valdes AM, Nguyen LH, Piccinno G, Drew DA, et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med.* 2021;27(2):321–32.
29. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut.* 2020;69(7):1218–28.
30. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut.* 2020;69(7):1258–68.
31. Geerlings SY, Kostopoulos I, de Vos WM, Belzer C. *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: When, where, and how? *Microorganisms.* 2018;6(3):75.
32. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 2019;4(4):623–32.
33. Álvarez-Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp.* 2018;35(6):11-15.

34. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmæsæth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 2018;19:219-32.
35. De Filippis F, Vitaglione P, Cuomo R, Berni Canani R, Ercolini D. Dietary interventions to modulate the gut microbiome-how far away are we from precision medicine. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2142–54.
36. Kowalsky TO, Morilla Romero de la Osa R, Cerrillo I. Sustainable Diets as Tools to Harmonize the Health of Individuals, Communities and the Planet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(5):928.
37. Serra-Majem L, Ortiz-Andrellucchi A. La dieta mediterránea como ejemplo de una alimentación y nutrición sostenibles: enfoque multidisciplinar. *Nutr Hosp*. 2018;35(4):96-101.